

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**UTILIDAD DE LA FERRITINA COMO BIOMARCADOR DEL ESTADO
DE HIERRO EN NEONATOS
MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

**Henry Geovanni Girón Linares
Zabdi Alicia Echeverría Amado
María José Reyes Moreira
Juan Sebastian Toledo Wurmser**

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2020

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. ZABDI ALICIA ECHEVERRÍA AMADO 201310151 2862601520101
2. HENRY GEOVANNI GIRÓN LINARES 201400092 3124466160415
3. MARÍA JOSÉ REYES MOREIRA 201407277 2672021990101
4. JUAN SEBASTIAN TOLEDO WURMSER 201407632 2939704750101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**UTILIDAD DE LA FERRITINA COMO BIOMARCADOR
DEL ESTADO DE HIERRO EN NEONATOS**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de septiembre del año dos mil veinte.

USAC
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

“... Y ENSEÑAR A TODOS”



Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. ZABDI ALICIA ECHEVERRÍA AMADO 201310151 2862601520101
2. HENRY GEOVANNI GIRÓN LINARES 201400092 3124466160415
3. MARÍA JOSÉ REYES MOREIRA 201407277 2672021990101
4. JUAN SEBASTIAN TOLEDO WURMSER 201407632 2939704750101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**UTILIDAD DE LA FERRITINA COMO BIOMARCADOR
DEL ESTADO DE HIERRO EN NEONATOS**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de septiembre del año dos mil veinte.

"DAR Y ENSEÑAR A TODOS"



Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

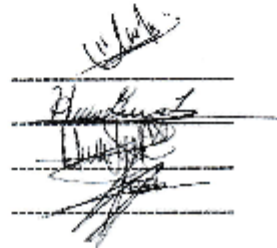


Guatemala, 29 de septiembre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente
Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. ZABDI ALICIA ECHEVERRÍA AMADO
2. HENRY GEOVANNI GIRÓN LINARES
3. MARÍA JOSÉ REYES MOREIRA
4. JUAN SEBASTIAN TOLEDO WURMSER



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**UTILIDAD DE LA FERRITINA COMO BIOMARCADOR
DEL ESTADO DE HIERRO EN NEONATOS**

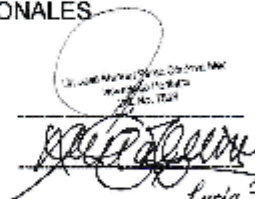
Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. José Manuel Pérez Córdova

Revisora: Dra. Lucía Eleonora Terrón Gómez

Reg. de personal 20202021



Lucía Terrón Gómez
MÉDICA Y CIRUJANA
COLEGIADA No. 11,193



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIA

A Dios

Por hacer posible este trabajo y acompañarnos en cada paso de la carrera.

A nuestros padres

Por su amor incondicional y sabiduría. Por aconsejarnos y convertirnos las personas que somos hoy.

A nuestros Maestros

Por formarnos como profesionales, por su paciencia y entrega en la formación de buenos médicos.

A nuestras familias

Por su amor y comprensión durante la carrera, y brindarnos su apoyo.

A nuestros amigos

Por darnos su apoyo incondicional y compartir con nosotros los mejores momentos y la mejor etapa de nuestras vidas.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Porque nada habría sido posible sin su apoyo y fortaleza.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por abrirnos sus puertas y formarnos como profesionales y enseñarnos el servicio a la humanidad.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por ser nuestra casa de estudios y brindarnos todos los conocimientos para ser médicos integrales y con valores.

A nuestros padres

Por ser nuestra fuente de inspiración, por apoyarnos en todo momento y darnos ánimos cuando lo necesitamos.

A nuestro Asesor Dr. José Manuel Pérez

Por su dedicación, apoyo y guía durante el proceso de realización de este trabajo de graduación.

A nuestra Revisora Dra. Lucía Terrón

Por el apoyo y paciencia durante el proceso de realización de este trabajo de graduación.

Al Dr. Rony Ríos

Por la paciencia y dedicación, en el proceso de realización de este trabajo de graduación.

ÍNDICE GENERAL

Introducción.....	i
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos.....	v
Métodos y técnicas	vi
 Contenido temático.....	1
 Capítulo 1 Relación entre el metabolismo del hierro y la ferritina	1
 Capítulo 2. Niveles de ferritina en el recién nacido.....	13
 Capítulo 3. Factores que afectan la medición de ferritina en el recién nacido.....	20
 Capítulo 4. Efectos de la deficiencia de hierro en el recién nacido	35
 Capítulo 5. Análisis.....	44
Conclusiones.....	50
Recomendaciones.....	52
Referencias bibliográficas	53
Anexos	62
Índice de tablas	70

PRÓLOGO

El presente trabajo monográfico se realizó con el objetivo de describir el estado actual de niveles de ferritina en recién nacidos, debido a que Guatemala presenta indicadores deficientes en el campo de la nutrición materno infantil.

En el marco de las deficiencias nutricionales que pueden presentarse, la más común y con mayor prevalencia, es la deficiencia de hierro, afectando a un alto porcentaje de individuos de todas las edades, aunque esta monografía se enfoca principalmente en el recién nacido.

La monografía compila a través de 5 capítulos, temas relacionados con el metabolismo del hierro, determina los procesos fisiológicos y metabólicos en los que se utiliza el hierro y se almacena en forma de ferritina planteando los niveles óptimos, describen factores de riesgo maternos y fetales que afectan los niveles de ferritina en el recién nacido, identificando los requerimientos de hierro para los neonatos y los diferentes esquemas de suplementación y para finalizar se identifica como la deficiencia de hierro afecta la salud de un recién nacido, especialmente en el neurodesarrollo.

Por último, se incluye un capítulo de análisis, donde se realiza un recorrido por la revisión teórica planteada que orienta las conclusiones del estudio.

La elaboración de esta monografía es fruto de la recopilación de material bibliográfico, artículos de revistas y estudios científicos, los cuales brindaron información de impacto.

Dra. Lucía Eleonora Terrón Gómez

INTRODUCCIÓN

Las deficiencias nutricionales son un tema de gran relevancia en la actualidad que representan una de las principales causas de mortalidad y sobre todo de morbilidad a largo plazo, especialmente en las poblaciones más vulnerables, como lo son las mujeres en edad fértil y los infantes que viven en áreas de pobreza y extrema pobreza. De entre todas las deficiencias nutricionales, la más común y con mayor prevalencia es la deficiencia de hierro, afectando a un alto porcentaje de individuos de todas las edades. Se estima que está presente en aproximadamente el 32% de los niños menores de 5 años y en aproximadamente el 14% de las mujeres en edad fértil. Estos dos grupos son de especial interés, ya que la prevalencia de este problema puede generar complicaciones a mediano y largo plazo, tanto para las madres, como para sus hijos.¹

La edad gestacional tiene una relación directa con las reservas de hierro, a mayor edad gestacional, más adecuadas son las reservas, no contar con suficientes reservas férricas puede llevar a complicaciones que varían desde alteraciones hematológicas hasta daño permanente en el neurodesarrollo. En estos casos se observa una disminución en las funciones cognitivas de los individuos, con disminución de coeficiente intelectual y repercusiones en el desarrollo integral como persona. La situación mencionada no se limita al individuo afectado por la deficiencia de hierro, sino también afecta a la sociedad a la que pertenece.¹

La deficiencia de hierro es un problema fácilmente tratable y altamente prevenible si se siguen estrategias adecuadamente diseñadas. Actualmente, las estrategias se basan principalmente en la prevención a través de la suplementación materna. Sin embargo, cuando se analiza la situación del recién nacido existen muchos factores a tomar en cuenta y que en gran medida pueden llegar a afectar sus reservas de hierro y por ende evitar que se lleve a cabo un adecuado desarrollo. Para garantizar la suficiencia de hierro en todos los recién nacidos resulta necesario un método confiable y sistematizado para estimar los niveles del mismo mineral en cada individuo. El método más utilizado para la estimación en otros grupos etarios es el análisis de los niveles de hemoglobina y los índices eritrocitarios, los cuales resultan poco útiles en la edad neonatal ya que se prioriza la eritropoyesis antes que el uso de hierro por otros órganos, por lo que para el momento en el que se ven afectados los índices eritrocitarios y la hemoglobina, el neurodesarrollo del neonato ya ha sido afectado.^{2,3}

Considerando la problemática mencionada, en la actualidad se utilizan otros biomarcadores que son capaces de detectar de forma más temprana la deficiencia de hierro en un neonato. Entre estos se encuentran la ferritina, el recuento de reticulocitos y la relación hemoglobina/protoporfirina de zinc. La ferritina es el método más utilizado, ya que es

altamente sensible para la detección de deficiencia de hierro y puede llegar a detectarla durante la primera etapa de la deficiencia, cuando otros biomarcadores aún no se han visto afectados. Sin embargo, la ferritina no se utiliza de forma estandarizada como método de tamizaje y no existe un consenso por alguna asociación de renombre sobre los rangos considerados normales durante la etapa neonatal.⁴

Para la realización de la monografía se eligió un diseño exploratorio. Con base a ello se recopiló y se analizó información obtenida de artículos de revistas médicas, libros y documentos científicos, los cuales brindaron información sobre el estudio de niveles de ferritina en neonatos. Se tomaron en cuenta estudios desde el año 2000 al año 2020 para obtener una idea amplia y clara de la información que se tiene sobre la temática ya expuesta. Considerando el conocimiento recolectado, se pudo determinar cómo se ha actualizado con el tiempo la información con la que se cuenta, y donde se pueden encontrar brechas de información.

Se decidió utilizar buscadores como Mendeley, Google Scholar y Pubmed, debido a la gran cantidad de herramientas de búsqueda con la que cuentan y la disponibilidad de un gran número de artículos y estudios necesarios para recopilar el conocimiento necesario. Se tomaron en cuenta estudios observacionales descriptivos, analíticos y experimentales, así como artículos de revisión y libros de texto. Posterior a ser revisados y analizados, se escogieron los documentos que más atendieron a las necesidades del estudio, y se obtuvo así la información pertinente para alcanzar el objetivo del trabajo monográfico.

Se dividió la monografía en capítulos que corresponden a los objetivos específicos y que contestan a la pregunta de investigación. El contenido se distribuyó en 5 capítulos. En el primer capítulo se expone la relación de la ferritina con el metabolismo de hierro. En el segundo capítulo se describen los niveles de ferritina en recién nacidos. El tercer capítulo se especifican los factores que afectan los niveles de ferritina en un recién nacido. El siguiente capítulo expone los efectos de la deficiencia de hierro en el recién nacido. Por último, se realizó un análisis de todos los capítulos anteriores en el cual se examinó la información recopilada, con la que se llega más adelante a las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Descripción del problema

En Guatemala y Latinoamérica las deficiencias nutricionales representan una de las principales problemáticas en salud pública. A pesar de los esfuerzos en cuanto a estrategias de suplementación, aún existe una prevalencia significativa de deficiencias nutricionales en la población más vulnerable: mujeres en edad fértil y niños. Entre ellas, la deficiencia de hierro es particularmente relevante. Se encuentra presente en cerca del 32% de los niños de entre seis meses y cinco años edad, y afecta aproximadamente al 14% de las mujeres entre 14 y 49 años en Latinoamérica.¹

Un buen estado nutricional es de vital importancia para el desarrollo en las primeras etapas de vida, especialmente durante la edad neonatal, en donde el hierro participa en diversos procesos metabólicos que conllevan a un correcto desarrollo. Se ha documentado que los hijos de madres con deficiencia de hierro pueden llegar a presentar un retraso en el neurodesarrollo, evidenciado por una disminución en el volumen hipocampal medido con resonancia magnética y concentraciones bajas de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Además, se describe que la afectación de los marcadores de desarrollo neurológico es directamente proporcional a la deficiencia de hierro materna.²

Teniendo presente las situaciones adversas mencionadas, es evidente la necesidad de diagnosticar y tratar adecuadamente la deficiencia de hierro durante la edad neonatal. El reto del diagnóstico temprano radica en que durante esta etapa del desarrollo un hemograma de rutina no refleja una probable deficiencia de hierro, y puede llegar a afectar el desarrollo neurológico incluso antes de que la anemia se haga evidente.³

Para el correcto diagnóstico de deficiencia de hierro, se recomienda el uso de biomarcadores para establecer el estado de hierro del neonato. Entre los biomarcadores más utilizados se encuentra el recuento de reticulocitos y la relación entre hemoglobina y protoporfirina de zinc, sin embargo se ha descrito que el método más sensible es la medición de ferritina.⁴ La deficiencia de hierro se puede observar progresivamente, desde que inicia su disminución hasta que presenta anemia, y de todos los biomarcadores descritos, la ferritina es la única que se ve alterada desde la etapa temprana. Ya que esta proteína tiene como objetivo almacenar hierro, su medición refleja la magnitud de las reservas corporales de hierro. Considerando su labor, la ferritina es un indicador sumamente útil para el diagnóstico de deficiencia de hierro.^{5,6}

Actualmente no se cuenta con un punto de corte ni valores establecidos que reflejen los niveles normales de ferritina en la población neonatal aprobados por la Organización Mundial de la Salud u otras instituciones de prestigio. Se han utilizado estudios con hasta 30

años de antigüedad como referencia para tener un rango normal de niveles de ferritina en recién nacidos, y, desde entonces, se han estudiado nuevos factores que influyen en los niveles de ferritina en neonatos. Teniendo presente la situación, es de gran utilidad recopilar información actualizada sobre el tema para establecer cuáles son los rangos normales en esta población y que factores se relacionan con los niveles bajos de ferritina sérica.⁷

Determinar niveles normales de ferritina en neonatos, así como identificar los principales factores de riesgo, podría ayudar a conocer cuál es la situación actual de una población en cuanto a deficiencia de hierro. Analizando los datos se podrían planificar estrategias de salud pública que permitan mejorar el estado nutricional en la población infantil. Si consideramos que la suplementación con hierro se inicia normalmente de forma tardía en el lactante, una gran cantidad de neonatos con deficiencia de hierro no son diagnosticados ni tratados en el momento adecuado, resultando en complicaciones que pueden disminuir considerablemente su calidad de vida.⁸

Delimitación del problema

Amplitud: Elaboración de una recopilación de información sobre niveles de ferritina en neonatos, abarcando los siguientes componentes:

- Ferritina y las reservas de hierro en el recién nacido
- Niveles de ferritina en el recién nacido
- Factores que alteran los niveles de ferritina en el recién nacido
- Efectos de la deficiencia de hierro en el recién nacido

Se consideraron estudios sin tomar en cuenta la localización geográfica, debido a que no se cuenta con los suficientes estudios sobre el tema realizados únicamente en Latinoamérica. Sin embargo, existen muchas áreas en el mundo con poblaciones similares a la población guatemalteca, como lo son África y las zonas rurales de Asia, por lo que los resultados de estudios realizados en las áreas geográficas mencionadas fueron de gran utilidad para esta revisión.

Con el fin de esclarecer las dudas que surgen respecto al uso actual de la ferritina como biomarcador y cómo puede ayudar a combatir la deficiencia de hierro en los recién nacidos se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuál es la utilidad de la ferritina como biomarcador del estado de hierro en el neonato? Además de responder la pregunta se describen los estudios previos que la utilizan y establecen un rango normal para neonatos, así como los factores que alteran los niveles de ferritina y los efectos de los niveles bajos de ferritina, y por ende de hierro, en recién nacidos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la utilidad la ferritina como biomarcador del estado de hierro en el neonato.

Objetivos específicos:

1. Describir la relación del metabolismo neonatal de hierro con la ferritina.
2. Explicar los factores que afectan los niveles de ferritina en el recién nacido.
3. Establecer los niveles normales de ferritina en el recién nacido.
4. Describir los efectos de la deficiencia de hierro en el recién nacido.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Método

- **Tipo de estudio:** monografía de compilación.
- **Diseño:** exploratorio
- **Descriptor:** Hierro, Neurodesarrollo, Deficiencia de hierro, Ferritina, Cordón umbilical, Recién nacido, Neonato, Factores, Reservas de hierro y Medición de ferritina. Los términos utilizados divididos por buscador se detallan en la sección de Anexos.
- **Selección de fuentes de información:** Pubmed, Mendeley y Google Scholar.
- **Selección del material utilizado:** Para la selección de referencias bibliográficas se tomaron en cuenta documentos, artículos de revista y libros en inglés y español publicados entre el año 2000 y 2020. Se consideraron estudios observacionales descriptivos, observacionales analíticos y experimentales; se consideraron artículos de revisión que cuenten como unidad de estudio los niveles de ferritina en recién nacidos y deficiencia de hierro en recién nacidos.

Operacionalización de los constructos clave

Título: Niveles de ferritina en neonatos

Pregunta: ¿Se debe utilizar la ferritina como biomarcador del estado de hierro en el neonato?

Exposición:

Conocimiento actual:

- Definición, metabolismo y mecanismos asociados.
- Rangos considerados normales.
- Factores que alteran los niveles.
- Efectos de niveles bajos de ferritina.

Resultados:

Ferritina como biomarcador del estado de hierro:

- Medición de los niveles de ferritina.

Participantes:

Neonatos

- Recién nacidos cuyo estado de reservas de hierro haya sido estudiado al momento de nacimiento.

Objetivo:

- Describir la utilidad la ferritina como biomarcador del estado de hierro en el neonato

Criterios de elegibilidad

Tipos de estudios:

- Estudios de cohorte
- Casos y controles
- Estudios observacionales
- Metaanálisis
- Estudios de revisión
- Literatura gris

Participantes:

- Neonatos
- Madres y sus neonatos

Intervenciones / Exposición:

- Factores de riesgo para niveles anormales de ferritina en neonatos.
- Efectos de niveles bajos de ferritina en neonatos.
- Estimación de niveles normales de ferritina en neonatos.

Comparación:

- No es necesario un grupo de comparación.

Resultados:

- Que describa o encuentre relación entre un factor de riesgo y alteración de los niveles séricos de ferritina en neonatos.
- Que describa o encuentre efectos a corto, mediano o largo plazo de niveles séricos bajos de ferritina en neonatos, especialmente en el desarrollo general y neurodesarrollo.

- Que establezca o describa un rango normal, un punto de corte superior o un punto de corte inferior de niveles séricos de ferritina en neonatos

Estrategias de búsqueda

Se manejaron como buscadores: Pubmed, Mendeley y Google Scholar. Solo se tuvieron en cuenta estudios que cumplieran con los criterios ya mencionados dentro de un margen temporal ya establecido. Los artículos seleccionados se ingresaron al sistema de Mendeley, por lo que este se utilizó como fichero. Se describió una matriz de tipo de artículos y una matriz de literatura gris, por cada capítulo incluido en la monografía. Los principales descriptores y operadores lógicos utilizados fueron: ferritina, neonato, neurodesarrollo, deficiencia de hierro, factores, recién nacido, ferritin AND neonate, neonate OR newborn, umbilical cord, iron deficiency AND neonate/newborn, neonate AND iron, neonate AND neurodevelopment. El reporte detallado de los descriptores y los operadores lógicos utilizados, así como el material utilizado se consigna en la sección de Anexos.

CONTENIDO TEMÁTICO

CAPÍTULO 1 RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO DEL HIERRO Y LA FERRITINA

SUMARIO

- Hierro como micronutriente esencial
- Metabolismo de hierro
- Hierro en el feto y recién nacido
- Ferritina

El metabolismo del hierro es un complejo sistema que controla la absorción, la distribución y el almacenamiento de este mineral. Todo con el objetivo de garantizar el cumplimiento de las necesidades de hierro que tiene el organismo para realizar procesos que van desde la oxigenación de los tejidos, hasta el desarrollo del sistema nervioso central en las primeras etapas de la vida.

1.1 Hierro como micronutriente esencial

El hierro es uno de los elementos más abundantes en la tierra y es de particular importancia en el ser humano, ya que cumple un papel relevante en las funciones celulares de todos los órganos y sistemas. Este mineral es vital para el adecuado desarrollo y función cerebral. A lo largo de la vida los requerimientos de hierro van cambiando, pero son especialmente altos en el periodo gestacional y neonatal para la producción de nuevos eritrocitos, células musculares, energía, transporte y utilización del oxígeno, proliferación celular y destrucción de patógenos.^{9,10,11}

El hierro que utiliza el neonato es obtenido principalmente durante la vida fetal por la vía transplacentaria. Durante el periodo postnatal lo obtiene por medio de la lactancia materna o sus sucedáneos. La deficiencia de hierro durante la etapa fetal y postnatal puede alterar el desarrollo, en especial la estructura cerebral a nivel neuroquímico y de la función cognitiva. Por este motivo es de suma importancia el cumplimiento de los requerimientos de hierro en la edad fetal y neonatal, así como mantener una reserva capaz de continuar el metabolismo a lo largo de la vida.^{9,10}

Una adecuada alimentación y suplementación materna durante el embarazo asegura el cumplimiento de los requerimientos fisiológicos de micronutrientes del feto. Esto es determinante para el neurodesarrollo, crecimiento, salud metabólica y el correcto desarrollo del sistema inmune. En caso de ser deficiente, pueden existir secuelas que afectarán la

calidad de vida a largo plazo repercutiendo tanto en el sujeto como en la sociedad a la que este pertenece.^{11,12}

1.2 Metabolismo de hierro

Aproximadamente dos tercios del hierro del cuerpo se encuentra en los eritrocitos, por lo tanto, cualquier alteración en la eritropoyesis puede afectar en la regulación, absorción, transporte o almacenamiento de hierro. Los eritrocitos viejos son fagocitados y el grupo hemo se metaboliza rápidamente por la enzima hemo oxigenasa-1 citosólica para crear biliverdina, monóxido de carbono y hierro; el hierro es regresado al plasma, junto con el hierro ingerido por la vía entérica a través de la ferroportina y es almacenado en la ferritina.⁹

La homeostasis del hierro se alcanza por la coordinación de dos procesos; el primer proceso es la homeostasis sistémica de hierro, la cual funciona manteniendo el hierro del plasma a niveles de un rango estrecho; el segundo proceso es la homeostasis celular del hierro, la cual trabaja con la habilidad de la célula de ajustar la cantidad del hierro que transporta y almacena en caso hubiera un exceso o deficiencia.⁹

1.2.1 Compartimientos de hierro

Existen tres compartimentos teóricos en los cuales se distribuye el hierro para su posterior uso en procesos metabólicos:

1. Compartimento funcional: se encuentra asociado a proteínas transportadoras de oxígeno (hemoglobina). En este componente el hierro también se encuentra como cofactor de enzimas que realizan importantes funciones metabólicas, como la ribonucleótido reductasa, que participa en la síntesis de ADN, o con enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, entre otras.
2. Compartimento de transporte: hierro unido de manera activa a transferrina.
3. Compartimento de reserva: constituido por compuestos proteicos como lo es la ferritina y la hemosiderina. En ellos se encuentra entre el 20 y el 30% del hierro total del cuerpo¹³

1.2.2 Obtención del hierro

1.2.2.1 Absorción de hierro

Mientras que la excreción de hierro es en su mayoría pasiva, la absorción es un proceso complejo. El balance del hierro en el organismo se encuentra en estrechos márgenes entre ingreso y pérdidas. Esto se debe a que su absorción es regulada de acuerdo con numerosos factores, como lo son:

- Cantidad y tipo de hierro adquirido en la ingesta.

- Cantidad de hierro en los depósitos corporales (como ferritina).
- Demanda por actividad eritropoyetina.
- Otros factores metabólicos dependientes de hierro¹³

La proporción de hierro que se absorbe depende de la forma química en que se encuentre: puede ser hierro hemo, con una alta tasa de absorción, y hierro no hemo, con una baja tasa de absorción. Una dieta normal contiene de 10 a 20 mg de hierro, de lo cual solo se absorbe entre 1 y 2 mg. Esto se debe a que el hierro no hemo es el que predomina, de manera considerable, en la dieta habitual (80-90% del total de hierro consumido), y este tipo de hierro tiene una absorción afectada por la absorción de otros componentes de la dieta como fitatos, mucina o calcio.^{13,14}

1.2.2.2 Absorción de hierro no hemo

La absorción de hierro no hemo es un proceso complejo. Para este es necesario que el hierro sea solubilizado y posteriormente reducido, para pasar de un estado férrico (Fe^{+3}) a uno ferroso (Fe^{+2}). Esto principia en el ácido gástrico, ya que al estar en estado férrico no es posible su absorción adecuada. Después se requiere de la actividad de la enzima citocromo B reductasa duodenal (DCytB) en el borde de cepillo del enterocito, encontrado en el duodeno y yeyuno proximal. Esta enzima es la encargada del proceso de reducción. El hierro en estado ferroso posteriormente ingresa al citoplasma, utilizando el transportar DMT y la energía obtenida por el gradiente de potencial electroquímico de protones. Al ingresar al citoplasma el destino de hierro depende de las necesidades metabólicas, pudiendo tomar una de tres vías:

1. Ser almacenado en forma de ferritina.
2. Ser utilizada en los procesos celulares directos.
3. Ser transportados a la sangre.

Esta última vía sucede a través de la membrana basolateral por medio del transportador de ferroportina (IREG1), junto al cual se encuentra la hefestina, la cual es una proteína oxido-reductasa que revierte el hierro a su estado férrico. En este estado al hierro finalmente se puede asociar a la transferrina, proteína plasmática capaz de transportar el hierro a los tejidos periféricos.^{9,14}

1.2.2.3 Absorción de hierro hemo

El hierro hemo utiliza un mecanismo de transporte diferente al hierro no hemo. Este, al estar en la membrana apical del enterocito ingresa al citoplasma por medio del transportador HCP1, una proteína de membrana que cumple con esta función. Al encontrarse en el citoplasma, la enzima hemo oxigenasa (HO) degrada el grupo hem. Los resultados de este proceso son hierro, monóxido de carbono y biliverdina. Este hierro liberado es capaz de

continuar con las mismas vías que el hierro no hemo, como ser almacenado o transportados con la sangre a los demás tejidos del cuerpo.^{9,14}

1.2.3 Reciclaje de hierro

Los macrófagos son un grupo de células retículo endoteliales que, en el bazo, el hígado y la médula ósea, desempeñan un papel importante en el reciclaje del hierro corporal. Después de una vida media de entre 90 y 120 días, los eritrocitos son fagocitados por los macrófagos; como primer paso, se da entrada a un eritrofagolisosoma; posteriormente, la membrana celular del eritrocito se lisa y luego se cataboliza el grupo hem por un complejo enzimático que contiene nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-citocromo C reductasa, hemo oxigenasa 1 (HO-1) y biliverdina reductasa. El resultado de este proceso es hierro, monóxido de carbono (CO) y bilirrubina.⁹

Los hepatocitos ejercen un papel importante en el control de los niveles de hierro, siendo también su principal sitio de almacenaje tras ser obtenido de la circulación sistémica y portal. En estas células también se reutiliza el hierro derivado de la hemoglobina, haptoglobina, hemopexina, ferritina y lactoferrina.⁹

1.2.4 Excreción de hierro

La excreción de este micronutriente es mínima y no es controlada. Suele suceder por pérdidas del tracto gastrointestinal, excreción biliar, descamación celular, y, posiblemente, sangrados microscópicos. También se han determinado pérdidas mínimas por medio de la orina.⁹

1.2.5 Hepcidina

Para la regulación sistémica de la homeostasis de hierro se utiliza una hormona peptídica conocida como hepcidina. Esta se sintetiza en los hepatocitos principalmente y regula el movimiento de hierro desde los enterocitos y macrófagos hacia el plasma.¹⁴

La hepcidina limita la absorción de hierro, así como la liberación desde sus depósitos. Si hay un superávit de hierro, tanto extracelular como almacenado, los hepatocitos producen hepcidina con el objetivo de evitar el exceso. El mecanismo por el cual se desarrolla este proceso es por una disminución que provoca la hormona en la expresión del transportador HCP1 y la internalización y degradación de la ferroportina. De manera inversa, si existe un déficit de hierro, los hepatocitos limitan la expresión de hepcidina. Cuando esto sucede hay un aumento en la absorción activa del micronutriente y un mayor transporte hacia el plasma.¹⁴

1.2.6 Transporte

La principal proteína transportadora de hierro es la transferrina. Esta es la encargada de la distribución de hierro a los demás tejidos del cuerpo. La transferrina capta el hierro tanto desde el lumen intestinal como de los diferentes puntos donde sucede la degradación de la hemoglobina en el sistema monocito-macrófago.¹³

La transferrina tiene la capacidad de hacer una unión reversible a dos átomos de hierro (únicamente si se encuentran en su estado férrico). Al estar unidos son transportados por el torrente sanguíneo. Posteriormente, este complejo se une al receptor RTf de transferrina que se encuentra en la superficie de diferentes tejidos, tras lo cual puede ser endocitado, permitiendo su ingreso a las células que lo requieran. Al encontrarse en la endosoma el hierro se libera por el pH ácido provocado la bomba de protones dependiente de ATP. En este punto el hierro férrico es reducido a su estado ferroso y utiliza el transportador DMT1 para trasladarse al citosol y poder ser utilizado según las necesidades. Por otra parte, la transferrina, ahora libre de los átomos de hierro, regresa a la superficie de la célula y es liberada de nuevo al torrente sanguíneo, donde puede volver a ser utilizada para el transporte de hierro.^{13,14}

1.2.7 Regulación del metabolismo del hierro

La regulación del metabolismo sistémico de hierro sucede principalmente, como fue mencionado previamente, por la expresión de hepcidina. El factor determinante de la regulación de los niveles de este micronutriente radica en que las proteínas que influyen en su absorción y metabolismo, como DMT1, ferroportina, RTf y ferritina, sean reguladas de manera dependiente a los niveles intracelulares de hierro, promoviendo una mayor absorción y liberación cuando los niveles de este sean bajos y limitando estos procesos cuando los niveles se encuentren elevados. Para esto existen proteínas plasmáticas conocidas como proteínas reguladoras de hierro IRP1 e IRP2. Estas son mediadas por interacciones entre la secuencia de elemento de respuesta al hierro (conocido como IRE) en el ARN mensajero, y cumplen la función de codificar las proteínas previamente mencionadas.^{11,14,15}

Si los niveles intracelulares de hierro disminuyen, hay un aumento en la unión de la IRP1 e IRP2 con el IRE en el ARNm. Esto resulta en una estabilización del ARNm de proteínas como RTf y DMT1 que asisten en la absorción y liberación de hierro, así como la inhibición de la traducción de ARNm que codifica la ferritina, limitando el almacenamiento de hierro. De manera opuesta, si el hierro extracelular se encuentra aumentado, los IRP no se unen a los elementos IRE. Esto resulta en una degradación del ARNm de las proteínas DMT1 y RTf, y un aumento considerable en la traducción de ARN de ferritina, promoviendo el almacenamiento del hierro y limitando su liberación y absorción.

1.2.8 Captación celular

Los tejidos y células poseen receptores específicos para la transferrina, dependiendo de la expresión en la superficie celular, se regula la captación del hierro de acuerdo con las necesidades, siendo los eritroblastos el lugar en donde la proporción de receptores es mayor.¹³

Los hepatocitos y los eritrocitos en desarrollo expresan dos genes, el gen TFRC que codifica a la glicoproteína transmembrana receptoras de transferrina 1 (TfR1) y el gen TFR2 que codifica la glicoproteína transmembrana receptoras de transferrina 2 (TfR2), cuya primordial función es ayudar a la captación de hierro, para que este ingrese al hepatocito y sea transportado a la sangre y a los tejidos.⁹

La función de ambos receptores (TfR1 y TfR2) es dependiente de la proteína reguladora de hierro homeostático (HFE), que está localizada en la superficie celular, principalmente de células hepáticas e intestinales. La proteína HFE cumple la función de regular los niveles de hierro en los hepatocitos y evitar que la transferrina se una a los receptores de transferrina 1; esta proteína también regula la producción de hepcidina. Cuando la proteína HFE no está unida al TfR1, se une a un complejo proteico que desencadena el aumento de hepcidina, y, al unirse la proteína HFE al TfR1, la hepcidina se desactiva. Mientras sucede este proceso, el receptor de transferrina 2 se puede unir a otras proteínas para regular almacenamiento de hierro en el cuerpo, en particular mediante el control de los niveles de hepcidina, la cual a su vez se encarga de determinar la cantidad de hierro que se absorbe de la dieta y se libera desde el almacenamiento (ferritina).⁹

Las proteínas IRP1 e IRP2 controlan el metabolismo de hierro intracelular regulando los niveles de dicho metal. Cuando se necesita hierro adicional se unen a los elementos sensibles al hierro (IRE) en las tres regiones no traducidas del ARNm de TfR. De esta manera se evita la degradación del ARNm y aumenta la cantidad de TfR expresada en la superficie celular, lo cual resulta en mayor cantidad de hierro movilizado y disminución de síntesis de ferritina regulada por la unión de las IRP a las IRE. Cuando el hierro ya es suficiente dentro de la célula, se revierte el proceso por retroalimentación negativa de la expresión del TfR y un aumento en el almacenaje de ferritina.⁹

1.2.9 Homeostasis de hierro en SNC

El hierro es un elemento crucial para el desarrollo y función normal del cerebro, dado que juega un papel importante en procesos que involucran:

1. Migración de células neuronales y oligodendrogiales.
2. Producción de energía, metabolismo y mielinización.

3. Regulación de genes relacionados a mielina, factores de crecimiento, plasticidad y el metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos y glutamatérgicos.

La alteración de alguno de los procesos mencionados causada por deficiencia de hierro conlleva a anomalías estructurales, electrofisiológicas, de comportamiento, y, por ende, secuelas irreversibles.⁹

El cerebro cuenta con una barrera vascular conocida como barrera hematoencefálica. Para impedir el paso de algunas sustancias potencialmente dañinas para el cerebro, las células endoteliales de la vasculatura forman una unión estrecha que actúa como barrera física. Entre estas sustancias se encuentra el hierro, y, por lo tanto, el cerebro no puede obtener este micronutriente directamente del torrente sanguíneo. El epitelio del plexo coroideo se encuentra compuesto por células ependimarias que separan la sangre del líquido cefalorraquídeo ventricular. Estas células ependimarias pueden mediar el transporte de hierro desde la sangre hacia el cerebro, sin embargo, su contribución es pobre. Por ende, considerando que el hierro no es lo suficientemente pequeño para difundir de forma libre por esta barrera, lo hace por medio de un proceso transcelular.¹⁶

El transporte de hierro a través de la barrera hematoencefálica no está completamente estudiado. Sin embargo, una teoría establece que existe un complejo de transferrina-hierro que transita libremente a través del endotelio vascular del cerebro. El hierro férrico se enlaza a una transferrina, que luego se conecta a un TfR-1 en la membrana neuronal con absorción vía Tfr-1/DMT-1. Según esta teoría, se agregan una o dos moléculas de hierro a la transferrina sérica, la cual luego se conecta a un TfR-1.⁹

El receptor de transferrina (TfR) se expresa del lado luminal de los capilares cerebrales, lo que sugiere que existe un mecanismo para el transporte de hierro por medio de la barrera hematoencefálica. Esto sucede potencialmente por medio de endocitosis mediada por el receptor de transferrina expresado en las células endoteliales vasculares del cerebro.¹⁶

El hierro no unido a transferrina puede pasar por la barrera hematoencefálica mediante mecanismos por vesículas o en complejos con proteínas diferentes a transferrina. Existen receptores transitorios que pueden captar hasta 4,500 átomos de hierro, por lo que estos tienen un rol importante en procesos altamente dependientes de hierro como la organogénesis y mielinización durante el desarrollo, sin embargo, no se conoce en totalidad el mecanismo.¹⁶

Ya que se estableció que el hierro entra a las células endoteliales del cerebro por endocitosis mediada por receptores dependientes de transferrina, aún no se llega a un consenso sobre qué mecanismo intracelular provoca que el hierro atraviese la membrana

luminal e ingrese al cerebro. La ferroportina es un exportador de hierro, por lo que se cree que por medio de esta proteína se realiza el transporte de hierro hacia el cerebro.¹⁶

Después de numerosas investigaciones se teoriza que el hierro férrico se reduce y se transfiere por vía TfR-DMT-1 en la célula endotelial y se moviliza por la membrana basal por la ferroportina y el mecanismo de la oxidasa multicobre a la transferrina cerebral. En la superficie basal, el hierro ferroso se transporta por una ferroportina y luego se utiliza una oxidasa multicobre para convertir el hierro ferroso de vuelta a su estado férrico para que se una a la transferrina cerebral endógena y sea llevada a un TfR-1 en la membrana neuronal y por vía TfR1-DMT-1. Sin embargo, es importante considerar que estas teorías aún continúan bajo investigación.⁹

El hierro juega un papel importante para procesos neuronales como lo es la mielinización, producción de neurotransmisores y metabolismo energético. Bioquímicamente, la deficiencia de hierro en el feto y en el neonato reduce el metabolismo oxidativo en el hipocampo y la corteza frontal, provoca una elevación intracelular de concentraciones de glutamato, una reducción de concentraciones de dopamina, alteración de los ácidos grasos y perfiles de mielina en el hipocampo y reducción de masa cerebral, tanto por regiones como globalmente. El paciente recién nacido puede tener alterado el estado de hierro como resultado de una deficiencia de hierro, un aumento en la demanda de hierro por parto prematuro o una restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) por hipertensión materna, entre otros.⁹

Hay tres procesos del desarrollo normal del cerebro, en donde el hierro juega un papel importante:

1. Metabolismo de monoaminas cerebrales: en los seres humanos el sistema de neurotransmisor de monoaminas se empieza a desarrollar durante la gestación y finaliza hacia los 3 años. El hierro participa en la síntesis de las tres monoaminas neurotransmisoras: (dopamina, serotonina y norepinefrina), por lo que la deficiencia de hierro provoca alteraciones en estos neurotransmisores, en los receptores postsinápticos, presinápticos y sus mecanismos.⁹
2. Energía cerebral: el hierro se localiza en el núcleo enzimático activo de los citocromos encargados de mediar la transferencia de electrones y la fosforilación oxidativa. La disponibilidad de fuentes de energía es necesaria para el crecimiento dendrítico neuronal y su diferenciación, por lo que aumenta el consumo de hierro y el metabolismo de glucosa en regiones con crecimiento acelerado.⁹
3. Formación de mielina: La formación de mielina inicia alrededor del 5to mes de gestación y termina el día que morimos. El periodo más importante y acelerado

de mielinización son los primeros dos años, posteriormente disminuye pero no termina. La mielina es una cubierta de grasa que rodea los nervios y una de sus funciones es aumentar la velocidad de conducción de impulsos nerviosos. El hierro se encuentra en elongasas de ácidos grasos, delta-9-desaturasa y en enzimas que forman parte de la síntesis de ácidos grasos presentes en la vaina de mielina. Los oligodendrocitos, a su vez, son células altamente activas cuando se encuentran sintetizando mielina y dependen de la actividad correcta del citocromo.^{9,10,17}

El cerebro cuenta con un proceso de desarrollo por etapas, cada etapa depende de que la anterior se complete satisfactoriamente para continuar correctamente, por este motivo el correcto desarrollo desde las primeras etapas de la vida asegura un mejor y más eficiente desarrollo con mejores resultados en la vida adulta. Por consiguiente, hace que sea de suma importancia detectar deficiencias a edades tempranas para corregirlas y así evitar secuelas a largo plazo.¹²

Se cree que existen dos mecanismos fundamentales para el neurodesarrollo que, de no ser adecuados, repercuten a lo largo de la vida del ser humano:

1. La hipótesis del periodo crítico: esta hipótesis propone que en el rápido crecimiento y desarrollo de los órganos se requieren altos niveles de nutrientes y que la falta de ellos durante esta etapa crítica resulta en daños permanentes estructurales que no se pueden revertir más adelante con suplementación.¹²
2. La hipótesis de regulación alterada: esta hipótesis describe que la deficiencia de nutrientes en las primeras etapas de la vida resulta en un desbalance en genes de plasticidad sináptica en la vida adulta.¹²

1.3 Hierro en el feto y recién nacido

Los requerimientos de hierro de un feto cambian durante la progresión del embarazo. Esto se debe a que en las primeras etapas del periodo gestacional el hierro es necesario para mantener la diferenciación y crecimiento. Por ello, la deficiencia de hierro provoca cambios significativos en el feto y aumenta el riesgo de malformaciones. En las primeras etapas, el desarrollo fetal depende casi completamente del hierro materno, por lo que la placenta desarrolla mecanismos adaptativos para mantener un nivel de hierro óptimo.⁹

Todas las células necesitan del hierro para diferentes mecanismos metabólicos. Una de las funciones del hierro es el participar en procesos críticos como la fosforilación oxidativa y el metabolismo energético. El cerebro en el neonato consume aproximadamente el 60% del oxígeno total del cuerpo, ya que es una etapa metabólicamente activa y de rápido desarrollo, aumentando los requerimientos de hierro.¹²

1.3.1 Transporte placentario de hierro

La placenta es un órgano con muchas funciones, dentro de las más importantes encontramos la transferencia de nutrientes, eliminación de desechos y funciones endocrinas que regulan el crecimiento y la diferenciación celular fetal.⁹

El mecanismo de transporte de hierro por la placenta es el siguiente: la transferrina diférrica se une al TfR en la superficie apical de la membrana del sincitiotrofoblasto, luego de este proceso, el complejo se introduce formando vesículas, las cuales se acidifican para disminuir la afinidad de la transferrina diférrica al hierro; como siguiente paso, estos componentes se liberan hacia el citoplasma del sincitiotrofoblasto y el hierro se transfiere al lado basolateral. Ya en la membrana basolateral, el hierro pasa por la ferroportina y se mueve por la membrana como hierro en su estado ferroso y se oxida por la acción de una ferroxidasa, finalmente se une a una transferrina fetal, que lo transporta al hígado fetal y a tejidos eritropoyéticos.⁹

Cuando existe una deficiencia de hierro se producen cambios irreversibles en el desarrollo fetal, principalmente en el cerebro. Sin embargo, existe una adaptación a esta deficiencia, la cual se regula por el aumento de expresión de TfR en la superficie apical de la membrana del sincitio para aumentar la absorción de Hierro.¹⁰

1.4 Ferritina

La ferritina es una proteína cuya función principal es el depósito de hierro. Tiene actividad oxidorreductasa y de mineralización. Se caracteriza por la capacidad de acumular grandes cantidades de hierro no hemo.^{9,10}

Para el almacenamiento de hierro existen dos formas: una movilizable, la cual es la ferritina, y una insoluble como hemosiderina. Cuando la apoferritina, producida por el intestino delgado, se une al hierro se forma la ferritina. Esta proteína se encuentra en el citoplasma y núcleo de todas las células animales^{9,10,14}

1.4.1 Estructura química

La ferritina se presenta como un polímero de 24 unidades dividido en dos subunidades, las pesadas (H) y las livianas (L), siendo estas últimas las detectadas por los exámenes de ferritina sérica.^{9,10,14}

La ferritina está presente tanto en el espacio intracelular como extracelular. La apoferritina forma un contenedor esférico rugoso dentro del cual el hierro férrico se almacena como ferrihidrita mineral. La estructura cuaternaria de la apoferritina está compuesta por 24 subunidades, las subunidades son de dos tipos, terminaciones H o L; la relación H/L varía dependiendo del tipo de tejido y puede ser modificado en condiciones inflamatorias o

infecciosas. La subunidad H es más común en tejido cardíaco, y renal; la subunidad L es predominante en el hígado y en el bazo. El monómero L contiene 174 aminoácidos y el monómero H tiene 182 aminoácidos.^{18,19}

1.4.2 Papel de la ferritina en el metabolismo de hierro

Cuando el hierro es absorbido en el intestino delgado hacia el plasma sanguíneo este se combina con la apotransferrina y forman transferrina. Después de esta unión es transportada al plasma, sin embargo, esta es una unión débil y el hierro se libera en cualquier célula tisular. Cuando existe exceso de hierro este se deposita en los hepatocitos y en células reticuloendoteliales de la médula ósea. Para su almacenamiento el hierro celular en el citoplasma se combina con una apoferritina para formar ferritina.²⁰

La principal función de la ferritina es atraer iones de hierro e inducir su mineralización, la cual se logra mediante su acción ferroxidasa y propiedades químicas específicas. Por lo que esta proteína cumple funciones antioxidantes y controla la disponibilidad intracelular de hierro ferroso. Esta proteína mantiene entre el 15 y el 30% del hierro del cuerpo almacenado para su uso posterior, el cual es llamado hierro de depósito.²⁰

La ferritina tiene la capacidad de actuar como conductor de hierro para proveer este micronutriente a las células. Comparada con la transferrina, quien lleva un máximo de dos átomos de hierro, una molécula de ferritina puede secuestrar más de 4500 átomos de hierro, siendo potencialmente efectiva.^{18,21}

1.4.3 Ferritina como reactante de fase aguda

La ferritina sérica se ha considerado un importante indicador del estado de hierro, pero su utilidad como marcador nutricional se ve limitada ya que al ser un reactante de fase aguda, sus niveles aumentan con inflamación transitoria o infección, pudiendo enmascarar un cuadro de deficiencia de hierro. Las células que trabajan junto con la ferritina activan la vía de señalización de la Fosfatidilinositol-3-cinasa, la activación del isotipo α de la proteína C quinasa y la activación de la vía MAP cinasa, finalizando en la activación del factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B). La activación de NF- κ B mejora la expresión de los mediadores de la pro-inflamación, incluyendo la interleucina 1 y beta óxido nítrico sintetasa (iNOS). La expresión de la ferritina está regulada a nivel transcripcional y postranscripcional por el hierro, liberando citocinas, lipopolisacáridos, prostaglandinas, hormonas, factores de crecimiento, segundos mensajeros e hiperoxia/hipoxia. Existen mecanismos complejos de retroalimentación entre ferritina y citocinas cuya función es controlar mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.^{18,21,22}

Diversos procesos considerados condiciones de inflamación como sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y síndrome de activación de macrófagos se han encontrado asociados al aumento de los niveles séricos de ferritina.²²

La ferritina-H es una proteína que tiene una mayor cantidad de subunidades H (pesadas) que L (livianas), que no solo tiene efectos inmunomoduladores de importancia, sino que retrasa y modula la producción de anticuerpos por los linfocitos B, regula la granulomonocitopoyesis y disminuye la fagocitosis. Por estas condiciones es conocida como una proteína o reactante de fase aguda.²²

Ya que la ferritina-H tiene la capacidad de influir en la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 en los linfocitos, así como señalización de receptores de citocinas y migración celular, se considera que puede tener un papel en la supresión de respuestas inmunitarias. La ferritina-H también actúa como molécula de señalización inflamatoria al activar la TIM-2 como una vía independiente. Esto inicia el proceso de fosforilación por medio de proteína quinasa y activación de MAPK, lo cual a su vez activa el factor nuclear kappa beta cuya vía final es expresar IL-1B, óxido nítrico sintetasa inducible y otros mediadores inflamatorios. Todos estos procesos en los que influencia la ferritina son independientes de los niveles de hierro, lo que evidencia la posibilidad de una elevación de esta proteína sin representar el estado verdadero de las reservas de hierro. Esto podría resultar, a la hora de una medición independiente, en una falsa interpretación del valor, considerando niveles adecuados de hierro cuando en realidad son deficientes.²²

CAPITULO 2. NIVELES DE FERRITINA EN EL RECIÉN NACIDO

SUMARIO

- Estudios que establecen una media de ferritina sérica en neonatos
- Estudios que describen un límite inferior normal de ferritina sérica en neonatos
- Estudios que describen un límite superior normal de ferritina sérica en neonatos

En este capítulo se detallan diversos estudios en los que se ha utilizado la ferritina para la evaluación de las reservas de hierro en neonatos y como se compara con otros métodos y biomarcadores.

La deficiencia de hierro es un problema de salud pública que afecta a un gran porcentaje de la población mundial, especialmente en países en vías de desarrollo. Este tema ha sido objeto de estudio en múltiples ocasiones, encontrando estudios orientados a diferentes grupos de interés como pacientes que padecen enfermedades crónicas, embarazadas y niños en diferentes etapas del desarrollo. El grupo de estudio en este proyecto de investigación son los neonatos, sin embargo, también se discutirán estudios previos relacionados que involucran también a embarazadas debido a la estrecha relación que existe entre la deficiencia de hierro materna y fetal.²³

Se ha dado la tendencia en los últimos años a utilizar la ferritina como un marcador de utilidad para el diagnóstico de la deficiencia de hierro, sin embargo, no es el estándar de oro para diagnosticar deficiencia nutricional de hierro. Entre las pruebas que se consideran estándar de oro está la medición de hierro en médula ósea y la resolución de anemia comprobada al administrar hierro suplementario. Existen factores en ambas pruebas que no las hacen ideales: en primer lugar, el método de obtención de una muestra de médula ósea resulta sumamente invasivo, además de que requiere personal altamente entrenado para realizar dicho procedimiento; por otro lado, el principal problema de la segunda prueba es la necesidad de diagnosticar previamente la deficiencia de hierro por medio de un hemograma, conlleva seguimiento a largo plazo y supone que el paciente tiene buen apego al tratamiento. Esta prueba también implica un retraso importante en el diagnóstico de la deficiencia de hierro, ya que la anemia se presenta en la última fase de la depleción de hierro.⁷

Entre otros biomarcadores que pueden ser utilizados para diagnosticar deficiencia de hierro se describe la relación entre hemoglobina/protoporfirina de zinc y el recuento de reticulocitos. Sin embargo, el biomarcador con mayor sensibilidad que se encuentra disponible en múltiples laboratorios para su utilización rutinaria es la ferritina.⁷

Para comprender la razón por la que un hemograma de rutina representa un retraso en el diagnóstico de deficiencia de hierro, en el caso que se presente anemia, se debe analizar el curso natural de la deficiencia de hierro. Esta se da en tres etapas:

1. Depleción de las reservas de hierro sin afección de la eritropoyesis.
2. Depleción de las reservas de hierro con afección de la eritropoyesis, sin presencia de anemia (que puede evidenciarse por un aumento en los reticulocitos circulantes).
3. Depleción de las reservas de hierro con anemia evidenciable en un hemograma.

Esta progresión ocurre ya que durante la vida fetal y neonatal se prioriza la utilización del hierro para la eritropoyesis, restringiendo su uso por otros tejidos, incluyendo el cerebro. Es importante considerar esto ya que antes de presentarse la deficiencia de hierro como anemia ya se ha comprometido el neurodesarrollo.⁵

El Dr. José Manuel Pérez (*), neurólogo pediatra, considera que la ferritina es el biomarcador del estado de hierro más práctico y accesible cuando se asocia a la medición de hemoglobina. Sin embargo, se deben tomar precauciones en cuanto a su interpretación, como descartar procesos inflamatorios que alteren la prueba.¹

Con base a las tres etapas de la deficiencia de hierro mencionadas previamente, se sabe que la ferritina es un biomarcador que puede evidenciar la deficiencia de hierro en su primera etapa, lo que posibilita la intervención terapéutica y la suplementación oportuna para corregir este problema durante la edad neonatal. Sin embargo, los valores de referencia para diagnosticar deficiencia de hierro con la medición de ferritina en recién nacidos aún no se encuentran estandarizados, y se siguen utilizando puntos de corte obtenidos en estudios de entre 20 y 30 años de antigüedad que no consideraban factores étnicos, geográficos o culturales. Esta situación limita drásticamente la implementación del uso rutinario de la ferritina como parte del tamizaje neonatal, ya que la falta de un rango establecido puede dar lugar a falsos negativos, casos en los que no se suplementa al recién nacido a pesar de que sus reservas de hierro no son suficientes para cubrir sus necesidades metabólicas.⁷

Con el fin de encontrar cuales son los valores medios de ferritina en el neonato es necesario realizar una revisión de los estudios previos respecto al tema y de esta forma obtener conclusiones que ayuden a establecer una respuesta.

2.1 Estudios que establecen una media de ferritina sérica en neonatos

No se cuenta con suficientes estudios recientes en Latinoamérica que evalúen el estado de hierro en neonatos. Se publicó un estudio en México en el año 2000, llevado a cabo en el Instituto Mexicano de Seguridad Social, en el que se investigó la relación entre las

(*)Pérez JM. USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Observaciones no publicadas, 2020.

reservas de hierro en el embarazo y el estado de hierro en los neonatos de las madres estudiadas. Este estudio concluyó que existe una estrecha relación entre las reservas de hierro maternas con las neonatales, observando que el 49% de las madres cursan con deficiencia de hierro, por lo que se puede concluir que existe una proporción igual o similar de neonatos afectados. La media de ferritina en neonatos fue de 4.86 µg/L con una desviación estándar de 0.62 µg/L, sin encontrar una diferencia significativa entre los neonatos de sexo femenino y masculino. Estos resultados no encajan con los encontrados en otros estudios, en donde se describen valores normales por encima de 100 µg/L. En este estudio se describe el uso de un método estandarizado por la OMS para la medición de la ferritina, por lo que resulta intrigante la abismal diferencia en cuanto a la medición de ferritina por otros estudios. Es importante mencionar que la OMS no ofrece un punto de corte de ferritina sérica para neonatos. Además, cabe resaltar que también se realizó medición de hemoglobina y hematocrito a todos los neonatos estudiados, y no se encontró diferencia entre el grupo con deficiencia de hierro y el grupo con reservas normales de hierro, lo que demuestra que la anemia por deficiencia de hierro no se presenta hasta la etapa final de la depleción por hierro.²³

En Venezuela, se publicó en el año 2002 un estudio en donde se evaluó la reserva de hierro de 56 madres y sus recién nacidos. En este estudio, para determinar las reservas de hierro neonatales, se utilizó la medición de ferritina en cordón umbilical. Posteriormente se compararon los resultados entre los hijos de madres con reservas bajas, normales y altas de hierro, concluyendo que la media de ferritina sérica de hijos de madres con reservas bajas de hierro es significativamente inferior a la de hijos de madres con reservas normales y altas de hierro (117 ± 40.8 , 132.9 ± 62.3 y 126.9 ± 82.3 µg/L respectivamente). Estos datos reportan una media de ferritina en neonatos dentro de rangos comparables con la de otros estudios.²⁴

En México, en el año 2005, se publicó un estudio que relaciona los índices eritrocitarios al nacer, a las 4 y 8 semanas, con las reservas de hierro representadas por la medición de ferritina. La media de ferritina al nacer fue de 286.5 µg/L, mientras que dos meses después esta se redujo a 207 µg/L. Se encontró que al nacer los índices eritrocitarios no reflejan la reserva de hierro, y también que las reservas de hierro dos meses después del nacimiento se encontraban aún más disminuidas en el grupo de neonatos con deficiencia de hierro al nacer, concluyendo que la medición de ferritina al momento del nacimiento representa un buen predictor sobre las reservas de hierro en el lactante a mediano plazo.³

En Estados Unidos, en el año 2008, se publicó una revisión de 35 estudios correspondientes a un periodo de 25 años en los que se evaluó la ferritina sérica de 457 neonatos de bajo riesgo. Debido a la magnitud de este estudio se describe una cantidad considerable de datos que son de gran importancia. Se encontró que el 30% de las embarazadas se encuentran deficientes de hierro, a pesar de la suplementación profiláctica.

Se describe también que los hijos de madres con niveles bajos de ferritina ($<10 \mu\text{g/L}$) también tienen niveles inferiores de ferritina, y, por lo tanto, reservas inferiores de hierro en contraste a los hijos de madres con niveles normales de ferritina (98.5 ± 50.6 comparado con $147.2 \pm 66 \mu\text{g/L}$). Uno de los estudios revisados en esta publicación, realizado también en Estados Unidos con 108 sujetos de estudio, estableció que el rango normal de ferritina en neonatos sin factores de riesgo es entre 100 y 260 $\mu\text{g/L}$. Por último, se encontró que las recomendaciones actuales de suplementación de hierro (2mg/kg/día según la “American Academy of Pediatrics”) no son suficientes para compensar la deficiencia de hierro si ésta existe desde el nacimiento, por lo que se recomienda una estrategia más agresiva de suplementación en estos casos.²⁵

2.2 Estudios que describen un límite inferior normal de ferritina sérica en neonatos

La medición de ferritina en recién nacidos se ha empezado a utilizar cada vez más en Latinoamérica como un medidor confiable de las reservas de hierro en el neonato, como se muestra en un estudio publicado en México en el año 2013 por la revista Boletín Médico del Hospital Infantil de México. En este estudio se investigaron trastornos genéticos que pudiesen estar relacionados con la sobrecarga de hierro. La directriz principal para determinar si existe sobrecarga de hierro era la medición de ferritina en el recién nacido, en donde se describe que un valor por debajo de 154 $\mu\text{g/L}$ es considerado como reservas bajas de hierro. Este valor es anormalmente alto como punto de corte inferior cuando se compara con otros estudios.²⁶

Como se ha mencionado previamente, no existen muchos estudios respecto al tema en poblaciones latinoamericanas, pero se pueden considerar datos de poblaciones que se encuentran en situaciones socioeconómicas similares a esta población. Este es el caso de países africanos y comunidades asiáticas rurales en donde el acceso a la salud es limitado y la disponibilidad de alimentos variados y nutritivos es baja. Una población con estas características fue estudiada en Lagos, Nigeria, en el año 2013, donde se analizaron muestras sanguíneas, tanto maternas como neonatales. Los biomarcadores estudiados fueron la hemoglobina y la ferritina sérica. Para el análisis de datos se dividió el grupo neonatal en hijos de madres con anemia e hijos de madres sin anemia, y se encontró que los hijos de madres anémicas presentan niveles más bajos, tanto de ferritina, como de hemoglobina. El punto de corte de ferritina sérica en cordón umbilical que este estudio tomó para diagnosticar deficiencia de hierro fue de 70 $\mu\text{g/L}$, se describe una deficiencia de hierro en ambos grupos con un 61.5% en hijos de madres anémicas y hasta un 57.5% en hijos de madres no anémicas, lo que refleja el alto porcentaje de la población neonatal afectada por deficiencia de hierro en poblaciones nutricionalmente vulnerables.²⁷

En China, en el año 2015, se publicó un estudio en el que se buscaba comparar la capacidad cognitiva de lactantes con deficiencia de hierro al nacer con la de lactantes con reservas adecuadas de hierro. Se consideró deficientes de hierro a los lactantes que presentaron un nivel de ferritina en cordón umbilical por debajo de $75\mu\text{g/L}$. Para evaluar la capacidad cognitiva se analizó la actividad cerebral de los sujetos de estudio mientras escuchaban la voz de un extraño o la voz de sus madres y analizando sus variaciones. Se encontró que los lactantes con adecuadas reservas de hierro presentaban la capacidad de reconocer la voz de sus madres, en contraste a los lactantes deficientes de hierro. Esto se debe a la importancia de este nutriente para el desarrollo hipocampal, área cerebral que se encuentra especialmente relacionada con la memoria, el reconocimiento y la cognición. Los resultados de este estudio demuestran que, efectivamente, existe un déficit en la cognición de los lactantes con niveles de ferritina por debajo de este punto de corte, lo que respalda que se considere como límite inferior para el diagnóstico de deficiencia de hierro.²⁸

En Estados Unidos, en el año 2016, en la revista "Pediatric Research", se publicó un estudio en el que se siguió a 193 gestantes adolescentes desde la semana doce de embarazo hasta el parto. En cada control se realizaron varias mediciones de marcadores séricos relacionados a las reservas de hierro. Posteriormente se realizaron mediciones de ferritina y hemograma completo a los recién nacidos, encontrando que el 21% de estos presentaba anemia, establecida como hemoglobina menor a 13g/dL , y el 25% deficiencia de hierro, cuando presentaban ferritina sérica menor a $76\mu\text{g/L}$. Esto demuestra nuevamente que el uso del hemograma de rutina no es adecuado para detectar la deficiencia de hierro de forma temprana. También se encontró que los hijos de madres con niveles bajos de ferritina ($<12\mu\text{g/L}$) tienen niveles significativamente menores de hierro que los hijos de madres con niveles normales de ferritina.²⁹

Además, se encontró en este estudio que la anemia neonatal tiene una incidencia tres veces mayor en hijos de madres que refirieron un uso poco frecuente de suplementos multivitamínicos prenatales. El porcentaje de neonatos con niveles disminuidos de ferritina es más del doble en los hijos de madres que tienen una ingesta de hierro inferior a los requerimientos diarios recomendados durante el embarazo (23 mg/día), comparado con su contraparte (27% y 11% respectivamente). Esto es de mayor influencia en nuestra población, dado que, por condiciones socioeconómicas y culturales, únicamente un bajo porcentaje de las mujeres en edad fértil logra una dieta adecuada.²⁹

Un estudio realizado en Uruguay en el año 2019 buscó relacionar el consumo de carnes rojas durante la gestación con la deficiencia neonatal de hierro, determinada por niveles de ferritina por debajo de $100\mu\text{g/L}$. En este estudio se encontró que el 97.5% de las mujeres gestantes tenían un consumo de hierro diario inferior al recomendado por la OMS (27

mg/día). Se describe también que los hijos de madres con un consumo diario de carnes rojas por debajo de 100g/día presentaban un aumento en el riesgo de presentar deficiencia de hierro al nacer, y se asocia un consumo mayor a 6 mg de hierro al día con un nivel mayor de ferritina en cordón umbilical. Esto demuestra nuevamente la importancia del estado nutricional materno y cómo esto repercute de forma directa con las reservas neonatales de hierro.³⁰

2.3 Estudios que describen un límite superior normal de ferritina sérica en neonatos

Hasta el momento se han descrito múltiples estudios con diferentes valores de referencia de ferritina para evaluar las reservas de hierro. Los puntos de corte para deficiencia de hierro varían desde 70 µg/L hasta 156 µg/L, pero aún más difícil es establecer cuál es el límite superior de los valores normales de ferritina sérica. Esto es debido a las características biológicas de este biomarcador, que cumple un rol como reactante de fase aguda y como molécula almacenadora de hierro, lo que puede llevar a elevación de este en condiciones de inflamación como respuesta a infecciones.²²

Se ha descrito que tanto los niveles bajos como la sobrecarga de hierro puede provocar problemas en el organismo, siendo estos efectos mediados por un estado de superoxidación, en el caso de sobrecarga de hierro. En Estados Unidos, en el año 2002, se publicó un estudio longitudinal en el que se midieron los niveles de ferritina al nacimiento, y, posteriormente, se realizó una evaluación de capacidad mental a los 5 años. Se encontró que los niños con niveles de ferritina por encima de 180µg/L al nacer presentaban una disminución en los puntajes de coeficiente intelectual cuando se les comparaba con el grupo control con niveles normales de ferritina.³¹

En China, año 2012, se realizó un estudio publicado posteriormente en "The Journal of Nutrition" en el que se analizó la relación entre las reservas de hierro maternas y neonatales en una población rural en el sureste de China. El estudio describe que se trata de una población de rápido desarrollo, con un excelente servicio de atención médica y alto acceso a control prenatal. Se estudiaron a parejas de madres e hijos de entre 37 y 41 semanas de gestación de clase económica media y se obtuvieron muestras de ferritina y hemoglobina del cordón umbilical de 3699 neonatos. El análisis de datos llegó a establecer que los valores normales de ferritina en neonatos se encuentran entre 75µg/L y 370µg/L, encontrándose el 85% de la población neonatal de estudio dentro de este rango. Hasta el momento, este rango podría ser el más significativo debido al gran tamaño de la muestra. Los siguientes puntos de corte descritos son entre 35µg/L y 75µg/L, con un 8.1% de la población en estudio, y niveles por debajo de 35µg/L, que únicamente se encuentran en el 1.4% de los neonatos. Esto significa que cerca del 10% de los neonatos del estudio presentaron deficiencia de hierro, sin embargo, el 34.5% de las madres estudiadas presentaron niveles de ferritina por debajo de

los 10µg/L que se consideran reservas bajas de hierro en el adulto. Además, se midieron niveles de proteína C reactiva a los neonatos para descartar la presencia de infección y disminuir el margen de error, lo cual llevó a la exclusión de 233 neonatos de la muestra original, ya que presentaron niveles superiores a 5mg/l de proteína C reactiva. Este estudio demostró que existe una asociación positiva entre las reservas maternas de hierro y las neonatales, y se describe también que, a pesar de que el 9.5% de los neonatos presentaron niveles de ferritina por debajo de 75µg/L, únicamente 5.6% cursó con anemia evidenciable en hemograma.³²

En contraste con lo antes mencionado, en México en 2013 la revista Boletín Médico del Hospital Infantil de México publicó un estudio en el que se estudiaron las mutaciones genéticas relacionadas con la sobrecarga de hierro en neonatos. Se estableció un límite superior de 1000µg/L, y de este punto en adelante se diagnosticaba a los sujetos de estudio con sobrecarga de hierro. Este dato está muy por encima del límite superior mencionado en los estudios previamente descritos, sin embargo, no se menciona cual es la fuente de información que llevó a los investigadores a tomar este valor como punto de corte superior.²⁶

CAPÍTULO 3. FACTORES QUE AFECTAN LA MEDICIÓN DE FERRITINA EN EL RECIÉN NACIDO

SUMARIO

- Disminución de niveles de ferritina
 - Factores maternos
 - Factores durante el embarazo
 - Factores del recién nacido
- Elevación de niveles de ferritina
 - Hemocromatosis
 - Procesos Inflamatorios

Existen muchas condiciones que puede repercutir en las reservas de hierro del recién nacido, por lo que identificarlas de manera oportuna resulta de gran utilidad. Los distintos factores de riesgo, tanto los maternos, los propios del embarazo y los fetales se describen a lo largo de este capítulo.³³

3.1 Disminución de niveles de ferritina

La única condición por la que un paciente puede presentar niveles bajos de ferritina sérica es una deficiencia de hierro, la cual sucede cuando las demandas de este micronutriente son elevadas y el cuerpo utiliza el hierro almacenado en ferritina para cubrir las necesidades de oxigenación y metabolismo. Esto puede ser causado por factores maternos, propios del embarazo o del recién nacido.^{25,34}

3.1.1 Factores maternos

3.1.1.1 Niveles maternos de hierro

Los requisitos de hierro en las mujeres son mayores cuando están embarazadas, en particular debido a los requerimientos para satisfacer las reservas fetales de hierro. El requerimiento total de hierro para un embarazo a término se ha estimado en un rango desde 480 a 1,180mg, de los cuales 300mg se transfieren al feto. Los requerimientos crecen exponencialmente a medida que avanza el embarazo, debido al aumento de volumen sanguíneo materno y la cantidad de glóbulos rojos en el feto.^{25,35}

Las condiciones y factores presentados en este capítulo como de riesgo no son las únicas que han sido estudiadas. Existen otras condiciones maternas que han sido estudiadas en las que no se observó ningún efecto negativo sobre los niveles de ferritina del recién nacido. Entre ellas encontramos el consumo de alcohol durante el periodo gestacional y actividad física activa a las 15 semanas de embarazo.³³

3.1.1.1.1 Deficiencia materna de hierro

Las altas demandas de hierro mencionadas previamente hacen que las mujeres embarazadas sean vulnerables a tener deficiencia de hierro, llegando incluso a presentar anemia por esta razón. Además de estas demandas, una dieta baja en hierro o alta en fibra, pérdidas por infecciones de parásitos o hemorragia gastrointestinal crónica pueden influir en una deficiencia de hierro en madres.^{35,36}

A pesar de no encontrarse una relación determinada entre los niveles de ferritina sérica materna y los niveles de ferritina sérica de cordón umbilical, debido a numerosos estudios se ha determinado que recién nacidos a término de madres sin anemia pero con depleción de hierro (ferritina materna sérica menor a 10 µg/L), presentan niveles inferiores de ferritina sérica y hemoglobina que los nacidos a término de madres sin anemia y sin deficiencia de hierro. También se ha determinado que los índices de hierro son mayores en el cordón umbilical comparado con los de las madres. Esto demuestra que el hierro es transportado hacia el feto en contra de un gradiente de concentración y es aumentado considerablemente como respuesta al rápido crecimiento del feto en el tercer trimestre, particularmente después de la semana 32. En este proceso intervienen la estructura placentaria, proteínas transportadoras de hierro (como receptor de transferrina TfR-1, transportador divalente de metal DMT-1 y ferroportina) y la regulación de la expresión placentaria de estas proteínas.^{25,32,37}

En un estudio realizado en Nueva York, en el 2010, se determinó que durante el segundo trimestre, el 35% de las adolescentes embarazadas tenían deficiencia de hierro (ferritina sérica < 12 mg/L) y el 65% tenían reservas de hierro disminuidas (ferritina sérica < 20 mg/L). Se observó que el 9% de los neonatos estudiados tenían niveles de ferritina sérica de ≤34 mg/L, sugestivo de deficiencia de hierro en el cerebro.³⁴ En otro estudio llevado a cabo en China, publicado en el 2012 en la revista "The Journal of Nutrition", se observó, con una muestra mayor a 3700 mujeres, que los nacidos de mujeres con niveles ferritina sérica menor a 13.6 mg/L presentaron reservas de hierro disminuidas al compararlos con los hijos de madres con niveles normales de ferritina. Los datos obtenidos remarcan el hecho de que los niveles de ferritina sérica maternos influyen directamente en los niveles neonatales.^{32,38}

En el final del embarazo, 30% de las mujeres presentan niveles bajos de ferritina sérica, independientemente de si recibieron suplementación de hierro. También se ha determinado que, además de las adolescentes, están particularmente afectadas las mujeres provenientes de países en vías de desarrollo, de poblaciones de riesgo y multíparas con periodo intergenésico corto.³⁶

3.1.1.1.2 Anemia por deficiencia de hierro

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la anemia es responsable del 12.8% de la mortalidad materna de Asia y el 3.7% de África. También se ha estimado que a nivel mundial, la prevalencia de anemia en embarazadas es de hasta el 38.2%, lo que resulta alarmante considerando que estas mujeres tienen entre 30 y 45 por ciento más resultados desfavorables en cuanto a complicaciones del embarazo y mortalidad materno fetal.³⁹ Datos muy cercanos a estos se determinaron en el estudio previamente mencionado realizado en China en el año 2012, donde observaron una prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en el tercer trimestre de hasta 33.8%, por lo que aproximadamente una de cada 3 mujeres que participaron en el estudio presentó esta complicación.³² Con esos datos podemos determinar que la anemia es un problema de salud desde el momento que las mujeres se encuentran en edad fértil, en particular por las pérdidas de hierro durante la menstruación y el aumento de demanda en situaciones de multiparidad y periodos intergenésicos cortos, los cuales son más evidentes en países con ingresos medios y bajos, los cuales, por ende, son más afectados.⁴⁰ Además, la anemia se asocia a un mayor riesgo de hemorragia materna, bajo peso al nacer, parto pretérmino y persistencia de deficiencia de hierro en el recién nacido incluso después de dar lactancia materna adecuadamente, condiciones que tienen relación con los niveles de hierro del recién nacido al momento de nacimiento.⁴¹

La anemia durante la gestación se puede dividir en dos grupos diferentes:

1. Por deficiencia de hierro.
2. Por causas diferentes a la deficiencia de hierro.

Sin embargo, también hay casos donde se presentan ambas situaciones en una misma embarazada. En casos de madres con anemia por deficiencia de hierro, los recién nacidos a término presentan menor ferritina sérica en cordón umbilical. También se ha observado que los niveles de hemoglobina maternos se relacionan de manera inversa con los niveles de eritropoyetina en el cordón umbilical del recién nacido, lo cual sugiere mayor esfuerzo eritropoyético en hijos de madres con niveles bajos de hemoglobina debido a la hipoxemia provocada por la anemia materna.^{25,37,40}

En un estudio realizado en China publicado en el 2008, se estudió a 40 mujeres embarazadas con y sin anemia, analizando también sus placentas. El estudio concluyó que los niveles de ferritina en la placenta disminuían en una pequeña cantidad en los casos de anemia leve. Sin embargo, en casos de anemia materna moderada o severa, la reducción de los niveles de ferritina placentaria era considerablemente mayor.⁴²

Los efectos de la anemia materna sobre el neonato varían dependiendo su grado. Una hemoglobina materna menor a 85g/L se asocia a disminución de los niveles de ferritina en el recién nacido <60 µg/L. Casos de anemia materna severa con hemoglobina menor a 60g/L se asocian con menor hemoglobina y ferritina sérica en cordón umbilical <30 µg/L, niveles en los cuales las reservas se encuentran agotadas severamente y puede haber deficiencia de hierro a nivel cerebral. Por otro lado, aunque los niveles de hierro en los recién nacidos de madres anémicas se encuentren en rangos adecuados, estos neonatos tienen mayor riesgo de presentar deficiencia de hierro en etapas futuras, en particular entre los 6 y 12 meses.³⁶

3.1.1.1.3 Anemia sin deficiencia de hierro

Existen diferentes casos en los cuales la madre puede presentar anemia sin tener deficiencia de hierro como ocurre con la anemia por inflamación o por deficiencia de micronutrientes (en particular vitamina B-12 y ácido fólico). Estas situaciones han sido mucho menos estudiadas en los embarazos, sin embargo, se estima que la incidencia es menor al 20% de los casos de anemia en embarazo⁴⁰

Para determinar si existe anemia sin deficiencia de hierro en una embarazada, no se pueden utilizar los marcadores usuales que evidencian el estado de las reservas de este micronutriente, como lo son ferritina y el receptor soluble de transferrina (sTfR) de manera aislada. Estos marcadores pueden elevarse cuando existe una reacción inflamatoria aguda, por lo que se deben medir marcadores como hepcidina o proteína C reactiva (PCR) para descartar elevación patológica de la ferritina. También se debe tomar en cuenta el volumen corpuscular medio (VCM) en el estudio hematológico para identificar casos de deficiencias de ácido fólico o vitamina B-12 (VCM >100 fL). Diferenciar entre estas patologías es de importancia ya que las medidas de intervención, tanto en prevención como en tratamiento, son diferentes y ambas tienen repercusiones en el embarazo.^{37,40}

Un estudio en Filipinas realizado en 2012 concluyó que la anemia sin deficiencia de hierro no repercute en las reservas de hierro del neonato. Esto se comprobó ya que los niveles de ferritina de las mujeres embarazadas con deficiencia de hierro eran considerablemente menores a las de las mujeres con anemia sin deficiencia de hierro, con una diferencia de promedio de 33.9 µg/L. Además, se encontró que las mujeres con este tipo de anemia presentaban niveles mayores de PCR y hepcidina, sugiriendo que la principal causa de esta anemia es por inflamación y no por deficiencia de micronutrientes.⁴⁰

3.1.1.1.4 Suplementación de hierro durante el embarazo

Los efectos positivos de la suplementación han sido claramente evidenciados sin embargo, es muy complicado deducir los efectos directos que tiene sobre el estado de hierro

de los recién nacidos. La causa es debido a las diferencias en tipos y dosis utilizadas en la suplementación. La dosis sugerida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de entre 30 y 60mg de hierro elemental, y 400 mcg de ácido fólico diarios. Se considera que esta es la dosis necesaria para aumentar la efectividad del sistema inmunitario, mejorar el crecimiento intrauterino, tener un metabolismo de energía más eficiente y, como resultado general, disminuir la mortalidad materno-fetal. Sin embargo, la suplementación debe ser controlada, ya que se ha determinado que los niveles elevados de hierro en la madre durante el embarazo pueden aumentar considerablemente el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus gestacional debido al aumento de hierro sin absorber en el intestino, estrés oxidativo, resistencia a insulina y mal funcionamiento de las células beta del páncreas.^{37,39,43}

Los efectos sobre la madre han sido analizados, presentando niveles mayores de ferritina sérica, reduciendo la incidencia tanto de deficiencia de hierro como de la anemia causada por la misma. Según una revisión sistemática publicada en "Paediatric and Perinatal Epidemiology", con una muestra de 4,364 mujeres embarazadas, la utilización de suplementos de hierro (tanto independientemente como asociados a suplementos de ácido fólico) resultó en la reducción de 66% de la incidencia de anemia por deficiencia de hierro.⁴³

Un resumen de metaanálisis publicado en el año 2017 también evidenció estos datos, determinando tras observar 16 metaanálisis, que las suplementaciones con micronutrientes durante el embarazo reducen el riesgo de deficiencia de hierro y anemia. No obstante, se concluyó también que los niveles elevados de ferritina y hemoglobina en la madre aumentaban considerablemente el riesgo de diabetes mellitus gestacional.³⁹

En un estudio realizado en Irlanda durante el año 2016 donde se estudiaron más de 1,000 mujeres embarazadas se determinó que la diferencia en la media de ferritina sérica en mujeres suplementadas y en mujeres no suplementadas es de casi 20 µg/L (193.3 µg/L vs. 174.8 µg/L).³³

3.1.1.2 Obesidad materna

La obesidad es un obstáculo importante para el desarrollo normal del embarazo, particularmente debido a todos los cambios metabólicos que conlleva y la forma como éstos interactúan con los del embarazo. La obesidad, en particular cuando se encuentra con un periodo de ganancia rápida de peso, se asocia a un estado proinflamatorio. Esto provoca la elevación de la proteína hepcidina, reactante de fase aguda que también tiene relación con el metabolismo de hierro, regulando de manera inversa la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro por parte de los macrófagos. Como efecto asociado, hay un mayor secuestro de hierro por tejido materno en los casos de obesidad. Como contraparte, durante el embarazo los niveles de hepcidina disminuyen para permitir un aumento general en la

absorción de hierro y cumplir con los aumentados requerimientos de este micronutriente. Analizando estos cambios se puede comprender como la obesidad compromete el metabolismo y transporte de hierro en el embarazo.^{44,45,46,47}

El aumento de demanda de hierro por el embarazo asociado a la limitación en absorción y liberación de hierro por el aumento de hepcidina en casos de obesidad, explican los bajos niveles de hierro disponible en la madre. Si asociamos esto al hecho de que los mismos transportadores de membrana del intestino se encuentran en la placenta, es evidente que los recién nacidos de madres obesas difícilmente podrán completar sus requerimientos de hierro. Además, la obesidad frecuentemente se ve acompañada de patologías que comprometen aún más el transporte de hierro entre la madre y el feto, como lo son la diabetes mellitus gestacional, la hipertensión gestacional y la preeclampsia.^{33,44,45}

En un estudio realizado en Irlanda y publicado en 2016, se tomaron 413 muestras de sangre del cordón umbilical de recién nacidos cuyas madres habían sido estudiadas en el transcurso de su embarazo. Con la información obtenida se concluyó que entre mayor era el índice de masa corporal (IMC) a las 15 semanas de gestación menor eran los niveles de ferritina sérica en cordón umbilical. Se encontró una diferencia en la media de ferritina en cordón umbilical de las mujeres con IMC mayor a 30kg/m² (valor a partir del cual se considera obesidad) de más de 60 µg/l a comparación con las madres con IMC menor a este valor (198.3 µg/l vs. 137.8 µg/l). También se encontró una mayor incidencia de deficiencia de hierro, con hasta el 16% de los nacidos de madres con obesidad presentando ferritina sérica menor a 76 µg/l.³³

Otro estudio realizado en Wisconsin, Estados Unidos, y publicado en 2016 analizó una muestra de 85 mujeres embarazadas y recién nacidos por cesárea electiva. Se determinó una relación inversa significativa entre los valores de IMC al momento de nacimiento y los niveles de ferritina sérica en cordón umbilical.⁴⁶ Un estudio similar realizado en la misma región y publicado en el año 2014 analizó datos de obesidad materna en 316 mujeres y sus recién nacidos, obteniendo resultados parecidos. Además de una relación inversa entre el IMC materno y los niveles de ferritina de cordón umbilical, se encontró que la medición de ferritina sérica era 13% menor en mujeres obesas que en no obesas, y se determinó una desproporción significativa entre la incidencia de deficiencia de hierro al momento del nacimiento (menor al 5º percentil de ferritina sérica), siendo ésta del 6.8% para mujeres con obesidad y 1.5% para mujeres sin ella.⁴⁵

3.1.1.2.1 Ganancia de peso durante el embarazo

Además de la obesidad, la ganancia excesiva de peso durante el embarazo se relaciona con un aumento acelerado de marcadores inflamatorios, un deterioro en las reservas

de hierro y un transporte de hierro materno-fetal limitado. ^{45,46} El estudio de Winsconsin demostró que en las mujeres que tuvieron una ganancia de peso durante el embarazo mayor o igual a 18kg, los niveles de PCR en cordón umbilical eran mayores (media de 0.31mg/l vs 0.17mg/l). Estas mujeres también presentaron una disminución en la media de ferritina sérica de hasta 15%.⁴⁵

3.1.1.3 Patologías maternas del embarazo

Existen otras condiciones que pueden afectar las reservas de hierro del recién nacido, como lo son la hipertensión arterial gestacional, diabetes mellitus gestacional y preeclampsia. Además de su asociación con obesidad, estas condiciones no solo influyen en la disponibilidad de hierro materno para transportar, sino que afectan la función placentaria. ²⁵

3.1.1.3.1 Hipertensión arterial gestacional

La hipertensión arterial gestacional tiene un efecto negativo en las reservas de hierro del recién nacido por la insuficiencia vascular que provoca en la placenta, limitando el transporte de hierro y provocando hipoxia fetal crónica, lo cual a su vez eleva la eritropoyesis fetal. Además, la patología tiene una asociación significativa con restricción de crecimiento intrauterino, predominantemente en países desarrollados, y ésta también se asocia con reservas deficientes de hierro en recién nacidos. ^{25,36}

3.1.1.3.2 Preeclampsia

Se estima que entre el 3 y el 5% de los embarazos presentan preeclampsia como complicación, dato particularmente importante si se considera que hasta el 18% de estos casos resulta en muerte materna. A pesar de que su patogénesis se encuentra en estudio continuo, se ha evidenciado que la preeclampsia se asocia con un cuadro proinflamatorio y de disfunción endotelial extensa. Estas dos situaciones representan complicaciones para el transporte de ferritina al neonato. Por una parte, el estado de inflamación generalizado puede provocar una elevación en los niveles de ferritina, debido al rol de la ferritina como reactante de fase aguda, lo que puede enmascarar una deficiencia de hierro y limitar su tratamiento. Además, el estado proinflamatorio puede provocar, como en casos de obesidad y ganancia de peso elevada, un aumento en los niveles de hepcidina, lo cual va a llevar a una limitación en la absorción intestinal de hierro y la liberación desde sus reservas. Por otro lado, la placenta es el órgano más afectado, ya que la disfunción endotelial extensa limita su capacidad de transporte entre madre y feto, por lo que también tiene una alta asociación con restricción de crecimiento intrauterino. ^{48,49}

En un estudio que fue llevado a cabo en Bangladesh y publicado en el año 2013 se observó una diferencia muy significativa entre los valores de ferritina sérica de madres con

preeclampsia y los de madres sin patologías.⁴⁸ Por otra parte, un estudio realizado en Irlanda y publicado en el 2016, utilizó una muestra de más de 400 mujeres embarazadas y muestras sanguíneas de cordón umbilical de los recién nacidos y observó que el 3.4% fueron diagnosticadas con preeclampsia. Los niveles de ferritina sérica de sus recién nacidos en promedio eran considerablemente menores a los del resto de la muestra (141.8 µg/l vs. 187.5 µg/l).³³

3.1.1.3.3 Diabetes gestacional

La diabetes gestacional conlleva muchos cambios al desarrollo normal del embarazo, influyendo por diversas vías en el deterioro de las reservas de hierro del recién nacido. La hiperglicemia e hiperinsulinemia provocada por esta patología, probablemente debido al aumento de secreción de lactógeno placentario humano, aumenta considerablemente el consumo de oxígeno (hasta un 30%) y el metabolismo fetal, lo que resulta en hipoxemia. La hipoxemia fetal también provoca un mayor aumento en la demanda de hierro debido a la eritropoyesis secundaria, la cual eleva la cantidad de glóbulos rojos en hasta un 30%.^{25,34,36,50,51,52} Incluso, se ha observado que en fetos de madres diabéticas que presentaron muerte fetal las reservas de hierro en hígado, riñón y cerebro se encontraban comprometidas.⁵² A pesar de los esfuerzos de la placenta de compensar estas situaciones por medio de aumento de transporte de hierro, se puede ver complicada también por el daño vascular placentario provocado por la diabetes gestacional. Además, la diabetes gestacional aumenta considerablemente el riesgo de macrosomía fetal, y el aumento en tamaño y peso del feto conlleva una elevación en la demanda de hierro.^{25,35,50} También vale la pena destacar que la diabetes se asocia a un estado proinflamatorio, con elevación de reactantes de fase aguda y se puede asociar a cambios en el metabolismo de hierro provocados por la elevación de la hepcidina. En estos casos la ferritina también puede encontrarse elevada, debido a su condición como reactante de fase aguda, y puede enmascarar una deficiencia de hierro en la madre. Por esta misma razón, la elevación de ferritina durante la gestación se ha asociado a un aumento de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional.^{46,51,53} Siendo una patología que afecta entre el 5 y 10% de los embarazos, y hasta el 30% de los embarazos de mujeres obesas, es un factor de riesgo que se debe tomar en cuenta en la evaluación para las reservas de hierro del recién nacido.^{35,36,50}

Se estima que casi el 65% de los neonatos de madres con diabetes gestacional presentan deficiencia de hierro (con ferritina sérica de cordón umbilical menor a <60 µg/l) y de estos el 25% (uno de cada cuatro) presentan agotamiento de las reservas de hierro (con ferritina sérica de cordón umbilical menor a <35 µg/l), nivel en el que se considera que no cumple con las demandas cerebrales de hierro.³⁶ Las deficiencias se tienden a relacionar, de acuerdo a lo mencionado previamente, con una elevación de la eritropoyetina y la

hemoglobina glicosilada fetal, así como el recuento de glóbulos rojos, evidenciado por la hemoglobina y hematocrito.²⁵

En un estudio mencionado previamente, que fue realizado en Irlanda en 2016, se observó que únicamente 16 mujeres de 413 fueron diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional (3.9%). Sin embargo, se encontró que los hijos de madres diabéticas presentaban una media de ferritina considerablemente menor a las de los hijos de madres sin esta patología (144.5 µg/l vs. 187.2 µg/l).³³ Otro estudio realizado en Wisconsin, Estados Unidos, publicado en el 2014 estudió una muestra de 316 mujeres embarazadas con factores de riesgo para desarrollo de deficiencia de hierro. Se observó que la diabetes gestacional estaba presente en el 30% de las mujeres con obesidad y el 20% de las mujeres sin obesidad. Se determinó que la diabetes materna comprometía el estado de hierro del infante, en particular cuando se asocia a obesidad, observando una disminución de 33% a las que únicamente presentaban diabetes gestacional. Además, un análisis multivariado demostró que la diabetes gestacional y obesidad son factores de riesgo independientes.⁴⁵

En otro estudio publicado en 2016 para “The Journal of Pediatrics”, se observó que ninguna mujer sin obesidad presentó diabetes gestacional, reafirmando la recurrente asociación entre estos factores. La diabetes gestacional se asoció con un aumento de proteína C reactiva en cordón umbilical, alcanzando un promedio de 5.00 mg/l y un rango de 2.7 a 14.5 mg/l. Arriba de 5 mg/l se considera cursando con un proceso inflamatorio que compromete la medición de ferritina, ya que ésta comienza a elevarse debido a su condición como reactante de fase aguda.⁴⁶

3.1.1.4 Tabaquismo materno

El tabaquismo materno afecta las reservas fetales de hierro por un mecanismo similar al observado en mujeres embarazadas con diabetes gestacional. Hay una disminución en el transporte de hierro hacia el hígado, corazón y cerebro. Este fenómeno se debe a la priorización de la producción de glóbulos rojos, los cuales aumentan considerablemente por eritropoyesis secundaria a hipoxia fetal crónica. Este estado se induce por los niveles elevados de carboxihemoglobina, menor flujo de sangre uteroplacentario y aumento de la vasoconstricción placentaria por nicotina y catecolaminas. Como resultado, los recién nacidos de madres fumadoras presentan niveles hasta 40% mayores de eritropoyetina y de hemoglobina y menores de ferritina, hasta en un 20%, en cordón umbilical.^{25,33,36,37}

Según el estudio mencionado previamente de Irlanda para el “European Journal of Clinical Nutrition”, existen diferencias significativas entre los niveles de ferritina de cordón umbilical de hijos de madres fumadoras y los de no fumadoras. Para los nacidos de madres no fumadoras la media de ferritina era de 187.8 µg/l, con un 6.7% de ellos presentando

deficiencia de hierro (menor a 76 µg/l), mientras que los nacidos de madres fumadoras a la semana 15 de gestación presentaron una media de 160.2 µg/l y una incidencia de 17% con deficiencia de hierro.³³

3.1.2 Factores durante el embarazo

3.1.2.1 Restricción de crecimiento intrauterino

La RCIU es uno de los principales riesgos para deficiencia de hierro del recién nacido. Esta condición se presenta como complicación por otras patologías en el embarazo, como hipertensión materna severa o preeclampsia, altamente prevalente en países desarrollados, por malnutrición materna severa, más común en países en vía de desarrollo, o por condiciones del recién nacido como trastornos genéticos. La RCIU provoca una limitación en el transporte de hierro e hipoxia fetal crónica, así como un aumento en la eritropoyesis secundario a estas condiciones que aumenta la demanda de hierro y redirige el que se encuentra disponible a este proceso, evidenciado por una disminución en la ferritina sérica y un aumento en los niveles de transferrina en cordón umbilical de los recién nacidos bajo estas condiciones. Esta condición es de gran relevancia dado que aproximadamente el 10% de los embarazos presentan RCIU, y de estos, aproximadamente el 50% presentan deficiencia de hierro al nacer, con ferritina sérica en cordón umbilical menor a 60 µg/l. Además, en casos severos, la concentración de hierro a nivel cerebral puede disminuir hasta en un 33%.^{25,36,54}

3.1.2.2 Alimentación durante el embarazo

El estado nutricional de la madre es de importancia para mantener las reservas de hierro maternas con suficiente disponibilidad para que este micronutriente sea transportado al feto. A nivel mundial, se observan diferencias evidentes en cuanto a la relación entre nutrición materna y ferritina: en países desarrollados, las principales causas de RCIU y complicaciones en el embarazo que llevan a una deficiencia de hierro neonatal son diabetes mellitus gestacional y trastornos de la presión arterial, la elevación de la ferritina en las madres es un factor predictivo para estas condiciones; en países de tercer mundo, la principal causa de RCIU es malnutrición materna. Los niveles bajos de ferritina sérica materna evidencian la baja disponibilidad de hierro para ser transportada por la vía uteroplacentaria.^{25,35,36}

Además del estado nutricional, existen alimentos cuya relación con el estado de hierro del recién nacido ha sido estudiada. En el año 2014, en Nueva Zelanda, se publicó un estudio donde se tomaron 131 muestras de sangre de cordón umbilical, se realizaron mediciones tanto de ferritina sérica como de hemoglobina y estos fueron analizados junto a características perinatales. En este estudio se observó que un consumo elevado de leche durante el embarazo se relaciona a una disminución en la ferritina sérica del cordón umbilical (131 µg/l vs. 151 µg/l). También se observó, aunque no fue una asociación significativa, una relación

entre la ingesta de dos o más porciones de carne, alternativos de carne y huevos diarios y una disminución en la ferritina sérica de cordón umbilical (102 µg/l vs. 145 µg/l). Sin embargo, se concluyó que estas tendencias alimenticias pueden tener relación con la raza de la madre y deben continuar siendo estudiadas.⁴¹

3.1.2.3 Estrés materno durante el embarazo

El estrés, como la obesidad, infecciones y el trauma, induce en las madres un estado proinflamatorio, el cual promueve una elevación de hepcidina provocando una disminución en la absorción intestinal y liberación del hierro. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, publicado en el 2018 en "The Journal of Pediatrics", se utilizó una muestra de 245 mujeres embarazadas en quienes se analizó su nivel de estrés percibido durante el embarazo utilizando un cuestionario de 25 palabras. Posteriormente se analizaron con los resultados de ferritina sérica de cordón umbilical y se determinó que la percepción de estrés en embarazo, a pesar de ser leve/moderada, se asocia con una disminución de las reservas de hierro del recién nacido. Además, se observó que esta condición tenía efecto aditivo sobre otros factores de riesgo como la obesidad.⁵⁵

3.1.2.4 Cesárea

Se ha demostrado que los embarazos resueltos por cesárea resultan en una disminución en los niveles de hierro del neonato. Esto se puede atribuir a una disminución en la transfusión placentaria provocada por una menor fuerza de transfusión al no realizar presión sobre el útero, favorecimiento por gravedad y un menor tiempo de transfusión con clampeo inmediato de cordón. En el estudio realizado en Irlanda y publicado en 2016 se observó que los nacidos por parto vaginal presentaban una media de ferritina de 193.1 µg/l de los cuales únicamente el 6.5% de estos presentaron deficiencia de hierro (evidenciado por ferritina sérica menor a 76 µg/l). Por otro lado, los nacidos por cesárea tuvieron una media de ferritina de 162.6 µg/l, con aproximadamente 12.6% presentando deficiencia de hierro. No hubo diferencias significativas en los niveles de ferritina sérica si la cesárea era electiva o de emergencia.³³

3.1.2.5 Embarazos múltiples

Existen diferentes factores asociados a los embarazos múltiples que pueden resultar en una deficiencia de hierro de los recién nacidos. Un embarazo de más de un feto no sólo aumenta marcadamente las demandas de hierro, sino que también hay un aumento elevado de peso durante el periodo gestacional, lo cual coloca a la madre en un estado proinflamatorio con elevación de interleucina-6 y hepcidina.³⁵

3.1.3 Factores del recién nacido

3.1.3.1 Sexo

La influencia que tiene el sexo del recién nacido sobre los niveles de hierro al nacer aún no ha sido completamente determinada. Sin embargo, la tendencia se dirige a que el sexo masculino se relaciona con menores niveles de hierro que el sexo femenino. Se cree que se debe a las diferencias entre hormonas, volumen de sangre y utilización de hierro.²⁵ Esta última razón es de particular interés, dado que el aumento de crecimiento fetal eleva los requerimientos de hierro, y los recién nacidos de sexo masculino tienen la tendencia a presentar un mayor peso al nacer. Como ejemplo, en el estudio discutido previamente realizado en Wisconsin, se observó que los neonatos masculinos son en promedio, 0.161kg más pesados que las mujeres.⁴⁰

3.1.3.2 Edad gestacional del recién nacido

La mayor parte del hierro de las reservas de los recién nacidos, especialmente el almacenado en ferritina, es transportado desde la madre en el último trimestre del embarazo (particularmente a partir de la semana 32), buscando garantizar que éstas sean suficientes durante los primeros meses de vida. Por esta razón, los niveles de ferritina sérica de nacidos a término tienden a ser más elevadas.^{25,36,56} En neonatos pretérmino estas reservas se encuentran agotadas y al asociarse con una eritropoyesis ineficiente, pueden llegar a desarrollar anemia en la prematuridad.³⁷ Estos neonatos están en particular riesgo, ya que presentarán una etapa de crecimiento rápido después del nacimiento y no cuentan con las reservas necesarias para compensar la demanda.¹² Hasta un 85% de los neonatos pretérmino con un peso al nacer menor a 1.5kg están en riesgo de presentar deficiencia de hierro durante la infancia.³⁶

Según el Dr. José Manuel Pérez^{2(*)}, dado que los depósitos de hierro del feto se acumulan en el tercer trimestre, a mayor prematuridad se observa mayor deficiencia de hierro. Esto es importante considerando que la dieta del recién nacido durante los primeros meses de vida es baja en hierro, por lo que alcanzar depósitos suficientes es indispensable para lograr un desarrollo adecuado.

La edad gestacional con relación a las reservas de hierro ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, normalmente se usan agrupaciones de tiempo muy grandes (por ejemplo, a término y pretérmino) por la dificultad de trabajar estadísticamente esta variable. Los niveles de ferritina entre las semanas 18 y 20 de gestación (en neonatos sin riesgos materno-fetales) se observan en una media de 17.7 µg/l. Durante las semanas 32 y 35 ésta

(*) Pérez JM. USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Observaciones no publicadas, 2020.

se encuentra en 56.8 µg/l. Observando también que los neonatos sin factores de riesgo y a término presentan niveles de ferritina sérica de cordón umbilical en un rango entre 100 µg/l y 260 µg/l, se puede identificar como las reservas de hierro de los fetos van incrementando a medida que la edad gestacional progresa.²⁵ En el estudio realizado en Irlanda publicado en el 2016 en se observó una evidente diferencia entre la media de ferritina sérica de los neonatos a término (186.5 µg/l) y la de los neonatos prematuros (159.7 µg/l), Sin embargo, esta muestra no tiene tanta validez dado que únicamente 15 de los más de 400 neonatos fueron prematuros.³³

3.1.3.3 Peso al nacer

En numerosos estudios se ha observado una asociación positiva entre el peso al nacer y los niveles de reservas de hierro, y, por ende, los niveles de ferritina. Los recién nacidos con agotamiento de reservas de hierro presentaban menor peso al nacer que los que presentan reservas de hierro normales. Esto no sólo sucede en los recién nacidos prematuros, dado que la edad gestacional está asociada no solo a los niveles de reservas de hierro sino también al peso al nacer; pero también se observa de manera independiente a la edad gestacional, comprobado por la asociación entre deficiencia de hierro y el peso para la edad gestacional. Esto se puede deber parcialmente al hecho de que el bajo peso para la edad gestacional se asocia a situaciones que limitan la función placentaria - como tabaquismo e hipertensión gestacional - que fueron discutidas previamente.^{33,57}

Sin embargo, otra patología que influye en el tamaño es la diabetes mellitus gestacional, altamente asociada con la macrosomía fetal. Esta condición aumenta considerablemente las demandas de hierro de la madre y por ende puede resultar en deficiencia de hierro.^{35,50} Por esta condición y su alta asociación con diabetes se estima que hasta el 95% de los neonatos con macrosomía presentan anomalías en el metabolismo de hierro al momento de nacimiento.⁵⁰

En un estudio realizado en Holanda y publicado en 2016 para la revista "European Journal of Clinical Nutrition", se estudió una muestra de 68 neonatos y se evaluaron los factores de riesgo para deficiencia de hierro a las 6 semanas de nacimiento. Respecto al grupo con deficiencia de hierro, se observó que el 42.3% era pequeño para edad gestacional (menor al 10º percentil), con una media de peso de 1780g y de ferritina sérica en la primera semana de 87 µg/l. Por otro lado, de los recién nacidos con estado de hierro normal únicamente el 7.1% era pequeño para la edad gestacional, con una media de peso de 2160g y de ferritina sérica en la primera semana de 187 µg/l.⁵⁷ Por otro lado, el estudio realizado en Irlanda en el 2016 determinó que los infantes pequeños para la edad gestacional tenían en promedio menor ferritina sérica que los nacidos con peso adecuado (166.8 µg/l vs. 188.5 µg/l). Sin embargo, el dato más relevante es la incidencia de deficiencia de hierro, con el 20% de los nacidos con

bajo peso presentando ferritina sérica de cordón umbilical menor a 76 µg/l en contraste al 6.9% de los nacidos con peso adecuado, por lo que los que presentan bajo peso al nacer tienen 3 veces más probabilidad de presentar también deficiencia de hierro.³³

3.1.4 Asociación de factores

Puesto que los factores que tienen influencia en el transporte de hierro al feto y el estado de sus reservas lo hacen por diferentes procesos, estos pueden tener un efecto aditivo.^{41,58} Un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2013 muestra que una acumulación de factores de riesgo para un transporte materno-fetal de hierro afecta el estado de hierro del neonato y el grado de afección incrementa con la cantidad de factores. En particular se determinó que la combinación de grande para la edad gestacional con obesidad materna y diabetes mellitus gestacional tenía mayores repercusiones en el estado de hierro del neonato.⁵⁸

En el estudio realizado en Irlanda en el año 2016, se observó que los hijos de mujeres con obesidad en el embarazo que recurrían a cesárea (ya sea electiva o de emergencia) presentaban en promedio, una disminución en los niveles de ferritina de cordón umbilical de 81.5 µg/l. Este es otro ejemplo de asociación de factores con un efecto altamente negativo en las reservas de hierro del neonato.³³

3.2. Elevación de niveles de ferritina

Se han observado numerosos factores que pueden provocar una elevación en los niveles de ferritina séricos. Existen patologías que provocan elevaciones significativas en las reservas de hierro, como hemocromatosis. Además de un aumento en las reservas de hierro, a causa de la actividad de esta proteína como reactante de fase aguda, la ferritina se puede elevar por procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos. Estas son de particular interés dado que deben ser detectadas, ya que pueden enmascarar una deficiencia de hierro, presentándola con niveles normales o elevados de ferritina. Otras condiciones son suplementación excesiva de hierro y transfusiones sanguíneas, sin embargo, estas tienen limitada influencia en los neonatos.^{35,59}

3.2.1 Hemocromatosis

La hemocromatosis neonatal es la patología en recién nacidos más estudiada que provoca una elevación en las reservas de hierro y en los niveles de ferritina. Es una condición congénita que se caracteriza por daño hepático severo y alteración en los depósitos de hierro. Los cambios provocados por esta patología inician desde el periodo fetal, durante el cual se asocia a RCIU, oligohidramnios y parto pretérmino. En estos casos los niveles de ferritina tienden a ser mayores a 800 µg/l, con un rango normalmente entre 1,200 y 40,000 µg/l.^{26,36}

3.2.2 Procesos inflamatorios

Como se mencionaba previamente, la importancia de la elevación de ferritina en procesos inflamatorios (infección, trauma o neoplasia), actuando como reactante de fase aguda, radica en su influencia en el subdiagnóstico de deficiencia de hierro. Esto ha sido observado en poblaciones con altas tasas de malaria. Los individuos con esta patología presentaban niveles más altos de ferritina que los que no la presentaban, y al encontrarse en el rango normal no se clasificaron como deficientes de hierro, a pesar de que sus reservas sí se encontraban disminuidas. Esta condición también aplica para las madres, la elevación de ferritina por procesos inflamatorios puede enmascarar una deficiencia de hierro, la cual, como se discutió previamente, tiene efectos adversos en los niveles de ferritina del recién nacido.^{25,60}

Esta razón en particular limita la utilización de ferritina como indicador de reservas de hierro, siendo una prueba altamente sensible para deficiencia de hierro, pero con especificidad limitada.⁶¹ En un estudio que analizó datos de varios países publicado en 2017, se buscó ajustar los valores de ferritina en casos de inflamación y malaria en niños preescolares (con una muestra de más de 25,000 participantes de 13 países diferentes) y mujeres en edad reproductiva. Para esto utilizaron la relación de los niveles de ferritina con valores de PCR y a-1 glicoproteína ácida (GPA), la cual se observó que era consistentemente positiva.⁶⁰

CAPÍTULO 4. EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL RECIÉN NACIDO

SUMARIO

- Primeros 1000 días de vida y su importancia nutricional
- Requerimientos de hierro en el recién nacido
- Deficiencia de hierro en recién nacidos

El hierro es un micronutriente esencial para el correcto crecimiento y desarrollo, que no solo participa en la oxigenación de los tejidos, sino que también tiene un papel protagónico en las primeras etapas de desarrollo, especialmente para el sistema nervioso central. Los requerimientos de hierro y las consecuencias de su deficiencia se discuten en este capítulo.

4.1 Primeros 1000 días de vida y su importancia nutricional

Se le conoce como “ventana de oportunidad de los 1000 días” a la etapa desde la concepción hasta que el niño cumple dos años de vida. Durante esta etapa se pueden implementar acciones en la nutrición y salud de mujeres embarazadas y niños, para asegurar el correcto crecimiento y desarrollo. Esto es de vital importancia en países como Guatemala, donde la población materno-infantil es un grupo poblacional en riesgo de desnutrición. Una de las acciones más importantes en esta etapa es la suplementación con hierro y ácido fólico a embarazadas. En Guatemala el esquema implementado es: 300 mg de sulfato ferroso, equivalente a 60mg de hierro elemental, cada 8 días y 5 mg de ácido fólico cada 8 días. Por otro lado, el esquema propuesto por la Organización Mundial de la Salud es de 30-60 mg de hierro elemental y 0.4 mg de ácido fólico diarios. Después de haber cumplido 6 meses de vida se recomienda alimentación complementaria a la lactancia materna y suplementación con micronutrientes en polvo, los cuales incluyen hierro, zinc y ácido fólico, entre otros.⁶²

El cumplimiento de los requerimientos de hierro y otros nutrientes durante los primeros 1000 días de vida son necesarios para el adecuado crecimiento y desarrollo. La deficiencia de nutrientes clave durante esta etapa puede llevar a consecuencias y deficiencias graves e irreparables. Dentro de los nutrientes que se describen como esenciales para el correcto desarrollo encontramos los siguientes: carotenoides, colina, folatos, yodo, hierro, omega-3 y vitamina D.

Para poder describir los efectos de la deficiencia de hierro en el recién nacido, se debe señalar que una correcta suplementación y nutrición durante el embarazo resultan fundamentales para el crecimiento y desarrollo. Las demandas de nutrientes aumentan

mientras se desarrolla el embarazo. Desde el primer trimestre de la gestación son necesarios los nutrientes para etapas como la organogénesis y neurodesarrollo.⁶³

Una adecuada nutrición es esencial, en especial para el desarrollo del sistema nervioso central. El neurodesarrollo es extremadamente rápido durante los primeros 1000 días de vida, resultando en el desarrollo de billones de neuronas y conexiones neuronales para el momento del nacimiento. El desarrollo de la corteza prefrontal, hipocampo y sistemas sensoriales pasan por procesos vitales que solamente pueden darse en estas etapas de la vida.⁶³

Como ya se describió en capítulos anteriores el hierro es un mineral esencial para el desarrollo fetal que sirve como cofactor para enzimas encargadas de reacciones de óxido-reducción del metabolismo celular. Por otra parte, el hierro es un componente importante de la hemoglobina, la cual se encarga de llevar oxígeno a los diferentes órganos del cuerpo. El cerebro neonatal es un órgano con una alta demanda energética y una enorme actividad metabólica, que consume cerca del 60% del oxígeno total, cantidad considerable si tomamos en cuenta que el cerebro de un adulto utiliza únicamente el 20%. La necesidad de oxígeno en un recién nacido es extremadamente elevada, lo que hace evidente que los requerimientos de hierro tienen una importancia excepcional durante las primeras etapas de la vida.⁶³

Ha sido bien documentado que, si una mujer embarazada no recibe los requerimientos necesarios de hierro, el producto del embarazo podría presentar deficiencias de este nutriente durante los primeros 6 meses de vida, causando así un desarrollo neurológico incorrecto el cual es irreversible.⁶³

Una mujer embarazada necesita un aporte de al menos 27mg de hierro al día, ya que una deficiencia de hierro materno puede causar consecuencias graves durante el embarazo, como, por ejemplo, una placenta disminuida de tamaño, disminución en la velocidad de la organogénesis fetal - que a su vez resulta en afección en el crecimiento fetal, hipoxia, disminución en el almacenamiento de hierro, retraso en el desarrollo cognitivo y enfermedades cardio-metabólicas.⁶³

4.2 Requerimientos de hierro en el recién nacido.

Después del nacimiento hasta el sexto mes de vida, la principal fuente de hierro es el hierro fetal que se almacenó durante las últimas semanas del embarazo y el hierro liberado por la hemoglobina en las primeras dos semanas de vida. Otros factores que influyen en las reservas de hierro del recién nacido son: el peso al nacer, si la madre se suplementó con prenatales y el tiempo en el que se pinza el cordón umbilical. Un recién nacido requiere de al menos un aporte de 0.27 mg de hierro al día. Este requerimiento va en aumento con la edad, estimándose que después de los 4 meses son necesarios 0.78 mg de hierro al día, y, a partir de los 6 meses, 1.1mg de hierro al día hasta cumplir el año de vida.¹³

Este es el motivo por cual la OMS recomienda una lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida. Aun así, se debe considerar que la leche materna cuenta con aproximadamente 0.2 a 0.4 mg/l de hierro, lo cual no llena las necesidades diarias de hierro para un lactante. Para poder cumplir con las demandas del bebé, a partir del sexto mes se debe aportar al menos 1m/kg/día en la alimentación complementaria. Si el paciente tiene factores de riesgo para deficiencia de hierro, como los mencionados en el capítulo anterior, se debe aportar 2.4mg/kg/día al menos por tres meses.¹³

En los neonatos que no pueden recibir lactancia materna, se recomienda un sucedáneo de la leche materna reforzado con 7mg/l de hierro para cubrir los requerimientos de hierro durante los primeros 6 meses de vida de un nacido a término. Cabe destacar que la cantidad de hierro en las fórmulas es considerablemente mayor que el de la leche materna, por lo que los neonatos que consumen estas podrían no requerir suplementación. Esta cantidad mayor de hierro en fórmula sirve para contrastar la absorción limitada de este micronutriente en los sucedáneos, siendo de alrededor de 10%, muy inferior al 50% de absorción de la lactancia materna¹³

En cuanto a nacidos pretérmino, desde el primer mes deben recibir una suplementación oral de sulfato ferroso de 4mg/Kg al día si el peso al nacer fue menor de 1500g, y de 2-4mg/kg día si el peso al nacer fue mayor de 1500g, pero cuentan con antecedente de hemorragia perinatal o numerosas extracciones de sangre. Se deben suplementar hasta poder recibir alimentación complementaria.¹³

En casos en los cuales no se puede brindar lactancia materna a recién nacidos pretérmino con peso mayor a 1500g, se recomienda la brindar un suplemento de al menos 2mg/kg al día de hierro. Considerando esto, se debe alimentar al neonato con una fórmula para prematuros que contenga al menos 14.6 mg/l de hierro o una fórmula estándar con al menos 8-13 mg/kg/l de hierro. Esta suplementación es necesaria para cubrir las demandas de hierro bajo estas condiciones. Los nacidos pretérminos con peso menor de 1500g deben recibir un aporte aún mayor, buscando cubrir un requerimiento de 4mg/kg al día de hierro.¹³

Si existe una suplementación inadecuada, las reservas de hierro se depletan a lo que le sigue una alteración en la síntesis de hemoglobina. Cuando existen estas condiciones la absorción de hierro aumenta de 2 a 4 mg al día. La suplementación la mayoría de las veces se da con fórmulas fortificadas ya que pacientes nacidos pretérmino pueden encontrarse en riesgo de deficiencia o de exceso de hierro, y debe evitarse a toda costa la toxicidad de ese elemento.⁶⁴

4.3 Deficiencia de hierro en recién nacidos

El efecto más conocido de la deficiencia de hierro es la anemia, sin embargo, se considera rara durante la etapa neonatal, ya que los recién nacidos cuentan con una reserva de hierro que es utilizada para la eritropoyesis como prioridad, retrasando de esta forma el desarrollo de anemia. Esta se consume empezando por las reservas en el hígado, seguidas del corazón y el cerebro. Una medición sérica de ferritina $<35 \mu\text{g/L}$ al nacer, sugiere una disminución severa de las reservas de hierro del hígado de hasta un 70% y probablemente del cerebro. Estas mediciones bajas de ferritina normalmente se asocian a hijos de madres diabéticas o a hijos de madres con deficiencia de hierro.³⁶

Una deficiencia de hierro, tanto en la etapa prenatal como en la postnatal, afecta considerablemente el crecimiento, desarrollo y función de diversos órganos y sistemas. Entre ellos se encuentran el corazón, el sistema musculoesquelético, tracto gastrointestinal, cerebro y el sistema inmune. También afecta de manera activa la capacidad del recién nacido para regular la temperatura corporal. A pesar de ello, las afecciones más relevantes de la deficiencia de hierro son en el neurodesarrollo y la eritropoyesis.³⁶

La deficiencia de hierro durante etapas críticas del neurodesarrollo se asocia a problemas a largo plazo de neuro cognición. Existe evidencia en estudios en animales que sugieren que cuando hay déficit de hierro y anemia durante la etapa neonatal se prioriza la eritropoyesis, privando de hierro a todos los tejidos restantes. Durante este proceso el cerebro se ve especialmente afectado.⁵

Como ya se detalló en capítulos anteriores, los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, hijos de madre diabética y prematuros tienen mayor riesgo en presentar deficiencia de hierro, anemia y deficiencia neurocognitiva. Neonatos nacidos de madres con deficiencia de hierro o anemia normalmente suelen mostrar niveles de hierro sérico y hematocrito normales, sin embargo, muestran niveles de ferritina disminuidos, indicando que las reservas de hierro están disminuidas.⁵

Se cree que existe un mecanismo compensador transplacentario de hierro que no permite la deficiencia en el feto aun cuando la madre presenta esta deficiencia, sin embargo, puede afectarse por condiciones patológicas disminuyendo lo suficiente las reservas de hierro para causar compromiso del desarrollo fetal, especialmente del neurodesarrollo. Como ejemplo están los neonatos nacidos pretérmino, los cuales suelen tener reservas de hierro disminuidas, ya que éstas se completan durante el tercer trimestre de la gestación.⁵

En Estados Unidos en el año 2019 se publicó en la revista "Neonatology" una revisión que analiza las implicaciones de la deficiencia de hierro para madres y neonatos. Se describe

en esta revisión que la deficiencia de hierro puede llegar a generar daños permanentes en el neurodesarrollo antes de que llegue a presentarse anemia por esta causa. ⁴

La deficiencia de hierro puede darse a tres razones: disminución en el aporte de hierro, aumento de las necesidades o aumento de las pérdidas de hierro. El aumento de las pérdidas de hierro se desencadena por tres etapas de manera progresiva:

1. La demanda del cuerpo de hierro aumenta por lo que se empieza a utilizar el que se encuentra almacenado en depósitos. El proceso inicia en el hígado, seguido por el bazo y, por último, la médula ósea. En esta etapa se observa disminución de hemosiderina y ferritina en el suero.
2. Aumenta el déficit de hierro, evidenciado por una menor biodisponibilidad sérica del mismo. En esta etapa se ven afectados procesos bioquímicos y de síntesis enzimática, hay aumento en la transferrina sérica y aumento en la capacidad de fijación del hierro en el suero. Sin embargo, aún no es evidenciable en un hemograma.
3. La etapa final se caracteriza por acumulación de protoporfirinas eritrocitarias libres y limitación en la síntesis de hemoglobina, aumento en los receptores séricos de transferrina y disminución de contenido en hemoglobina reticulocitaria, así como eritropoyesis ferropénica. Aquí es cuando se evidencian alteraciones hematológicas y anemia, como microcitosis e hipocromía afectando el tamaño de los hematíes, disminuyendo el volumen corpuscular medio y el contenido de hemoglobina. Existe una afectación de los eritrocitos y disminución del recuento de reticulocitos. ⁶⁵

Según lo antes expuesto, la deficiencia de hierro puede clasificarse en tres grandes categorías de acuerdo con su severidad:

1. Deficiencia bioquímica de hierro con eritropoyesis normal.
2. Deficiencia bioquímica de hierro con eritropoyesis limitada, sin anemia.
3. Deficiencia bioquímica de hierro con anemia.

La deficiencia bioquímica de hierro normalmente se mide por niveles séricos bajos de ferritina; si la deficiencia persiste se ve afectada la eritropoyesis y se manifiesta como aumento en el recuento de reticulocitos y el volumen corpuscular, como mecanismos compensatorios, por lo que no hay afección en la hemoglobina o el hematocrito. Si continúa la deficiencia, se presenta la anemia ferropénica, con niveles bajos de hemoglobina y hematocrito. ⁵

Se realizó un estudio con 50 muestras de sangre extraídas del cordón umbilical de recién nacidos: 30 distribuidos en diversos grupos de riesgo y 20 descritos como recién nacidos sanos. En el estudio, seis pacientes mostraron deficiencia de hierro: cinco neonatos en grupos de riesgo y uno dentro del grupo de neonatos sanos. Se encontraron tanto niveles de hierro sérico como de ferritina sérica disminuidos. Ninguno de estos neonatos presentaba anemia demostrada en hemograma. Se concluyó que la concentración de hierro sérica y la ferritina aumentaban con la edad gestacional.⁵ El estudio describe que la deficiencia de hierro materna no resulta en niveles bajos de hierro en los neonatos y que la utilización de hierro de los fetos no se ve afectada, ya que en una mujer embarazada la prioridad son los requerimientos del feto. Sin embargo, la deficiencia del hierro puede desarrollarse en los meses posteriores al nacimiento en neonatos con reservas bajas de hierro. Esto quiere decir que, aunque un neonato no muestre deficiencia de hierro al nacer, si no cuenta con una adecuada reserva de hierro puede desarrollar deficiencia de hierro y anemia. También se llegó a la conclusión que la deficiencia de hierro puede darse al nacimiento cuando son hijos de madres con anemia, recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer quienes no lograron crear reservas suficientes de hierro en el tercer trimestre del embarazo y neonatos hijos de madres diabéticas o pequeños para la edad gestacional.⁵

Según este estudio un 12% de los neonatos mostró evidencia de deficiencia de hierro, evidenciado ya sea por niveles bajos de hierro sérico o saturación de hierro y ferritina. Sin embargo, consideran que existe una limitación en este estudio por no tener comparación con niveles de ferritina y hierro maternos. Los rangos utilizados son para pacientes mayores de 36 semanas de edad gestacional, por lo que es preciso tener referencias delimitadas por edad gestacional para poder interpretar de mejor forma los resultados.⁵

4.3.1 Deficiencia de hierro durante el neurodesarrollo

La deficiencia de hierro puede ocasionar un retraso en el desarrollo del sistema nervioso central, resultando en su alteración morfológica, química y bioenergética. Sin embargo, los mecanismos de la captación de hierro en el cerebro no han sido completamente estudiados, aunque hay datos que demuestran que, de no ser alcanzados los requerimientos de hierro, existe mielinización alterada, cambios en el metabolismo de monoaminas en el cuerpo estriado y alteración en el funcionamiento del hipocampo.⁶⁴

El hierro es fundamental para la neurotransmisión, metabolismo de energía y mielinización del cerebro en desarrollo. Se han realizaron estudios por la Universidad de Minnesota en ratas de laboratorio, en los cuales se llegó a la conclusión de que la deficiencia de hierro afecta metabólicamente, estructural y electrofisiológicamente el desarrollo cerebral y puede llegar a causar alteraciones en el comportamiento. Las partes del cerebro más afectadas fueron el hipocampo y el cuerpo estriado, regiones involucradas en el procesamiento

cognitivo. Se llegó a la conclusión que, aunque se proporcione suplementación con hierro, muchos de estos efectos no se revierten y afectan al recién nacido hasta su edad adulta.³⁶

En 2018 se publicó en *Journal of Perinatology* un estudio realizado en 70 neonatos a término nacidos de madres con anemia por deficiencia de hierro (Hb <110g/L y ferritina <12ug/L), en el que se buscaba evaluar el desarrollo cognitivo comparado con un grupo control de 20 neonatos nacidos de madres con reservas adecuadas de hierro. Para evaluar el desarrollo cognitivo de estos neonatos, se realizaron mediciones en cordón umbilical de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), un factor que se encuentra altamente relacionado con el desarrollo neurológico al inducir y mantener la plasticidad y diferenciación celular en el hipocampo, área que se encuentra altamente relacionada en el desarrollo de la memoria, el aprendizaje y la cognición. Además, se realizaron mediciones del volumen hipocampal por medio de resonancia magnética en estos neonatos. Los resultados mostraron una disminución en el crecimiento hipocampal, así como una disminución sérica significativa de los niveles de BDNF en los hijos de madres con deficiencia de hierro.²

4.3.1.1 Hierro y Neurodesarrollo

Durante el primer año de vida el cerebro sufre cambios extraordinarios, empezando por el periodo perinatal donde los procesos esenciales del neurodesarrollo como la sinaptogénesis, organización de sistemas de neurotransmisores y la mielinización. Los oligodendrocitos se encuentran en estrecha relación con la producción de mielina; por lo tanto, el hierro cuenta con la importante tarea de ser cofactor para el colesterol y la síntesis de lípidos participando directamente en la producción de mielina.⁶⁶

El hierro se encuentra mayormente en los oligodendrocitos y microglia, ya que es sumamente necesario por su participación en actividades metabólicas especiales de éstas como lo es la maduración de oligodendrocitos y activación de la microglia. Así mismo, este nutriente se necesita para el buen funcionamiento de la actividad enzimática y es esencial para mantener los niveles altos de actividad metabólica. Entre las enzimas incluidas en este proceso encontramos al sistema citocromo oxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, dioxigenasa, NADH deshidrogenasa y succinil deshidrogenasa. Debido a esto se puede concluir que cuando existe una deficiencia de hierro se ve alterada la actividad enzimática en células cerebrales, afectando el metabolismo normal de múltiples procesos.⁶⁶

4.3.1.2 El cerebro fetal y neonatal

El cerebro de un neonato se encuentra en un estado metabólico sumamente activo, por lo tanto, requiere al menos el 60% del oxígeno total del cuerpo. Durante este periodo de

diferenciación neuronal una gran cantidad de energía metabólica es necesaria para los procesos de migración celular, mielinización y el establecimiento de contactos sinápticos.⁶⁶

Durante el tercer trimestre del embarazo hay una rápida mielinización y desarrollo del cuerpo calloso e hipocampo. En los niños de entre seis meses y tres años, este proceso de mielinización es acelerado, por lo que hay un rápido desarrollo de la corteza frontal y de ganglios basales. Los infantes con insuficiencia de hierro pueden tener múltiples síntomas que consisten en alteraciones en funciones del hipocampo, mielinización reducida, temperamento y metabolismo alterado, disminución de la atención y la memoria, déficit en el sistema visual y auditivo, además de alteración en el comportamiento social y emocional. Se cree que estos tienen mayor riesgo de presentar déficit cognitivo, motor y afeción en la maduración del sistema nervioso central en general.^{66,67}

4.3.2 Efectos de la deficiencia de hierro en el desarrollo y función cerebral

Estudios en modelos animales han demostrado que la deficiencia de hierro causa una disminución en la actividad del citocromo C oxidasa en algunas estructuras cerebrales, especialmente en el hipocampo y área prefrontal; también se ha demostrado que la deficiencia de hierro puede afectar funciones mediadas por dopamina y la concentración de monoaminas. Esto se ve reflejado en hallazgos de estudios que relacionan la deficiencia de hierro y el desarrollo de ansiedad debido a la afeción del sistema dopaminérgico.⁶⁶

En estudios en recién nacidos pretérmino con deficiencia de hierro se ha observado retraso en el crecimiento, inmunidad deficiente e inestabilidad en la regulación de la temperatura. Sin embargo, la afeción más significativa es en el desarrollo cerebral.⁶⁶

A nivel celular y estructural la deficiencia de hierro puede afectar el desarrollo de ganglios basales causando afectación en el control de movimiento, así como el hipocampo y la corteza cerebral la cual afecta la memoria y cognición. Puede existir afeción en la maduración de células dendríticas y en la sinaptogénesis e interferencia en el metabolismo de neurotransmisores y es por esta razón se ve afectada la función cognitiva y el comportamiento.⁶⁶

De acuerdo con el Dr. José Manuel Pérez (*), esta afectación al desarrollo neurológico es muy importante. Resalta que las áreas más afectadas son la inteligencia y la capacidad motora (tanto fina como gruesa). Además, si no se desarrollan durante el primer año, no podrán hacerlo posteriormente, resultando en deficiencias en el aprendizaje y posible fracaso escolar.³

(*)Pérez JM. USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Observaciones no publicadas, 2020.

Se realizó un estudio en Estados Unidos, en 2010, en el cual se estudiaron a 80 recién nacidos pretérmino y se demostró que presentaban disminución en la velocidad de conducción nerviosa, medida por la respuesta auditiva evocada del tronco encefálico (potenciales evocados auditivos). El valor promedio de ferritina sérica en cordón umbilical fue menor a 76µg/L. El estudio concluyó que recién nacidos prematuros con deficiencia de hierro presentan una maduración auditiva anormal comparada con recién nacidos pretérmino con niveles de hierro normales.⁶⁸

En otro estudio publicado en la revista Journal of Perinatology se comparan niveles de hierro con el desarrollo y neuro comportamiento. Se estudiaron recién nacidos prematuros, a quienes se les midió hemoglobina y ferritina sérica para ser clasificados como: anémico con bajo nivel de ferritina, anémico con niveles de ferritina normales y no anémico con niveles de ferritina normales. A cada grupo se le realizó examen neurológico de reflejos primitivos a las 37 semanas de edad gestacional, encontrando que los recién nacidos con deficiencia de hierro mostraban mayores anomalías en cuanto a la escala de reflejos primitivos.⁷⁰

Diversos estudios apoyan la tesis que establece que la deficiencia de hierro tiene gran impacto en el desarrollo cerebral del ser humano, incluso en la etapa perinatal, causando hipomielinización y alteración en los neurotransmisores resultando en un déficit cognitivo y motor que de no ser investigado a edades tempranas puede llegar a ser irreversible.^{66,69}

En pacientes con deficiencia de hierro o que presentan anemia por deficiencia de hierro se pueden observar complicaciones a nivel cognitivo, en particular a largo plazo (en la edad escolar), donde se evidencian problemas en la concentración, memoria, habilidades psicomotoras y logros escolares. También se ha observado retraso en el crecimiento y déficit en la función inmunológica. Estas complicaciones pueden llegar a tener repercusiones incluso en la edad adulta, afectando factores como productividad y comportamiento.⁶⁷

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

La ferritina como biomarcador del estado de hierro ha sido estudiada ampliamente en diversos grupos poblacionales. Sin embargo, su uso en la población neonatal representa un desafío porque no se cuenta con un consenso en cuanto al rango normal de ferritina en este grupo. A continuación, se analizan diversos factores que deben ser tomados en cuenta para determinar si la ferritina sérica debe utilizarse como biomarcador del estado de hierro en recién nacidos.

El hierro cumple un papel importante en las funciones celulares de todos los órganos y sistemas del ser humano, por lo que es esencial para el adecuado desarrollo y crecimiento. Este nutriente durante el periodo fetal y neonatal participa en procesos de síntesis como la eritropoyesis y proliferación celular. Resulta de suma importancia en la etapa perinatal y su participación en ésta es diversa y compleja. El crecimiento y desarrollo es acelerado durante la etapa perinatal, especialmente el desarrollo cerebral. El hierro participa en el transporte y utilización de oxígeno, en la inmunidad y en la destrucción de patógenos. Se utiliza en procesos metabólicos como cofactor y transportador, por lo que durante la edad neonatal se requieren cantidades suficientes del mismo para cubrir el alto costo metabólico.⁹

El hierro es un elemento importante para el desarrollo cerebral, asistiendo en la formación de células neuronales y mielina, las cuales inician en la etapa perinatal. Durante las etapas finales de ese proceso, se convierte el hierro en un microelemento necesario. El hierro participa en la etapa de organización, donde se generan prolongaciones de la pared celular que se convertirán en axones y dendritas responsables de la formación de circuitos claves para el aprendizaje. También tiene un papel importante en la etapa de mielinización, cuando ocurre la síntesis de mielina para estas prolongaciones. Estos procesos suceden activamente desde el quinto mes de gestación hasta el segundo año de vida, periodo donde se crean la mayor cantidad de interconexiones. Después del segundo año hay una desaceleración gradual del consumo y requerimiento de hierro. En este periodo se da la formación de estructuras cerebrales necesarias para lograr los hitos del desarrollo que son la base del constructo de la inteligencia, y si no se desarrollan en este periodo no se podrán desarrollar posteriormente. Por estas razones el hierro tiene una participación trascendental en el desarrollo cerebral afectando no solo la estructura de este si no también el desarrollo del individuo en cuanto al aprendizaje e inteligencia.^{9,10,11}

El cerebro neonatal consume aproximadamente el 60% del oxígeno total del cuerpo, ya que se encuentra en una etapa metabólicamente activa de desarrollo. En esta etapa se llevan a cabo procesos migratorios de células neuronales, oligodendrogliales y se inicia la mielinización. Durante esta etapa también se regula el metabolismo de neurotransmisores

monoaminérgicos y glutaminérgicos. Por lo que el rápido crecimiento, desarrollo y los numerosos procesos metabólicos requieren una gran producción de energía, y, por ende, de una gran cantidad de oxígeno, transportado por la hemoglobina gracias al hierro. Todos estos procesos son dependientes de hierro y si los niveles no son adecuados, dichos procesos no tendrán un buen funcionamiento, resultando en anomalías estructurales, electrofisiológicas, metabólicas y posiblemente secuelas irreversibles.^{9,12}

La ferritina es una proteína de depósito de hierro, que a su vez juega un papel importante como reguladora de la inmunidad y mediadora de la inflamación. Sin embargo, su principal función es controlar la disponibilidad y reserva de hierro. Luego de que este micronutriente es absorbido y se cumplen los requerimientos inmediatos, el excedente se almacena en los hepatocitos y la médula ósea. La ferritina hace posible mantener una reserva corporal de hierro capaz de satisfacer las demandas a mediano plazo si se ve comprometida su ingesta o absorción a nivel intestinal.^{9, 20}

La prioridad para el organismo es usar el hierro en la formación de hemoglobina para el transporte de oxígeno a los tejidos, luego la producción de mioglobina para la oxigenación del tejido muscular que permite satisfacer la demanda de ejercicio y por último, el metabolismo cerebral. Por lo tanto, la medición de hemoglobina no nos da un valor real de la reserva de hierro en el organismo, ya que se pueden encontrar niveles de hemoglobina normales y tener deficiencia de hierro. La ferritina nos indica la disponibilidad del hierro en el cuerpo y puede indicar si existe deficiencia. Durante la edad neonatal es importante tener esta información ya que la dieta del lactante es baja en hierro. La madre le transfiere reservas de hierro al neonato que le permiten cubrir la demanda de hierro los primeros meses de vida y son estos depósitos los que podemos medir con la ferritina sérica de cordón umbilical. Si sus niveles no son adecuados, sugiere que los requerimientos de hierro no están siendo alcanzados y el hierro que se utiliza para cumplir con las necesidades metabólicas es el que se encuentra almacenado en la ferritina. Es así como al medir los niveles de ferritina de un recién nacido se evalúan las reservas de este.^{9,10,14, 20}

Pese a que existe una gran cantidad de estudios que se han realizado con respecto al tema en la población neonatal, ni la OMS ni instituciones de autoridad científica han establecido rangos normales de ferritina.⁷ Establecer un rango normal de ferritina sérica en neonatos es de gran importancia para hacer un correcto diagnóstico, tanto de sobrecarga como de deficiencia de hierro. De estos trastornos, la deficiencia de hierro es la que tiene mayor prevalencia en la población neonatal y sus consecuencias tienen un impacto considerable en los individuos que la padecen y la sociedad a la que pertenecen.

Existen estudios cuyo objetivo fue determinar una media de ferritina sérica en neonatos y, por ende, buscaron establecer rangos normales en este grupo; así como estudios que

utilizaron rangos normales tomados de estudios previos, pero que analizaron factores que influyen en la deficiencia de hierro o sus consecuencias. Entre los más relevantes encontramos un estudio en Venezuela en el año 2002 que presentó un rango normal de 70.6 a 195.2 $\mu\text{g/L}$.²⁴ Otro estudio realizado en Estados Unidos estableció un rango normal de entre 81.2 y 213.2 $\mu\text{g/L}$.²⁵ Finalmente, un estudio con una mayor muestra realizado en China en 2012 estableció un rango normal de 75 a 370 $\mu\text{g/L}$.³² Los rangos normales establecidos en estos estudios no tienen una variabilidad significativa si se observa el punto de corte inferior, el cual se utiliza para el diagnóstico de deficiencia de hierro. Esto es relevante ya que el tamaño de las muestras, el ámbito geográfico, el rango de tiempo que abarcan y la situación socioeconómica y cultural de los individuos que analizan son considerablemente distintos.

También se presentan diversos estudios que demuestran que existe afectación a corto y largo plazo en el neurodesarrollo como consecuencia de la deficiencia de hierro. Estos estudios no buscan establecer un rango normal de ferritina en esta población, sin embargo, sus hallazgos respaldan de manera importante la utilización de un límite inferior alrededor de 75 $\mu\text{g/L}$ de ferritina sérica como punto de corte para establecer diagnóstico de deficiencia de hierro en la edad neonatal, ya que a partir de este punto se empiezan a hacer evidentes los efectos adversos que tiene la deficiencia de hierro en el individuo que la padece.^{27,28,29,31}

Con base a los hallazgos de estos estudios, se puede considerar que los niveles normales de ferritina en un recién nacido van desde 70 a 80 $\mu\text{g/L}$ como límite inferior y entre 200 y 370 $\mu\text{g/L}$ como límite superior. Resulta interesante como la estimación de un límite inferior normal no varía mucho entre estudios con una diferencia de 10 $\mu\text{g/L}$, pero el margen es considerablemente mayor para el límite superior con una diferencia de 100 $\mu\text{g/L}$ o más. Posiblemente se debe al papel que cumple la ferritina como reactante de fase aguda, por lo que los niveles de ferritina pueden elevarse en presencia de inflamación, lo que la hace sensible pero poco específica para el diagnóstico de deficiencia de hierro. Aunque no se tenga tanta claridad en cuanto al límite superior normal de ferritina sérica en recién nacidos, contar con un límite inferior con un rango estrecho de variabilidad entre estudios facilita el diagnóstico de deficiencia de hierro en este grupo altamente vulnerable.

A pesar de que se han estudiado situaciones en las que se elevan los niveles de ferritina, como en procesos inflamatorios en respuesta a infecciones o en la hemocromatosis, se tiene más interés en los factores que se asocian a disminución de los niveles de ferritina. Esto debido al impacto que tiene la deficiencia de hierro sobre el neurodesarrollo, especialmente en la etapa neonatal.²

Los factores de riesgo maternos se pueden dividir en:

- Del metabolismo materno, como su reserva de hierro (factor independiente de la presencia o no de anemia), si recibe suplementación de vitaminas y minerales, la presencia de obesidad o ganancia de peso elevada durante el embarazo.
- Patologías maternas, como hipertensión arterial gestacional, preeclampsia o diabetes gestacional.
- Hábitos como el tabaquismo.

La manera de analizar estos factores de riesgo a nivel poblacional resulta interesante, dado que la deficiencia nutricional de hierro es, considerablemente, la más prevalente. Sin embargo, la diabetes gestacional, a pesar de tener una prevalencia menor, tiene efectos más severos sobre las reservas de hierro del recién nacido y se asocia con más complicaciones.^{25,35,36,37}

Debido a estos puntos, considerando los efectos adversos en el neurodesarrollo por la deficiencia de hierro en los neonatos, se debe valorar el tamizaje durante el embarazo en búsqueda de deficiencia de hierro e implementar oportunamente una suplementación adecuada. Como contraparte, en casos de diabetes mellitus gestacional, a pesar de que sea controlada, las alteraciones metabólicas y fisiológicas tienen una alta probabilidad de repercutir en los niveles de reservas de hierro del neonato. Debido a esto, sería beneficioso realizar mediciones seriadas de ferritina, empezando por la de cordón umbilical al momento de nacimiento. Con esta información se podría determinar la mejor estrategia de suplementación para evitar una deficiencia de hierro con repercusiones en el neurodesarrollo. Esta última medida se debe aplicar también en hijos de madres con patologías como hipertensión y preeclampsia/eclampsia, que, a pesar de tener una incidencia relativamente baja, tienen más probabilidad de padecer deficiencia de hierro.

Observando los casos mencionados, se pueden dividir los factores de riesgo para deficiencia de hierro en dos grandes grupos según su abordaje: los modificables, en los cuales se pueden realizar cambios desde el embarazo para disminuir su riesgo, y los no modificables, cuya mejor estrategia es el seguimiento y control.

Para comprender estos dos grupos se pondrán en contexto utilizando los factores de riesgo relacionados al embarazo como ejemplo. Entre estos se encuentra la alimentación y el estrés percibido por la madre durante este periodo. Ambos factores de riesgo se pueden reducir con un plan educacional adecuado a la madre, buscando que tenga una dieta balanceada y con alimentos ricos en micronutrientes, así como dando información adecuada que libere el estrés. Por otro lado, situaciones menos predecibles como RCIU, cesárea de

emergencia o un embarazo múltiple no se puede controlar, por lo que realizar tamizaje desde el nacimiento es la mejor estrategia para detectar una posible deficiencia de hierro en estos casos con factores de riesgo.^{25,33,35,36,55}

El manejo de un paciente con deficiencia de hierro debe ser individualizado de acuerdo con los factores de riesgo que presente. Con una medición de los niveles de hierro desde el momento de nacimiento se puede determinar la mejor estrategia de suplementación y seguimiento para asegurar niveles de reservas de hierro que permitan un crecimiento y desarrollo óptimo. En este plan, el mejor biomarcador disponible es la ferritina, ya que al utilizarse en conjunto con otros estudios de bajo costo como hematología completa y PCR nos brinda adecuada información en un procedimiento poco invasivo y marca la pauta para el seguimiento del paciente.^{41,58}

El Dr. José Manuel Pérez (*) refiere que los neonatos con factores de riesgo para deficiencia de hierro deben ser suplementados lo más pronto posible.⁴A pesar de que no existe una recomendación sobre el momento exacto, podría ser a los dos o cuatro meses. Esto difiere de las recomendaciones de la Guía de Alimentación Complementaria de nuestro país, las cuales sugieren iniciar la suplementación de hierro a los 6 meses de vida. Sin embargo, en opinión del Dr. Pérez, puede ser demasiado tarde para corregir los efectos adversos de la deficiencia de hierro.

Considerando lo expuesto por el Dr. Pérez, la situación ideal sería tener un indicador de los niveles de hierro al segundo o cuarto mes de vida, lo cual se podría obtener con niveles de ferritina sérica. Sin embargo, debido a las condiciones culturales y socioeconómicas de la población guatemalteca, esta situación es muy compleja. Por ende, en el contexto nacional se debe valorar la posibilidad de realizar niveles de ferritina de cordón umbilical al momento de nacimiento, ya que la mayoría de partos se atienden en el segundo o tercer nivel de salud, la toma de muestra no requiere de ningún proceso invasivo y la relación costo-beneficio es alta.

La deficiencia de hierro en la etapa perinatal afecta el desarrollo y funcionamiento de diversos órganos y sistemas, en particular el corazón, el cerebro y el sistema inmune. Se ha demostrado retraso en el crecimiento, disminución en la inmunidad e inestabilidad en la regulación de la temperatura.^{5,36,66}

El efecto más importante de la deficiencia de hierro en el recién nacido es el retraso en el desarrollo del sistema nervioso central. Esta deficiencia resulta en alteraciones químicas, bioenergéticas y morfológicas del cerebro. Entre las más importantes se encuentran alteración

(*)Pérez JM. USAC, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Observaciones no publicadas, 2020.

en la mielinización, la sinaptogénesis, el metabolismo de monoaminas del cuerpo estriado, la organización de sistemas de neurotransmisores y el funcionamiento del hipocampo. También se puede mencionar alteraciones en las actividades enzimáticas en las cuales el hierro es cofactor como citocromo oxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, dioxigenasa, NADH deshidrogenasa y succinil deshidrogenasa.^{64,66}

Los recién nacidos con deficiencia de hierro pueden mostrar disminución en la velocidad de conducción nerviosa por alteraciones en la mielinización. Además, presentan múltiples alteraciones en funciones del hipocampo, mielinización reducida, temperamento y metabolismo alterado, disminución de la atención y la memoria, déficit en el sistema visual y auditivo, e incluso alteración en el comportamiento social y emocional. Se cree que ellos tienen un mayor riesgo de presentar déficit cognitivo, motor y afeción en la maduración del sistema nervioso central a largo plazo; si no se corrige la deficiencia, los daños pueden llegar a ser irreversibles.^{66,67,68,70}

Por lo antes expuesto, se ha demostrado que la deficiencia de hierro tiene un alto impacto en la vida del individuo que la padece. Las consecuencias son de mayor gravedad si se presenta en la etapa perinatal. En la edad neonatal es donde se ven comprometidos numerosos procesos de desarrollo que repercuten posteriormente en la calidad de vida del individuo, en relaciones interpersonales, productividad, rol en la sociedad y hasta puede llegar a generar implicaciones económicas.

Tomando en cuenta todas las características mencionadas y observando los efectos negativos de la deficiencia de hierro, queda claro que los niveles de reservas de este micronutriente deben ser estudiadas en etapas tempranas de la vida, en particular en los neonatos que presentan factores de riesgo de padecer esta deficiencia. Considerando también que el estándar de oro para evaluar las reservas de hierro en neonatos es la medición de hierro en médula ósea, una prueba altamente invasiva y con posibles complicaciones, se debe recurrir a otro método como tamizaje para prevenir y resolver oportunamente la deficiencia de hierro. La medición de ferritina sérica de cordón umbilical es un procedimiento simple, y sus niveles en el neonato se ven alterados únicamente por la cantidad de hierro almacenado y por procesos inflamatorios. Además, dado que no requiere de ningún procedimiento invasivo y no tiene alto costo, su implementación es viable en el sistema guatemalteco de salud pública. Por estas razones se considera que, si se utiliza en conjunto con otra prueba para descartar procesos inflamatorios neonatales, como proteína C reactiva, puede ser la herramienta más útil como tamizaje de deficiencia de hierro, aumentando la detección de esta patología y su subsecuente tratamiento con suplementación.

CONCLUSIONES

La ferritina es una proteína que cumple con la función de almacenar hierro, representando la mayor parte de las reservas de este mineral en el organismo. Tanto en la etapa fetal como en la neonatal, se requiere una buena cantidad de hierro para cumplir con los procesos metabólicos de crecimiento, transporte de oxígeno y desarrollo, en especial del sistema nervioso central. Para cumplir la demanda metabólica de hierro, la ferritina libera este micronutriente a los tejidos según sean las necesidades, por lo que esta proteína es tanto una pieza clave en el metabolismo celular como un biomarcador que permite evaluar las reservas de hierro.

Los niveles normales de ferritina en el recién nacido tienen un límite inferior de 70-80 $\mu\text{g/L}$ y un límite superior de entre 200-370 $\mu\text{g/L}$. El límite superior de los niveles normales de ferritina en un neonato no está bien establecido, debido a que este se eleva como un reactante de fase aguda. Se necesitan más estudios controlados, con diferentes diseños y que consideren variables como la inflamación, en los que se descarten estos procesos con la ayuda de otros marcadores para obtener valores confiables de ferritina. Además, debido a la falta de estudios a largo plazo de la ferritina sérica en cordón umbilical, se desconoce el valor predictivo de deficiencia de hierro futura. A pesar de esto se cuenta con un límite inferior mejor establecido, que permite realizar de forma confiable diagnóstico de deficiencia de hierro en neonatos; esto puede ayudar a crear estrategias de tamizaje y suplementación que beneficien a esta población nutricionalmente vulnerable.

Los factores de riesgo que más afectan los niveles de ferritina del recién nacido son la deficiencia nutricional de hierro materna y la diabetes mellitus gestacional. La primera debido a la alta incidencia a nivel mundial, por lo que afecta a una mayor cantidad de neonatos. La segunda ya que es la que ha tenido efectos más severos en el estado de reservas de hierro de los recién nacidos. Sin embargo, todos los factores de riesgo se deben tomar en cuenta para la evaluación de un recién nacido y en base a ello valorar la necesidad de utilizar la ferritina para determinar el estado de las reservas de hierro. De esta manera se podrían realizar diagnósticos oportunos y tomar las medidas de suplementación y seguimiento que aporten a un desarrollo adecuado.

La ferritina sérica de cordón umbilical resulta ser un biomarcador útil y viable para evaluar las reservas de hierro al momento de nacimiento, ya que puede detectar la deficiencia de este micronutriente desde su primera etapa, lo que permite instaurar suplementación de manera oportuna para prevenir así futuras complicaciones. Existen otras técnicas, como la aspiración de medula ósea, y biomarcadores, como la hemoglobina y protoporfirina de zinc, para evaluar el estado de hierro en el recién nacido, sin embargo, pueden resultar riesgosas,

representar un retraso en el diagnóstico o no presentan una relación costo/beneficio tan favorable.

La deficiencia de hierro tiene numerosos efectos en el organismo de un recién nacido. Se ha establecido que esta deficiencia puede afectar el desarrollo y funcionamiento de múltiples órganos y sistemas. Sin embargo, los efectos más significativos se observan en el neurodesarrollo causando alteraciones en la mielinización, sinaptogénesis, metabolismo de monoaminas y neurotransmisores, así como afectación morfológica y estructural en el hipocampo, ganglios basales y corteza cerebral. La deficiencia nutricional de hierro afecta al neonato en un ámbito intelectual, físico y emocional, comprometiendo su calidad de vida a largo plazo. Las secuelas de déficit neurológico que se perpetúan con ello provocan posteriormente la incapacidad del individuo de desarrollarse por completo en todos los ámbitos de la vida.

RECOMENDACIONES

La ferritina es un biomarcador útil para el diagnóstico de deficiencia de hierro, debido a que refleja el estado de las reservas de hierro de un neonato. Se recomienda el uso de medición de ferritina del cordón umbilical en neonatos a quienes se les identificaron factores de riesgo para deficiencia. De esta forma se realizaría un diagnóstico temprano para implementar un plan de suplementación y evitar secuelas a largo plazo.

Dado todos los efectos negativos que se han observado en pacientes con mediciones de ferritina sérica en cordón umbilical menor a 75 µg/L, se debe clasificar a todos los neonatos que se encuentren en ese rango como deficientes y tomar medidas de suplementación para alcanzar niveles adecuados de reservas de hierro capaces de cumplir con todas las necesidades metabólicas, por ejemplo, iniciando la suplementación con hierro desde el 4 mes de vida.

Teniendo el conocimiento de que los factores de riesgo que más afectan los niveles de ferritina en un recién nacido son la deficiencia nutricional de hierro materna y la diabetes mellitus gestacional, a estas pacientes se les debe dar un seguimiento más estrecho en cuando a la suplementación con hierro, así como seguimiento de crecimiento y desarrollo al recién nacido.

La deficiencia de hierro puede ocasionar múltiples afecciones al sistema nervioso central de un neonato. Considerando esto, se recomienda que, en casos donde se realice diagnóstico oportuno mediante niveles de ferritina bajos, se realice también seguimiento estrecho de los hitos del desarrollo y durante el tratamiento para evitar cambios negativos a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia social, Instituto Nacional de Estadística, ICF International. VI Encuesta nacional de salud materno infantil 2014-2015. Informe Final. Guatemala: MSPAS; 2017.
2. Basu S, Kumar D, Anupurba S, Verma A, Kumar A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. *J Perinatol* [en línea]. 2018 [citado 27 Mayo 2020]; 38 (3): 233–239. Disponible en: doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-017-0023-5>
3. Baptista González HA, Ramírez Maya A, Rosenfeld Mann F, Trueba Gómez R. Variaciones en la ferritina sérica e índices eritrocitarios en las primeras ocho semanas de vida en recién nacidos a término. *An Pediatr* [en línea]. 2005 [citado 27 Mayo 2020]; 62 (5): 433–440. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-13074617>
4. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron deficiency: implications for mothers and infants. *Neonatology* [en línea]. 2019 [citado 27 Mayo 2020]; 115 (3): 269–74. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/495978>
5. MacQueen BC, Christensen RD, Ward DM, Bennett ST, O'Brien EA, Sheffield MJ, et al. The iron status at birth of neonates with risk factors for developing iron deficiency: a pilot study. *J Perinatol* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 37 (4): 436–440. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/jp2016234>
6. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales [en línea]. Ginebra: OMS; 2011. [citado 27 Mayo 2020] Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85844/WHO_NMH_NHD_MNM_11.2_spa.pdf;jsessionid=565E2F5F52E37D6E620EC39C64FA29E8?sequence=1
7. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, De La Salle B, Wood EM, Pasricha SR. Serum ferritin as an indicator of iron status: What do we need to know? *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 106 (6): 1634S-1639S. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/29070560>
8. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Normas de atención en salud integral [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018. Módulo 3, II. Acciones preventivas para lactantes; [citado 27 Mayo 2020]; p. 210-227. Disponible en: <https://mspas.gob.gt/component/jdownloads/send/251-normas-de-atencion/2060-normas-de-atencion-en-salud-integral-2018.html>

9. Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 69 (6): 414–422. Disponible en: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/iub.1621>
10. Erramouspe B. Determinación de ferritina sérica. *Hematología* [en línea]. 2012 [citado 27 Mayo 2020]; 16 (2): 1–3. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol16-n2-122-123.pdf>
11. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 106 (6): 1559S–1566S. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701707/pdf/ajcn155804.pdf>
12. Uijterschout L, Domellöf M, Abbink M, Berglund SK, Van Veen I, Vos P, et al. Iron deficiency in the first 6 months of age in infants born between 32 and 37 weeks of gestational age. *Eur J Clin Nutr* [en línea]. 2015 [citado 27 Mayo 2020]; 69 (5): 598–602. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ejcn2014217.pdf>
13. Sánchez Ruiz-Cabello FJ. Prevención y cribado de la ferropenia en lactantes. *Rev Pediatr Aten Primaria* [en línea]. 2012 [citado 27 Mayo 2020]; 14 (53): 75–82. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322012000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
14. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 34 (4): 690–698. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3182/2886>
15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell* [en línea]. 2010 [citado 9 Jun 2020]; 142 (1): 24–38. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2810%2900718-X>
16. Mills E, Dong XP, Wang F, Xu H. Mechanisms of brain iron transport: Insight into neurodegeneration and CNS disorders. *Future Med Chem* [en línea]. 2010 [citado 9 Jun 2020]; 2 (1): 51–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812924/>

17. Deoni SCL, Mercure E, Blasi A, Gasston D, Thomson A, Johnson M, et al. Mapping Infant brain myelination with magnetic resonance imaging. *J Neurosci* [en línea]. 2011 [citado 9 Jun 2020]; 31 (2): 784–791. Disponible en: <https://www.jneurosci.org/content/jneuro/31/2/784.full.pdf>
18. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* [en línea]. 2009 [citado 27 Mayo 2020]; 23 (3): 95–104. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2008.08.001>
19. Arosio P, Levi S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free Radic Biol Med*. 2002 [citado 27 Mayo 2020]; 33 (4): 457–463. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584902008420>
20. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 12 ed. Missisipi: Elsevier Saunders; 2011. Capítulo 32. Eritrocitos, anemia y policitemia; p. 413-421.
21. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta* [en línea]. 2010 [citado 27 Mayo 2020] ; 1800 (8): 760–769. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
22. Carrillo Esper R, Peña Pérez C, Zepeda Mendoza AD, Meza Márquez JM, Neri Maldonado R, Meza Ayala CM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Rev. Asoc. Mex. Crít. Ter. Intensiva* [en línea]. 2015 [citado 27 Mayo 2020]; 29 (3): 157–166. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-84332015000300006&script=sci_arttext
23. Vásquez-Molina ME, Corral-Terrazas M, Apezteguia MA, Carmona-Sawasky J, Levario-Carrillo M. Relación entre las reservas de hierro maternas y del recién nacido. *Salud Publica Mex* [en línea]. 2001 [citado 27 Mayo 2020]; 43 (5): 402–407. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v43n5/6718.pdf>
24. Gerardi GA, Marmo CO, Garces DM, Ziegler PR, Goyo DL, Hernandez M. Estudio del metabolismo y regulación del hierro entre el recién nacido y su madre al momento del nacimiento. *RFM* [en línea]. 2002 [citado 27 Mayo 2020]; 25 (2): 202–208. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692002000200008

25. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The Assessment of newborn iron stores at birth: A Review of the Literature and Standards for Ferritin Concentrations. *Neonatology* [en línea]. 2007 [citado 27 Mayo 2020]; 92 (2): 73–82. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/100805>
26. Coeto Barona GC, Rosenfeld Mann F, Trueba Gómez R, Bouchán Valencia P, Baptista González HA. Evaluación del estado en la reserva neonatal de hierro y las mutaciones del gen HFE. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [en línea] 2014 [citado 27 Mayo 2020]; 71 (3): 88–94. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v71n3/v71n3a4.pdf>
27. Adediran A, Gbadegesin A, Adeyemo TA, Akinsegun A, Osunkalu V, Ogbenna A et al. Cord blood haemoglobin and ferritin concentrations in newborns of anaemic and non-anaemic mothers in Lagos, Nigeria. *Niger Med J.* [en línea]. 2013 [citado 27 Mayo 2020]; 54 (1): 22-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644740/>
28. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr* [en línea]. 2015 [citado 27 Mayo 2020]; 167 (6): 1226–1232. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.035>
29. Lee S, Guillet R, Cooper EM, Westerman M, Orlando M, Kent T, et al. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents. *Pediatr Res* [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 79 (1): 42–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383884/>
30. Moraes M, Castedo F, Herrera T, Ferreira CV, Arocena E, Ramos L, et al. Relación entre el consumo de carne en el embarazo y el metabolismo del hierro en la etapa neonatal e infantil. Informe Oficial. Uruguay: INAC; 2019.
31. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* [en línea]. 2002 [citado 27 Mayo 2020]; 140 (2): 165–170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865266/>

32. Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr.* [en línea] 2012 [citado 27 Mayo 2020]; 142 (11): 2004–2009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23014493/>
33. McCarthy EK, Kenny LC, Hourihane JOB, Irvine AD, Murray DM, Kiely ME. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: Data from a prospective maternal-infant birth cohort. *Eur J Clin Nutr* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 71 (6): 782–787. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000692/>
34. Marell PS, Blohowiak SE, Evans MD, Georgieff MK, Kling PJ, Tran P V. Cord blood-derived exosomal CNTN2 and BDNF: Potential molecular markers for brain health of neonates at risk for iron deficiency. *Nutrients* [en línea]. 2019 [citado 27 Mayo 2020]; 11 (10): 2478. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2478/htm>
35. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update. *Nutr Rev* [en línea]. 2013 [citado 27 Mayo 2020]; 71 (1): 35–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282250/>
36. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2007 [citado 27 Mayo 2020]; 12 (1): 54–63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048487/pdf/nihms-18099.pdf>
37. Sweet DG, Savage G, Tubman TR, Lappin TR, Halliday HL. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [en línea]. 2001 [citado 27 Mayo 2020]; 84 (1): 40–43. Disponible en: <https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/84/1/F40.full.pdf>
38. Young MF, Pressman E, Foehr ML, McNanley T, Cooper E, Guillet R, et al. Impact of maternal and neonatal iron status on placental transferrin receptor expression in pregnant adolescents. *Placenta* [en línea]. 2010 [citado 27 Mayo 2020]; 31 (11): 1010–1014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.08.009>
39. Iqbal S, Ekmekcioglu C. Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses. *J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2019 [citado 27 Mayo 2020]; 32 (9): 1528–1540. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207894/>
40. Abioye AI, Park S, Ripp K, McDonald EA, Kurtis JD, Wu H, et al. Anemia of inflammation during human pregnancy does not affect newborn iron endowment. *J Nutr* [en línea]. 2018 [citado 27 Mayo 2020]; 148 (3): 427–436. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454452/pdf/nxx052.pdf>

41. Morton SB, Saraf R, Bandara DK, Bartholomew K, Gilchrist CA, Atatoa Carr PE et al. Maternal and perinatal predictors of newborn iron status. *NZMJ* [en línea]. 2014 [citado 27 Mayo 2020]; 127 (1402): 62-77. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Karen_Bartholomew4/publication/265733236_Maternal_and_perinatal_predictors_of_newborn_Iron_status/links/571fde4108aed056fa235ad8/Maternal-and-perinatal-predictors-of-newborn-Iron-status.pdf

42. Li YQ, Yan H, Bai B. Change in iron transporter expression in human term placenta with different maternal iron status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [en línea]. 2008 [citado 27 Mayo 2020]; 140 (1): 48–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18586377/>

43. Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* [en línea]. 2012 [citado 27 Mayo 2020]; 26 (1): 168–177. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742609/>

44. Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H, Florido J, Rusanova I, Miranda MT, et al. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes (Lond)* [en línea]. 2015 [citado 27 Mayo 2020]; 39 (4): 571–578. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ijo20153.pdf>

45. Phillips AK, Roy SC, Lundberg R, Guilbert TW, Auger AP, Blohowiak SE, et al. Neonatal iron status is impaired by maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *J Perinatol* [en línea]. 2014 [citado 27 Mayo 2020]; 34 (7): 513–518. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.42>

46. Dosch NC, Guslits EF, Weber MB, Murray SE, Ha B, Coe CL et al. Maternal obesity affects inflammatory and iron indices in umbilical cord blood. *J Pediatr* [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 172 (1): 20–28. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.023>

47. Berglund SK, García-Valdés L, Torres-Espinola FJ, Segura MT, Martínez-Zaldívar C, Aguilar MJ, et al. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: An observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health* [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 16 (207): 1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-2809-3>

48. Fatima N, Islam F, Noor L, Das SR, Zeba D, Zesmin F. Serum ferritin in preeclampsia and eclampsia: A case control study. *Faridpur Med Coll J* [en línea]. 2013 [citado 27 Mayo 2020]; 8 (1): 18–21. Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/FMCJ/article/view/16892>

49. Taheripanah R, Bustani Farkush P. Relation between serum ferritin and iron parameters with preeclampsia. *J Fam Reprod Health* [en línea]. 2007 [citado 27 Mayo 2020]; 1 (2): 84–88. Disponible en: <https://jfrh.tums.ac.ir/index.php/jfrh/article/view/17>

50. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* [en línea]. 2004 [citado 27 Mayo 2020]; 51 (3): 619–637. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395504000057?via%3Dihub>
51. Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, Sharbatdaran M, Tilaki KH, Pouramir M. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *J Nat Sci Biol Med* [en línea]. 2013 [citado 27 Mayo 2020]; 4 (2): 302-305. Disponible en: <http://www.jnsbm.org/text.asp?2013/4/2/302/116977>
52. Teramo KA. Obstetric problems in diabetic pregnancy - The role of fetal hypoxia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2010 [citado 27 Mayo 2020]; 24 (4): 663–671. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010.05.005>
53. Yang A, Zhao J, Lu M, Gu Y, Zhu Y, Chen D, et al. Expression of hepcidin and ferroportin in the placenta, and ferritin and transferrin receptor 1 levels in maternal and umbilical cord blood in pregnant women with and without gestational diabetes. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 13 (8): 766. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/13/8/766/htm>
54. Siddappa AM, Georgieff MK, Wewerka S, Worwa C, Nelson CA, Deregnier RA. Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* [en línea]. 2004 [citado 27 Mayo 2020]; 55 (6): 1034–1041. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2004159>
55. Rendina DN, Blohowiak SE, Coe CL, Kling PJ. Maternal perceived stress during pregnancy increases risk for low neonatal iron at delivery and depletion of storage iron at one year. *J Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 27 Mayo 2020]; 200 (1): 166-173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109609/>
56. Sweet DG, Savage GA, Tubman R, Lappin TR, Halliday HL. Cord blood transferrin receptors to assess fetal iron status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [en línea]. 2001 [citado 27 Mayo 2020]; 85 (1): 46–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721275/pdf/v085p00F46.pdf>
57. Akkermans MD, Uijterschout L, Abbink M, Vos P, Rövekamp-Abels L, Boersma B, et al. Predictive factors of iron depletion in late preterm infants at the postnatal age of 6 weeks. *Eur J Clin Nutr*. [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 70 (8): 941–946. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004493/>
58. Mclimore HM, Phillips AK, Blohowiak S, Daphne Q, Pham DQ, Coe CL, et al. Impact of multiple prenatal risk factors on newborn iron status at delivery. *J Pediatr Hematol Oncol* [en línea]. 2014 [citado 27 Mayo 2020]; 35 (6): 473–477. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3562554/>

59. Olthof AW, Sijens PE, Kreeftenberg HG, Kappert P, Irwan R, Van der Jagt EJ, et al. Correlation between serum ferritin levels and liver iron concentration determined by MR imaging: impact of hematologic disease and inflammation. *Magn Reson Imaging* [en línea]. 2007 [citado 27 Mayo 2020]; 25 (2): 228–231. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0730725X06003262?via%3Dihub>
60. McDonald CM, Suchdev PS, Krebs NF, Hess SY, Wessells KR, Ismaili S, et al. Adjusting plasma or serum zinc concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2020 [citado 27 Mayo 2020]; 111 (4): 927–937. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/111/4/927/5815488>
61. Phiri KS, Calis JCJ, Siyasiya A, Bates I, Brabin B, Boele Van Hensbroek M. New cut-off values for ferritin and soluble transferrin receptor for the assessment of iron deficiency in children in a high infection pressure area. *J Clin Pathol* [en línea]. 2009 [citado 27 Mayo 2020]; 62 (12): 1103–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946096/>
62. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, Estados Unidos para el Desarrollo Internacional. Nutrición materno infantil en los primeros 1,000 días de vida: Manual de bolsillo [en línea] Guatemala: INCAP/USAID; 2018. [citado 27 Mayo 2020] Disponible en: <http://www.incap.int/index.php/es/listado-de-documentos/publicaciones-conjuntas-con-otras-instituciones/206-manual-de-bolsillo-nutricion-materno-infantil-en-los-primeros-1-000-dias-de-vida/file>
63. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients* [en línea]. 2019 [citado 27 Mayo 2020]; 11 (12): 2891. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/12/2891>
64. Pacifici GM. Effects of Iron in neonates and young infants: A Review. *Int J Pediatr* [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 4 (7): 2256–2271. Disponible en: http://ijp.mums.ac.ir/article_6991_0334cb4ec696b917ae8e62b33105b936.pdf
65. De Paz R, Canales M, Hernández F. Anemia ferropénica. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2006 [citado 27 Mayo 2020]; 127 (3): 100–103. doi: <http://doi.org/10.1157/13090266>
66. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron metabolism and brain development in premature infants. *Front Physiol* [en línea]. 2019 [citado 27 Mayo 2020]; 10 (463): 1–13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494966/>
67. Cerami C. Iron nutrition of the fetus, neonate, infant, and child. *Ann Nutr Metab* [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 71 (3): 8–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268254/>

68. Amin SB, Orlando M, Eddins A, MacDonald M, Monczynski C, Wang H. In utero iron status and auditory neural maturation in premature infants as evaluated by auditory brainstem response. *J Pediatr* [en línea]. 2010 [citado 27 Mayo 2020]; 156 (3): 377–381. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19939407/>
69. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr* [en línea]. 2008 [citado 27 Mayo 2020]; 138 (12): 2534–2536. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415871/>
70. Armony-Sivan R, Eidelman A, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol* [en línea]. 2004 [citado 27 Mayo 2020]; 24 (12): 757–762. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/7211178>

ANEXOS

Anexo 1: TABLAS Y MATRICES

Tabla 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
----	Todos los artículos revisados	----	336
----	Artículos utilizados	----	67
1	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	("newborn"[MeSH Terms] OR "fetal blood"[MeSH Terms]) AND ("ferritin"[MeSH Terms])	1
1	Revisión sistemática de estudios de cohorte	("Neonate "[MeSH Terms] AND "Ferritin Measurement "[MeSH Terms]	4
1	Encuestas	("Neonate "[MeSH Terms] OR "newborn"[MeSH Terms] AND "Iron deficiency"[MeSH Terms])	1
2	Cohorte con seguimiento a partir del origen	("Neonate "[MeSH Terms] OR "newborn"[MeSH Terms] AND "Iron deficiency"[MeSH Terms] AND "Ferritin Measurement "[MeSH Terms])	3
2	Transversal descriptivo	("Neonate "[MeSH Terms] OR "newborn"[MeSH Terms] AND "Iron deficiency"[MeSH Terms])	12
3	Cohorte	("Neonate "[MeSH Terms] OR "newborn"[MeSH Terms] AND "Iron deficiency"[MeSH Terms] AND "Ferritin Measurement "[MeSH Terms])	12
4	Casos y controles	Neonate "[MeSH Terms]AND Neurodevelopment "[MeSH Terms]AND Iron deficiency"[MeSH Terms]	11
OTRO	Revisión bibliográfica	("Neonate "[MeSH Terms] OR "newborn"[MeSH Terms] AND "Iron deficiency"[MeSH Terms] AND "Ferritin Measurement "[MeSH Terms] AND Neurodevelopment "[MeSH Terms])	23

Fuente: realización propia

Tabla 2 Matriz de literatura gris utilizada

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Numero de documentos utilizados
Manual de Bolsillo Nutrición Materno Infantil en los primeros 1,000 días de vida	Documentos en línea INCAP Publicaciones conjuntas con otras instituciones	http://www.incap.int/index.php/es/listado-de-documentos/publicaciones-conjuntas-con-otras-instituciones	12	1
Normas de atención en salud integral 2018	Página oficial del Ministerio de salud y Asistencia Social Guatemala	https://www.mspas.gob.gt/index.php/component/jdownloads/category/251-normas-de-atencion?Itemid=-1	2	1
Libro de texto Fisiología médica	---	----	----	1

Fuente: realización propia

Tabla 3 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Google Scholar	Ferritina AND Neonato	Ferritin AND neonate/newborn
	Reservas de hierro AND Neonato	
	Medición de Ferritina AND Neonato	Ferritin measurement AND neonate/newborn
	Neurodesarrollo AND Neonato	Neurodevelopment AND neonate/newborn
	Ferritina AND Cordón umbilical	Ferritin AND umbilical cord
	Deficiencia de hierro AND Factores AND Neonato	Iron deficiency AND factors AND neonate/newborn
	Deficiencia de hierro AND Neonato “diagnóstico”	Iron deficiency AND neonate/newborn “diagnosis”
	Ferritina AND Recién nacido - animales	Ferritin AND neonate/newborn -animals
PUBmed		MeSH Terms: Neonate AND Iron Subheading: Metabolism
		MeSH Terms: Neonate AND Iron deficiency Subheading: Diagnosis
		MeSH Terms: Neonate AND Ferritin Subheading: Diagnosis
		MeSH Terms: Neonate AND Iron deficiency Subheading: Adverse Effects
		MeSH Terms: Neonate AND Neurodevelopment Subheading: Adverse Effects
		MeSH Terms: Neonate AND Iron deficiency Subheading: Physiopathology
		MeSH Terms: Neonate AND Factors AND Iron deficiency Subheading: Diagnosis
		MeSH Terms: Neonate AND Iron deficiency Subheading: Prevention and Control
		MeSH Terms: Neonate AND Ferritin Measurement Subheading: Diagnosis
Mendeley		Neonate cord ferritin
		Neonate iron deficiency
		Neonate ferritin
		Newborn iron stores
		Neonate iron deficiency neurodevelopment
		Neonate ferritin measurement

Fuente: realización propia

ANEXO 2: SIGLARIO

ARN: Ácido ribonucleico.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ATP: Adenosín trifosfato.

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.

CO: monóxido de carbono.

CPK: Creatinina-fosfocinasa.

DCytB: Enzima citocromo B reductasa duodenal.

DMT: Dimetiltritamina.

Fe⁺²: Hierro en estado ferroso.

Fe⁺³: Hierro en estado férrico.

GPA a-1: Alfa 1 glicoproteína ácida.

HCP1: proteína transportadora de hemo1.

HFE: proteína reguladora de hierro homeostático.

H-Ferritina: Subunidad pesada (heavy, inglés).

HO: enzima hemo oxigenasa.

HO-1: enzima hemo oxigenasa 1.

IL1: Interleucina 1.

IL-1B: Interleucina 1B.

IL-10: Interleucina 10.

IMC: índice de masa corporal.

iNOS: óxido nítrico sintetasa.

IRE: elementos sensibles al hierro.

IREG1: transportador de ferroportina de diferenciación 1.

IRP: Proteína reguladora de hierro.

L-Ferritina: Subunidad ligera (light, inglés).

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos.

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido reducida.

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

NF-kB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Proteína C reactiva.

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino.

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

sTfR: receptor soluble de transferrina.

TfR: Receptor de transferrina.

VCM: Volumen corpuscular medio.

ANEXO 3: OPINIÓN DE EXPERTO

Entrevista a Dr. José Manuel Pérez Córdova

Transcripción de entrevista realizada el día 1 de agosto del 2020 al Dr. José Manuel Pérez Córdova, neurólogo pediatra, graduado de la Universidad de San Carlos de Guatemala, colegiado No. 7528, quien labora en la Escuela de Estudios de Postgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

1. La deficiencia de hierro en recién nacidos es una patología con prevalencia alta, en especial en países de tercer mundo. ¿Usted considera necesario evaluar el estado de hierro de todos los neonatos?

“En realidad, no. No existen rangos definidos o marcadores específicos para medir la deficiencia de hierro en la población. Por lo tanto, realizar la prueba a cada recién nacido no tendría un impacto en el diagnóstico temprano. La deficiencia de hierro se hace evidente en el segundo trimestre de la vida. Lo que considero necesario es hacer estudios de grupos poblacionales para conocer la incidencia de la deficiencia de hierro en neonatos que nos ayuden a generar políticas de salud orientadas a prevenir las complicaciones de la deficiencia.”

2. En los casos donde lo considera necesario, ¿Qué estudio o prueba utiliza para evaluar el estado de hierro del recién nacido?

“El marcador más cercano del que tenemos disponibilidad es la ferritina, esta mide los depósitos de hierro y nos da una idea aproximada. Sin embargo, este marcador puede ser alterado por factores inflamatorios, lo que complica mucho su interpretación. Así que, si se necesita conocer el estado del hierro de un paciente en particular, hay que realizar una serie de pruebas que se complementan entre sí: Hemoglobina, hematocrito, VCM (volumen corpuscular medio), Ferritina, transferrina, hierro sérico, TIBC (capacidad de fijación del hierro). Estas pruebas en conjunto nos dan un mejor diagnóstico, sin embargo, encarecen la investigación.”

3. ¿Qué opina de la utilización de la ferritina sérica en cordón umbilical como biomarcador del estado de hierro?

“Es el biomarcador más práctico y accesible para la investigación, siempre asociado a Hb. Pero con las respectivas precauciones en la interpretación, como descartar procesos inflamatorios que puedan alterar la prueba.”

4. ¿Qué factores considera que son los de mayor riesgo para el desarrollo de deficiencia de hierro en el neonato?

“Deficiencia de hierro en la madre, prematuridad, son los más importantes. A pesar de que mamá tenga deficiencias, dará la mayor carga de hierro al bebé, sin embargo, todo tiene un límite. Por otro lado, los depósitos de hierro se acumulan durante el tercer trimestre, por lo que a mayor prematuridad, mayor deficiencia de hierro. Es importante mencionar que la dieta del recién nacido durante los primeros meses es deficiente de hierro, lo que hace que los depósitos sean fundamentales para el adecuado desarrollo del niño.”

5. Además del manejo de los factores de riesgo modificables para deficiencia de hierro neonatal, ¿toma alguna medida diagnóstica o de tratamiento/suplementación extra en los neonatos con factores de riesgo?

“Los neonatos con riesgo de deficiencia de hierro deben ser suplementados con hierro lo más pronto posible, no existe una recomendación de en que momento debe iniciarse, pero según el caso podría ser a los 2 o 4 meses de vida.”

6. ¿A qué edad inicia la suplementación de hierro en los recién nacidos a término?

“Según la Guía de Alimentación Complementaria para nuestro país y es el protocolo que siguen la mayoría de los pediatras, es iniciar la suplementación a los 6 meses de vida, sin embargo, en algunos casos esto puede no ser suficiente o demasiado tarde.”

7. ¿A qué edad inicia la suplementación de hierro en los recién nacidos pretérmino?

“Debe iniciarse lo más temprano posible, dependerá mucho de las complicaciones que se hayan presentado en el periodo neonatal, pero lo ideal es que no sea después de los 2 meses.”

8. ¿Considera los esquemas actuales de suplementación cómo los más adecuados?

“Es difícil contestar esa pregunta, pues no existen estudios suficientes para determinar la deficiencia de hierro en lactantes en nuestro país, sin embargo, considerando los estudios existentes, personalmente considero que no. Considero que una recomendación más apegada a la realidad sería iniciar la suplementación a los 4 meses. Lo ideal sería tener definido por región los grupos más vulnerables y hacer recomendaciones regionales de suplementación. Tampoco existen estudios del impacto que produce la fortificación de alimentos en la población y no hay estandarización de estas políticas.”

9. Según su experiencia, ¿Existe afectación en el desarrollo neurológico en los pacientes con deficiencia de hierro en los primeros meses de vida?

“Sí, y es muy importante. Existe un estudio hecho en Costa Rica que comparó niños con deficiencia y sin deficiencia de hierro entre los 9 y 12 meses y los siguieron a lo largo de 20 años. Este estudio demostró que la deficiencia de hierro antes del año producía una disminución de 10 puntos en la escala de inteligencia y que esta diferencia no se corrigió a lo largo de la vida, a pesar de una adecuada corrección. Lo que significa que a los 9 meses ya se había producido el daño. Existen muchos estudios a nivel mundial que evalúan el impacto en el desarrollo de los niños con deficiencia de hierro, los más afectados son la inteligencia y la capacidad motora, tanto fina como gruesa. En menor medida la capacidad de socializar. Lo que se pierde en el primer año, no se recupera nunca, esto puede tener un impacto directo en los problemas de aprendizaje y en el fracaso escolar.”

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio	62
Tabla 2 Matriz de literatura gris utilizada.....	63
Tabla 3 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados	64