

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Descripción

El hierro desempeña un papel fundamental en el desarrollo neurológico temprano los primeros 1,000 días y es un micronutriente fundamental durante el embarazo, especialmente en el último trimestre. **Michael K. Georgieff, MD**, habla sobre la forma en que la detección temprana de bebés en riesgo es fundamental para las consecuencias a largo plazo de la salud cerebral y sostiene que es vital realizar una prueba adecuada para detectar la deficiencia de hierro en la madre. El doctor Georgieff detalla cómo prevenir y tratar la deficiencia de hierro, describe los beneficios de los suplementos de hierro, e indica la ingesta diaria recomendada de fórmula fortificada con hierro para bebés alimentados con leche de fórmula o con leche materna.

Destinatarios

Esta actividad fue desarrollada para pediatras, enfermeros, auxiliares de enfermería, dietistas y otros proveedores de atención médica que estén interesados en recién nacidos, bebés y niños pequeños.

Objetivos de aprendizaje

Al finalizar esta actividad, los participantes deberían estar mejor capacitados para lo siguiente:

- Comprender de qué forma la deficiencia de hierro dificulta el desarrollo del cerebro en los primeros 1,000 días.
- Asociar la deficiencia temprana de hierro con consecuencias a largo plazo.
- Controlar de manera óptima la deficiencia de hierro en embarazadas y bebés.

Profesores

Michael K. Georgieff, MD

Presidente de la cátedra patrocinada Martin Lenz Harrison
Profesor de Pediatría y del Instituto de Desarrollo Infantil
Universidad de Minnesota
Minneapolis, Minnesota

Acreditación y certificación

El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower está acreditado por el Accreditation Council for Continuing Medical Education (*Consejo de Acreditación para la Educación Médica Continua*) para proporcionar educación médica continua a médicos.

El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower designa este material permanente para un máximo de 1.0 *AMA PRA Category 1 Credit™*. Los médicos deben reclamar solo el crédito proporcional a la magnitud de su participación en la actividad.

El Annenberg Center for Health Sciences cuenta con acreditación como proveedor de educación de enfermería continua de la Comisión de Acreditación del American Nurses Credentialing Center (*Centro Estadounidense de Acreditación en Enfermería*).

Se puede obtener un máximo de 1.0 hora de contacto por la correcta finalización de esta actividad.

El proveedor está aprobado por el California Board of Registered Nursing (*Consejo de Enfermería de California*), proveedor n.º 13664, para 1.0 hora de contacto. *Para recibir crédito por horas de contacto de educación fuera del estado de California, consulte con el consejo de enfermería de su estado en relación con la reciprocidad.*

El Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower es un proveedor acreditado de educación profesional continua (CPE, por sus siglas en inglés) de la Commission on Dietetic Registration (CDR) (*Comisión para el Registro de Dietistas*). Los dietistas y los técnicos dietistas registrados recibirán 1.0 unidad de educación profesional continua por finalizar este programa/material.

Número de proveedor AC857

Actividad n.º 160176

Los estudiantes pueden enviar evaluaciones adicionales de la calidad de este programa/material a QualityCPE@eatright.org.

Declaración de divulgación

La política del Annenberg Center for Health Sciences es garantizar un equilibrio justo, independencia,

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

objetividad y rigor científico en toda la programación. Todos los profesores y planificadores que participan en programas patrocinados deben identificar y hacer referencia al uso no autorizado del producto y divulgar cualquier relación con aquellos que respalden la actividad o con otros productos o servicios disponibles dentro del alcance del tema que se debata en la presentación educativa.

El Annenberg Center for Health Sciences evalúa los conflictos de intereses con sus instructores, planificadores, administradores y otras personas que estén en posición de controlar el contenido de las actividades de CE/CME (educación continua/educación médica continua). Todos los conflictos de intereses relevantes que se identifiquen serán analizados exhaustivamente por el Annenberg Center en relación con un equilibrio justo, la objetividad científica de los estudios usados en esta actividad y recomendaciones de atención de los pacientes. El Annenberg Center está comprometido a proporcionar a sus estudiantes actividades de CE/CME y materiales relacionados de alta calidad que promuevan mejoras o calidad en la atención médica, y no el interés de un negocio patentado específico de un interés comercial.

De acuerdo con las normas del Accreditation Council for Continuing Medical Education, documentos similares de otros organismos de acreditación y la política del Annenberg Center for Health Sciences, se han hecho las siguientes divulgaciones:

Profesores

Michael K. Georgieff, MD, no tiene relaciones financieras relevantes que divulgar.

Los profesores para esta actividad han divulgado que no se hablará acerca del uso de productos para aplicaciones no aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos).

Planificadores de contenido adicional

Las siguientes personas no tienen relación significativa que divulgar:

Erin Allen, MS, RD, LDN (revisora dietista)

Victoria Anderson (redactora médica)

Coy Flowers, MD (revisor externo)

Heather M. Jimenez, FNP-C (planificadora de enfermería)

Annenberg Center for Health Sciences

El personal del Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower no tiene relaciones comerciales relevantes que divulgar.

Las ideas y opiniones presentadas en esta actividad educativa son aquellas de los profesores y no reflejan necesariamente las perspectivas del Annenberg Center o sus agentes. Al igual que en todas las actividades educativas, alentamos a los profesionales médicos a que usen su propio juicio al tratar y abordar las necesidades de cada paciente individual, teniendo en cuenta la situación clínica única de dicho paciente. El Annenberg Center renuncia a toda responsabilidad y no puede hacerse responsable de ningún problema que pueda surgir de la participación en esta actividad o de las recomendaciones de tratamiento presentadas.

Esta actividad está respaldada por una subvención educativa independiente de
Reckitt Benckiser Health Limited.

Esta actividad es un material permanente en línea. Se ha editado para cumplir los requisitos para aprendizaje en línea. La correcta finalización se logra al leer o visualizar los materiales, reflexionar sobre sus implicancias en la práctica y completar el componente de evaluación.

El tiempo calculado para completar la actividad es de 1.0 hora.

Esta actividad se publicó el 23 de diciembre de 2020, y otorga créditos hasta el 23 de diciembre de 2022.

Obtenga su crédito de CE/CME en:
<https://pnce.org/courses/landingPage.php?courseID=59561>

Información de contacto

Si desea obtener ayuda o tiene preguntas sobre esta actividad, comuníquese con Educación continua:
ce@annenberg.net

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Nota del editor: esta es la transcripción del audio de un video transmitido por internet y presentado el 15 de diciembre de 2020. Ha sido editada y condensada para mayor claridad.

EL EFECTO DEL HIERRO EN EL DESARROLLO DEL CEREBRO

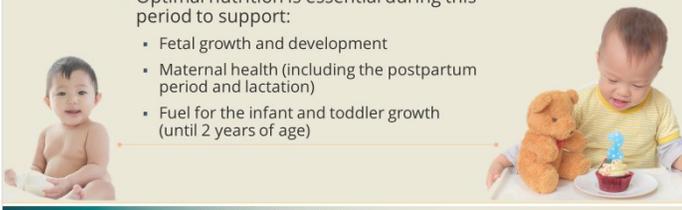


Michael K. Georgieff, MD: mi tarea hoy es hablar de nutrición en los primeros 1,000 días y centrarme específicamente en el hierro. Como acaban de ver en los objetivos de aprendizaje, lo primero que vamos a considerar es el efecto del hierro en el desarrollo del cerebro.

Antes de comenzar, solo quiero repasar lo que creo que ustedes ya aprendieron sobre los primeros 1,000 días. Los primeros 1,000 días resultan ser un período de desarrollo importante que es muy susceptible a la nutrición. Se ha demostrado que una nutrición óptima durante este período afecta el crecimiento del feto, y no solo el crecimiento y el desarrollo fetales, sino también la salud materna durante el embarazo y el período posparto, y esencialmente sirve como una etapa de inicio para toda la vida.¹

First 1,000 Days of Life

- First 1,000 days of life refers to conception through the child's second birthday
- Optimal nutrition is essential during this period to support:
 - Fetal growth and development
 - Maternal health (including the postpartum period and lactation)
 - Fuel for the infant and toddler growth (until 2 years of age)



Beluska-Turkkan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.

Diapositiva 1: Los primeros 1,000 días de vida

Beneficios de la nutrición temprana

A lo largo de esta charla, y probablemente en todas las de esta serie, se hablará de sentar una buena base y lanzar a los niños en una buena trayectoria a través de la nutrición. Eso también se aplica al hierro. Un corolario de eso, por supuesto, es que

nunca es demasiado pronto para considerar los efectos de los nutrientes en el desarrollo del cerebro infantil. Creo que hasta hace poco pensábamos que los bebés nacían como una pizarra en blanco, y que después se les daban los nutrientes, y el desarrollo continuaba.

Never Too Early to Consider Nutrient Effects on Brain Development

- Early intervention is better
- “Early” might be earlier than first thought with respect to iron and protein
- Central nervous system development peak period is <12 months
- Important to optimize growth before 12 months—ideally, before 4 months—to allow full intellectual functioning later in childhood

Curtick SC, Georgieff MK. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:481-2.

Diapositiva 2: Nunca es demasiado pronto para considerar los efectos de los nutrientes en el desarrollo del cerebro

Ahora, ya sabemos que, de hecho, mucho de lo que vemos en el período posnatal es impulsado por la nutrición adecuada o la desnutrición en el período prenatal. Estamos aprendiendo que la intervención temprana es mejor y que esa precocidad podría ser más temprana de lo que pensábamos al principio, especialmente, cuando pensamos en el hierro y las proteínas, pero realmente se aplica a muchos de los nutrientes.² La razón de esto es que el sistema nervioso central se está desarrollando, por supuesto, desde la concepción en adelante. Los circuitos se van conformando durante la vida fetal, especialmente, durante ese tercer trimestre, y luego continúan hasta alcanzar un máximo de desarrollo en ese primer año después del nacimiento.

Se puede pensar en ello más bien como un continuo, interrumpido por el proceso del nacimiento, pero que sigue siendo un proceso continuo de desarrollo del cerebro. Cada vez más estudios muestran que es realmente importante optimizar el crecimiento antes de los 12 meses,

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

idealmente, incluso antes de los cuatro meses. Quiero que piensen en eso en términos de que también incluye el embarazo y la vida fetal. Todos estos trabajan juntos para lograr un funcionamiento intelectual completo más adelante en la infancia, e incluso en la vida adulta, como lo han demostrado estudios en el campo de la deficiencia de hierro.



Iron Is Essential to Mother and Child

- Iron is 1 of 9 nutrients important for healthy pregnancy and infant/toddler development
 - Carotenoids (lutein + zeaxanthin)
 - Choline
 - Folate
 - Iodine
 - **Iron**
 - Omega-3 fatty acids
 - Protein
 - Vitamin D
 - Zinc
- All these key nutrients should be included in maternal and infant diet
- Failure to provide some of these key nutrients during the first 1,000 days of life can result in a lifelong deficit in brain function
- Strong mother/infant iron relationship that affects status both in utero and in infancy

Schwartzberg SJ, Georgieff MK. Pediatrics. 2018;141(2):e20173716.

Diapositiva 3: El hierro es esencial para la madre y el niño

Se puede pensar en esto realmente como una inversión en la sociedad, y que el costo para la sociedad de no tener una nutrición adecuada en esos primeros 1,000 días termina siendo la pérdida de potencial intelectual, la pérdida de educación, de empleo, etc. Es muy importante pensar en términos de obtener una nutrición adecuada en esos primeros 1,000 días.

Voy a hablar sobre el hierro, pero creo que es importante reconocer que todos los nutrientes son importantes tanto para la madre durante el embarazo como durante el posparto, así como para el niño y, especialmente, para el desarrollo de su cerebro.

Nutrientes esenciales

Algunos nutrientes son más importantes que otros, es decir, tienen un mayor efecto si hay una deficiencia. Estos se enumeran en esta diapositiva [Diapositiva 3]. Pueden consultarlos. El hierro es realmente uno de los nueve nutrientes que son

importantes para mantener un embarazo saludable, lo que, por supuesto, significa un ambiente saludable para el feto, así como también para el desarrollo postnatal de bebés y niños pequeños.³ Todos estos nutrientes clave deben incluirse en la dieta materna e infantil.

Los datos ahora muestran tanto en estudios clínicos como en modelos preclínicos, por lo que entendemos los mecanismos detrás de esto, que la falta de algunos de estos nutrientes clave durante los primeros 1,000 días de vida puede dar lugar a un déficit de por vida en la función cerebral, es decir, a no alcanzar su pleno potencial. Se sabe que la fuerte relación entre la madre y el bebé en lo que respecta al hierro y, por lo tanto, el nivel de hierro materno, afecta la acumulación de hierro en el feto y también lo que sucede en el período posnatal en términos de las necesidades de hierro del recién nacido.

Acumulación de hierro fetal

El debate en el tema del hierro ha sido (como mencioné con la primera diapositiva) que, para tener éxito con el mantenimiento de la suficiencia de hierro postnatal, tenemos que pensar en términos de acumulación de hierro fetal. El ser humano, en realidad, todos los animales, pero el ser humano, en particular, acumula una gran cantidad de hierro durante el tercer trimestre y usa ese hierro en los primeros seis meses en un momento en que el hierro de la dieta, es decir, en la leche materna, es bastante escaso. Es importante que la acumulación fetal se produzca durante el embarazo.

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Fetal Accumulation and Iron Needs During Pregnancy

- Iron sufficiency is essential to support a healthy pregnancy
 - Less prematurity
 - Less growth restriction
 - Better maternal outcomes
- Iron is vital for fetal/infant/toddler neurodevelopment
- What happens when you remove iron?
 - Why iron is needed for developing brain
 - What iron acutely does to the developing brain

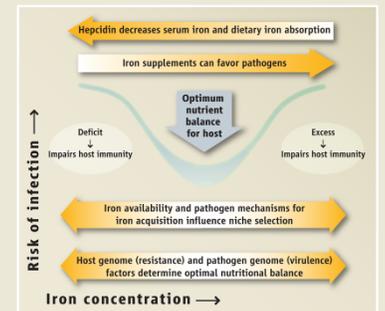
1. Schwarzberg SJ, et al. *Pediatrics*. 2018;141:e20173716.
2. Balcioglu-Turhan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.

U-Shaped Risk for Maternal Iron Status

U-shaped curve between risk of adverse birth outcomes and maternal hemoglobin concentrations during pregnancy

- Relations differ by trimester
- High Hb concentrations, especially in second trimester, associate LBW

Hb, hemoglobin; LBW, low birth weight.



Dewey KG, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1694S-1702S.
Figure reproduced from Drake-Smith H, Prentice AM. *Science*. 2012;338:768-72. Used with permission of the American Association for the Advancement of Science.

Diapositiva 4: Acumulación fetal y necesidades de hierro durante el embarazo

Además, una cantidad suficiente de hierro en sí misma es esencial para que la madre lleve un embarazo saludable. La deficiencia de hierro durante el embarazo, especialmente, durante el primer y el segundo trimestre, da como resultado un bajo peso al nacer, ya sea debido a la prematuridad o debido a la restricción del crecimiento intrauterino. El mantenimiento de una cantidad suficiente de hierro logra un mejor resultado materno. Después del nacimiento, el hierro es absolutamente vital para el neurodesarrollo del bebé y del niño.

En las próximas diapositivas, analizaremos qué sucede cuando se elimina el hierro y por qué es necesario para el cerebro en desarrollo, y luego qué produce realmente la deficiencia de hierro en el cerebro en desarrollo. Esto es solo una diapositiva [Diapositiva 5] para mostrarles que el hierro, como cualquier otro nutriente, tiene una curva de riesgo en forma de U, y que mantener un equilibrio adecuado u óptimo de nutrientes o de hierro es lo mejor para el huésped.⁴ En este caso, los huéspedes son la madre y el feto.

Diapositiva 5: Riesgo en forma de U para el nivel de hierro materno

Pueden ver a la izquierda de la curva que la deficiencia afecta la inmunidad del huésped y, como vamos a hablar, afecta el desarrollo del cerebro de manera negativa. Por otro lado, el exceso de hierro también es motivo de preocupación. No es tan frecuente como la deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro es la deficiencia de micronutrientes más frecuente en el mundo, y aproximadamente dos mil millones de personas la padecen. El exceso de hierro también puede causar problemas tanto para el embarazo como, potencialmente, para el feto.

Propósito del hierro nutricional

¿Para qué sirve el hierro? El hierro se encuentra principalmente (no hay mucho en el cuerpo) en grupos de hierro, es decir, en las enzimas que tienen actividad para producir diversas proteínas y en las hemoproteínas. Una hemoproteína sería algo así como la hemoglobina o la mioglobina que participa en el suministro de oxígeno a los tejidos, o los citocromos, que participan en la generación de energía. **Hay que contar con el hierro para tener una energía óptima en las células.** Hablaremos de eso en breve. Por eso, realmente optimiza el desarrollo y la función de los órganos.

Considere que la deficiencia de hierro es, en cierto modo, un agotamiento metabólico. No es un bloqueo por completo. No mata a las células, sino

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

que produce un agotamiento en el que las células no funcionan de manera óptima. Es importante en el desarrollo del cerebro, literalmente, en el de todos los órganos. También es importante para la función inmunitaria.

He enumerado en esta diapositiva [Diapositiva 6] las formas en las que el hierro afecta el desarrollo y la función del cerebro para que puedan ver la neurogénesis, la mielinización, la energía celular, el metabolismo de los neurotransmisores, porque el hierro se encuentra en las enzimas que sintetizan la dopamina, la serotonina y la norepinefrina.^{1, 5} También regula los factores de crecimiento.

Iron: Critical Nutrient for the Developing Neonate

Iron is found in iron-cluster (eg, hydroxylases) and hemoproteins

- Tissue oxygen delivery (hemoglobin, myoglobin)
- Optimizes organ development and function
- Immune function
- **Brain development and function**
 - » Neurogenesis
 - » Myelination
 - » Cellular energetics
 - » Neurotransmitter metabolism (monoamines, glutamate)
 - » Growth Factors

1. Bekasova-Turkkan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.
2. Cusack SE, et al. *J Pediatr*. 2016;175:16-21.

Diapositiva 6: Hierro: el nutriente fundamental para el recién nacido en desarrollo

El hierro repercute en la función cerebral

Podemos profundizar un poco en esto para hablar sobre lo que le sucede al cerebro en términos de función cuando se considera el papel del hierro. Por ejemplo, en la mielinización, hay enzimas que intervienen en la síntesis de los ácidos grasos que se encuentran en el recubrimiento de la mielina. La mielina, por supuesto, está ahí para hacer que el cerebro trabaje más rápido. Cuando echamos un vistazo a una afección por deficiencia de hierro, vemos una menor velocidad de procesamiento del cerebro.

Mencioné las hemoproteínas. El hierro está involucrado en la energía celular, ya que las

hemoproteínas, al igual que los citocromos, están involucradas en la generación de ATP [trifosfato de adenosina] por las mitocondrias. Necesitamos mucha energía para hacer crecer los órganos. En particular, necesitamos mucha energía para hacer crecer el cerebro y, específicamente, su desarrollo estructural. Lo que quiero decir con esto es que, durante esos primeros 1,000 días, primero se da la neurogénesis, el nacimiento de las neuronas y, luego, la migración de las neuronas.^{6,7} Todas estas actividades consumen mucha energía.

Iron's Role in Brain Function

- Myelination → Speed of processing
- Cellular energetics → Structural development (dendrites, synapses)
- Monoamine metabolism
 - Serotonin
 - Dopamine
 - Norepinephrine systems
 - » Dopamine and norepinephrine can affect motor control, sleep cycles and activity, and learning and memory
- Gene regulation → Synaptic plasticity

Georgieff MK, et al. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:121-146; Georgieff MK, et al. *Acta Paediatr*. 2018;107:1310-1321; Schwarzenberg SJ, et al. *Pediatrics*. 2018;141:e20172714; Cusack SE, et al. *J Pediatr*. 2016;175:16-21; Locoff B, et al. *Nutr Rev*. 2006; 64:534-543; Beard JL, *J Nutr*. 2008;138:2534-2536.

Diapositiva 7: El papel del hierro en la función cerebral

A partir de aproximadamente las 28 semanas de gestación, las neuronas se vuelven complejas, es decir, las dendritas se ramifican, y se produce la sinapsis, que son las conexiones entre las neuronas que se forman. Hay una tremenda exacerbación de esto a partir del último trimestre y durante los dos primeros años de vida. Esto ocurre en los primeros 1,000 días.

El proceso es extremadamente enérgico. Se necesita una enorme cantidad de energía, por lo que no es sorprendente que se necesiten glucosa, proteínas y otros sustratos para la energía, pero también se necesita hierro para convertirlos a través de los citocromos en ATP. Luego, mencioné los neurotransmisores monoamina. Son sintetizados por enzimas que contienen hierro. La deficiencia de hierro causa déficits de serotonina, dopamina y norepinefrina. Los cambios en estos

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

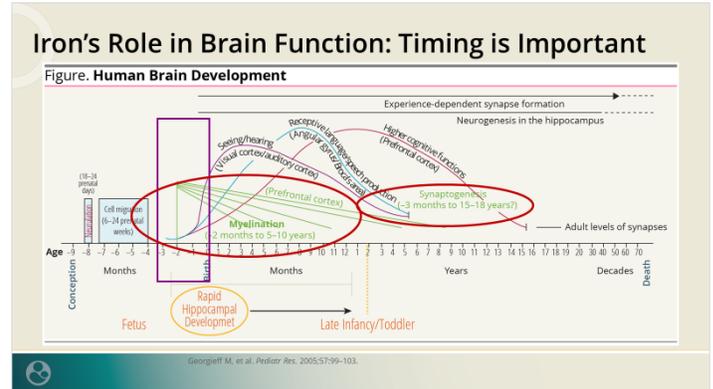
pueden afectar el control motriz, los ciclos y la actividad del sueño, el aprendizaje y la memoria.

El hierro y la expresión genética

Un campo muy interesante que está saliendo a la luz es que el hierro también tiene un papel directo en la regulación de la expresión genética a través de la epigenética. No vamos a entrar en detalles, pero deben saber, al menos, que hay enzimas que contienen hierro en las histonas, en las demetilasas que actúan sobre las histonas. Eso ayuda o afecta la forma en que se regulan los genes y, específicamente, los que están involucrados en la plasticidad sináptica, como los factores de crecimiento, como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Solo tengan en cuenta que el hierro tiene efectos directos sobre la función cerebral.

Los tiempos de la ingesta de hierro

Uno de los principios más importantes aquí es el papel del tiempo. Esta es una de mis diapositivas favoritas [Diapositiva 8]. Lo que vemos aquí es un mapa del desarrollo del cerebro a lo largo de la vida.⁸ Lo primero que notarán sobre esta diapositiva está en el eje x: gran parte del eje x está dedicado a los primeros 1,000 días. Está marcado con esa línea de puntos amarilla o naranja que muestra dónde están los dos años de edad. Es como que todo sucede temprano. Pueden ver las ondas de actividad de la corteza visual y las áreas receptoras del lenguaje, e incluso la corteza frontal que realiza una función cognitiva superior, todo aumentando rápidamente antes de los dos años de edad.



Diapositiva 8: El papel del hierro en la función cerebral: el tiempo es importante

Si ustedes tienen una deficiencia de nutrientes, como la del hierro que afecta cualquiera de estos procesos, tendrán efectos significativos cuando ocurran antes de los dos años de edad, a diferencia de los efectos quizás menores que se producen, digamos, en la adolescencia o más allá. Hemos marcado con un círculo aquí las áreas principales que se están desarrollando y que dependen del hierro, incluida la sinaptogénesis de la que hablé; entonces, la arborización y la sinaptogénesis dendrítica, la mielinización y luego el rápido desarrollo del hipocampo.

No es de extrañar que, cuando se observan los estudios sobre cuál es el efecto de la deficiencia de hierro fetal o la deficiencia de hierro en los primeros dos años, los efectos que se observan están exactamente en esas áreas.

¿Cuáles podrían ser algunas de estas secuelas y qué se ha demostrado? Bueno, en realidad, hay dos literaturas. Una tiene que ver con las secuelas del desarrollo neurológico de la deficiencia de hierro fetal y neonatal, por lo que ese es un momento pico en el que ocurre la deficiencia de hierro, y la otra, que es la literatura mayoritaria, es sobre la deficiencia de hierro en bebés y niños pequeños.^{9,10}

Consecuencias de la deficiencia de hierro

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Si nos fijamos en las consecuencias para el neurodesarrollo de una deficiencia de hierro en el feto y en el recién nacido, hace unos 20 años se descubrió que los bebés que nacen con pocas reservas de hierro, es decir, que no han recibido toda la cantidad de hierro en el tercer trimestre, cuando se les hace un seguimiento hasta los 5 o 6 años, tienen bajo rendimiento escolar, especialmente, en áreas cognitivas, como las matemáticas, la aritmética, etcétera.¹⁰

Neurodevelopmental Sequelae of Perinatal Iron Deficiency in Term Infants

- **General:** Low neonatal iron stores (<76mcg/L)
 - Poorer school-age neurodevelopment^[1]
- **Hippocampus:** Cord ferritin <40 mcg/L
 - Impaired recognition memory^[2]
- **Dopamine:** Iron-deficient infants born to IDA mothers
 - Altered temperament^[3]
 - Linear relation between neonatal iron measures and temperament
 - Lower levels hemoglobin and serum iron related to higher levels of negative emotionality and lower levels of alertness and soothability

IDA, iron deficient anemia.

1. Tamura S, et al. *J Pediatr*. 2002;140:165-70.
2. Siddiqui AM, et al. *Pediatr Res*. 2004;55(5):1034-41.
3. Wachs TD, et al. *Dev Psychol*. 2005;41(2):141-53.

Diapositiva 9: Secuelas del neurodesarrollo perinatal

Acercándonos al punto de tiempo real de la deficiencia de hierro, ahora tenemos técnicas con las que podemos probar la función de las habilidades de los bebés en el período neonatal y verlas como una función de su nivel de hierro. Ferritina baja en la sangre del cordón umbilical: la ferritina es la molécula de almacenamiento de hierro y, repito, las reservas bajas de hierro en el período neonatal causan una memoria de reconocimiento deficiente, la baja capacidad del bebé para diferenciar algo nuevo de algo conocido, que es una forma muy común de probar la memoria de reconocimiento.⁹

Si recuerdan, dije que la deficiencia de hierro también afecta a los neurotransmisores monoamina. Se ha demostrado que los bebés con deficiencia de hierro y nacidos de madres anémicas con deficiencia de hierro tienen un temperamento alterado.¹¹ Responden menos a las señales de su

madre. No pueden vincularse muy bien con ella. Estos niveles más bajos de hemoglobina y hierro sérico están relacionados con niveles más altos de emociones negativas, y niveles más bajos de alerta y tranquilidad. Se obtiene esta diada en la que la madre tiene deficiencia de hierro y el bebé también, y no responden a las señales del otro. Hay un trabajo muy bueno del doctor Ted Wachs sobre ese tema.¹¹

Mencioné que la deficiencia de hierro afecta la bioenergética, y pensamos que, y específicamente la neuroenergética, es realmente lo que confiere ese riesgo a largo plazo al neurodesarrollo. Numerosos estudios preclínicos indican que la deficiencia de hierro compromete la función mitocondrial.^{3, 5, 6} Las mitocondrias no pueden generar tanto ATP. Las tasas de consumo de oxígeno de las neuronas que tienen deficiencia de hierro se reducen a la mitad por la deficiencia de hierro y, por lo tanto, hay menos energía disponible para formar el cerebro, lo que hace que se produzcan las sinapsis.

Iron Deficiency Affects Bioenergetics

- Iron deficits in neonate → Long-term risks to neurodevelopment
- Compromises mitochondrial and cellular energetics
- More profound during development
 - Total-body oxygen consumption in infants is 3x greater than in adults
 - 60% of total body oxygen consumption is from the neonatal brain (3x greater than in adults)

1. Georgieff MK, et al. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:121-146.
2. Georgieff MK, et al. *Acta Paediatr*. 2018;107:1310-1321.
3. Schwarzenberg SJ, et al. *Pediatrics*. 2018;141:e20173716.
4. Cusick SE, et al. *J Pediatr*. 2016;175:16-21.

Diapositiva 10: La deficiencia de hierro afecta la bioenergética

Consumo de oxígeno corporal total

Una de las razones por las que esto sucede es porque el consumo de energía del bebé y de energía del cerebro del bebé es muy grande en comparación con los adultos. Por ejemplo, los adultos consumen alrededor de 40 kilocalorías por

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

kilogramo de peso corporal. Un bebé recién nacido consume entre 85 y 100 calorías por kilo. Eso en un bebé a término. En uno prematuro, ese número puede llegar a 120 calorías por kilo. El consumo total de oxígeno corporal de un organismo en crecimiento (y el crecimiento es más rápido desde la concepción hasta los primeros 1,000 días) se refleja en ese alto consumo total de oxígeno corporal.^{3, 5, 6}

Mientras todos están sentados escuchando esta conferencia, están usando aproximadamente el 20 % de sus 40 calorías por kilo para hacer funcionar su cerebro. En realidad, el cerebro utiliza mucho oxígeno incluso en *nosotros*. Ese número es tres veces mayor en los bebés, por lo que el 60 % de esas 100 calorías por kilo van al cerebro en el momento del nacimiento. Repito: esto simplemente refleja la tremenda demanda de energía que el crecimiento y el desarrollo imponen al metabolismo.

EFFECTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO TEMPRANA EN LA FUNCIÓN A LARGO PLAZO

Creo que podemos avanzar ahora hacia cuál es el efecto de la deficiencia de hierro temprana en el desarrollo neurológico a largo plazo. Como dije, hay literatura bastante extensa, y la repasaremos.^{1,3}

Lo importante que debemos recordar es que el bebé viene con antecedentes. Hasta hace unos 10 años, se pensaba que la deficiencia de hierro clásica de los niños pequeños, de la que todos aprendemos en la escuela, se debía simplemente a la falta de ingesta de hierro en la dieta, y que la del recién nacido se debía a un conjunto completamente diferente de circunstancias en términos de no obtener suficiente hierro. Realmente, se pensaba en ellos como dos campos diferentes.

Iron Deficiency: Acute vs Long-term Effects

- Cannot fully repair what has occurred early in the course due to iron deficiency
- Results based on different mechanisms
- **Acute effects:**
 - Motor control
 - Electrophysiologic abnormalities
- **Long-term effects:**
 - Cognitive delays
 - Neurobehavioral abnormalities

1. Schwarzenberg SJ, et al. Pediatrics. 2016;141:e20173716.
2. Belluska-Turkay K, et al. Nutrients. 2019;11:2891.

Diapositiva 11: Deficiencia de hierro: efectos agudos frente a efectos a largo plazo

Algunos de los estudios que les voy a mostrar del grupo de la doctora Betsy Lozoff les demostrarán que esto es realmente un continuo. Es decir, mucho de lo que se atribuía a la deficiencia de hierro posnatal, o la falta de ingesta posnatal de hierro, ya estaba siendo provocado por la falta de acumulación fetal de hierro. De aquellos niños que fueron estudiados en los antiguos estudios, no teníamos ni idea de cuál era su nivel de hierro al nacer. Fue necesario para la médica Lozoff realizar un estudio para demostrar que muchos de esos niños que presentaban deficiencia de hierro a los 6, 9, 12 meses, en realidad, tenían reservas bajas de hierro desde el principio.¹²

Uno de los puntos que estaba tratando de señalar en la sección anterior era que una vez que ocurre la deficiencia de hierro, nuestros modelos y los estudios clínicos nos dicen que no podemos reparar completamente lo que ocurrió al principio del curso debido a la deficiencia de hierro, y esto realmente se basa en un par de mecanismos diferentes. Uno de ellos tiene que ver con los llamados períodos críticos. Cuando el cerebro se desarrolla, como se observa en ese mapa del desarrollo del cerebro,⁸ hay momentos en los que hay una actividad muy rápida y se producen muchos cambios.

Efectos a largo plazo de la deficiencia de hierro

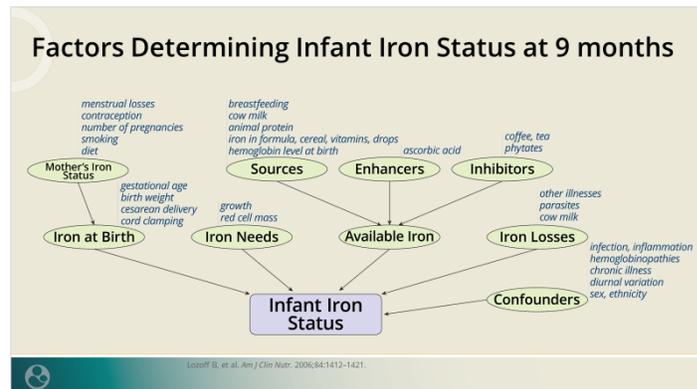
Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Si no se logra construir esas áreas del cerebro correctamente durante ese período crítico, parece que hay... o ahora hay evidencia de que hay efectos estructurales residuales a largo plazo. Si no se formó correctamente el hipocampo o el lóbulo frontal, esos déficits estructurales continúan durante toda la vida. El otro mecanismo es, como mencioné, la epigenética, de modo que el hierro controla la regulación de los genes a través de la modificación de las histonas.

Al principio de la vida, se configuran muchos de los genes para su función a lo largo de la vida. Si la deficiencia de hierro altera la forma en que se expresan esos genes, puede tener efectos de por vida. Con la deficiencia de hierro, se ven tanto efectos agudos, principalmente, en el área motriz, como anomalías electrofisiológicas, como efectos a largo plazo, es decir, retrasos cognitivos y anomalías neuroconductuales que duran más allá del período de deficiencia de hierro.^{1, 3} Lo que eso indica es que debemos poder diagnosticar temprano el riesgo de deficiencia de hierro en el cerebro y debemos reponerlo lo antes posible debido a estos efectos a largo plazo.

Factores que afectan el nivel de hierro

Si observamos el nivel de hierro del bebé, digamos, a los nueve meses, y le agradezco a la Dra. Lozoff por esta diapositiva [Diapositiva 12], que está en una de sus reseñas, se puede ver que hay muchas razones por las que un bebé puede tener un nivel bajo de hierro o un niño puede tener un nivel bajo de hierro a los nueve meses.¹²



Diapositiva 12: Factores que determinan el nivel de hierro infantil a los nueve meses

El lado izquierdo de este diagrama muestra los efectos del embarazo en ese nivel, lo que significa que el **nivel de hierro de la madre tiene un efecto en el nivel de hierro del bebé al nacer**. Si la madre tiene presión arterial alta, si tiene diabetes durante el embarazo o si fuma durante el embarazo, todos estos factores reducen el transporte de hierro al feto. El momento en el que nace el bebé marca la diferencia, simplemente porque el feto acumula hierro en el último trimestre. El prematuro tardío que nace entre, digamos, las 34 y las 37 semanas realmente no ha terminado de recibir todo el hierro. Sus necesidades de hierro después del parto son probablemente el doble de las necesidades del bebé a término.

Luego, si el bebé sufrió un pinzamiento tardío del cordón umbilical. (Prefiero no llamarlo pinzamiento tardío del cordón umbilical. En realidad, es un pinzamiento apropiado del cordón umbilical). Cuando se pinza el cordón antes de tiempo, creo que deberíamos llamar a eso pinzamiento prematuro del cordón. En todo el mundo, ahora se han realizado múltiples estudios que muestran que el uso de pinzamiento tardío del cordón umbilical, que se espera hasta que el cordón deja de latir, le da al bebé un mejor nivel de hierro después del nacimiento, meses después.

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Luego, después del nacimiento, que se ve más del lado derecho de la diapositiva, se pueden ver algunas de las causas del nivel comprometido del hierro a los nueve meses. Eso incluye la falta de ingesta de hierro e inhibidores de la ingesta de hierro, como el café y el té y los fitatos que se encuentran en los granos. Los niños pueden perder hierro debido a hemorragias debidas, por ejemplo, a parásitos o a una cantidad excesiva de ingesta de leche de vaca. **La inflamación o las infecciones repetidas disminuyen la absorción de hierro.** Mientras que la ingesta de vitamina C o ácido ascórbico aumenta la disponibilidad de hierro.

Dotación materno-fetal

Hay muchos factores que influyen, pero lo que quería enfatizar aquí era la importancia de esa **dotación materna del feto en términos de mitigar la deficiencia de hierro más adelante en la vida.** Cuando observamos las consecuencias neuroconductuales de los niños pequeños con deficiencia de hierro, hay más de 40 estudios que demuestran que la deficiencia de hierro entre los 6 y los 24 meses conduce a anomalías conductuales tanto a corto como a largo plazo, por lo tanto, a retrasos motrices y cognitivos si el bebé tiene deficiencia de hierro. Estos retrasos cognitivos, a pesar del tratamiento, se pueden presentar de 19 a 23 años después de la reposición de hierro.¹³

Repito, están en esas áreas de las que hablé en los estudios de sangre del cordón umbilical: aritmética, escritura, progreso escolar, así como problemas socioemocionales, ansiedad y depresión, problemas sociales y falta de atención. Se pensaba que esos eran efectos dopaminérgicos. Estas son características de las perturbaciones tempranas de la dopamina o monoaminas en general, y la disfunción del hipocampo.

No solo eso. El grupo de Lozoff ha hecho un buen trabajo al observar si la velocidad de procesamiento del cerebro se ve afectada. Recuerden que dije que la mielinización se desarrolla rápidamente desde aproximadamente las 32 semanas de gestación hasta aproximadamente los 3 años, y ese es un proceso que depende del hierro, ya que los ácidos grasos en la mielina requieren hierro para la síntesis. El grupo de Lozoff ha demostrado que los bebés con deficiencia aguda de hierro a los 6 meses tienen una menor velocidad de procesamiento en las respuestas evocadas auditivas del tronco encefálico, pero mantienen o continúan teniendo esa lentitud de 2 a 4 años después de haber sido tratados. Estos niños fueron diagnosticados, tratados y evaluados de 2 a 4 años después, y todavía tenían una baja velocidad de procesamiento.¹³

Neurobehavioral Sequelae of Postnatal Iron Deficiency in Infants

40+ studies demonstrate dietary ID between 6–24 months lead to:

- Behavioral abnormalities^[1]
 - » Motor and cognitive delays while iron deficient
 - » Cognitive delays 19–23 years after iron repletion
 - Arithmetic, writing, school progress, anxiety/depression, social problems and inattention^[1]
 - » Characteristic of monoamine and hippocampal dysfunction
- Electrophysiologic abnormalities (delayed ABR latencies)
 - » At 6 months while iron deficient^[2]
 - » At 2–4 years after iron repletion^[3]
 - » Characteristic of impaired myelination

ABR, auditory brainstem responses; ID, iron deficiency.

1. Lozoff B, et al. *Nutr Rev*. 2006;64(5):43-43; discussion 572-91.
2. Borzagallo M, et al. *Am J Clin Nutr*. 1992;58:683-90.
3. Sundbergman H, et al. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;117:78-81.

Diapositiva 13: Secuelas neuroconductuales de la deficiencia de hierro posnatal en bebés

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Deficiencia antes de la anemia

Además, quiero señalar que la deficiencia de hierro de todos los órganos ocurre antes de que se presente la anemia. **La anemia es la última etapa de la deficiencia de hierro.** Es lo que examinamos para detectar la deficiencia de hierro en todo el mundo, y eso se debe en parte a que nuestra prueba de hemoglobina es una prueba práctica. De hecho, **cuando se presenta la anemia, el cerebro ya está afectado.** En los adultos, usamos algo llamado nivel de hierro corporal total, pero eso se utiliza mucho menos en recién nacidos y niños pequeños.

Uno podría malinterpretar una hemoglobina normal o incluso elevada en un bebé como hierro suficiente o tal vez incluso un exceso cuando, en realidad, puede ser que todo el hierro se encuentre en los glóbulos rojos, por ejemplo, debido a la hipoxia fetal, que estimularía un aumento de hierro en los glóbulos rojos, pero el cerebro podría tener deficiencia de hierro. Nuestro grupo ha documentado que en los bebés con restricción de crecimiento intrauterino, los bebés de madres diabéticas y los bebés nacidos de madres fumadoras

deficiencia está asociada a consecuencias del desarrollo neurológico.^{3,5,6,7}

Cuando se revisa la literatura sobre niños pequeños, y la doctora Lozoff lo ha hecho, también los niños que tienen hemoglobina normal, pero reservas bajas o un MCV (volumen corpuscular medio) bajo, o alguna otra indicación de que tienen deficiencia de hierro, tienen anomalías demostrables del desarrollo neurológico, en especial, en la atención y el enfoque.¹³

Riesgos para la madre por deficiencia de hierro

También existen riesgos para la madre cuando tiene deficiencia de hierro durante el embarazo. Como mencioné al principio, existe un mayor riesgo de bajo peso al nacer y parto prematuro, menor tamaño de la placenta y, por lo tanto, un crecimiento más lento de los órganos en el primer trimestre.¹ Existe un efecto sobre el crecimiento fetal, con un riesgo de hipoxia fetal crónica, reservas de hierro más bajas al nacer, lo que le daría el riesgo de quedarse sin esas reservas de hierro más temprano en el período posnatal. Desarrollo cognitivo deficiente y luego riesgo cardiometabólico más adelante en la vida.

Nonanemic Iron Deficiency

- Total-body iron (TBI) stores is standard indicator to assess iron status in US adults
- Much less utilized in neonates and young children
- Elevated hemoglobin concentration in a neonate may be misinterpreted as iron sufficiency or overload
 - More likely represents shift of fetal iron into red cells due to fetal hypoxia
 - Results in brain iron deficiency = nonanemic iron deficiency
- Nonanemic iron deficiency is associated with neurodevelopmental consequences^{[1]-[4]}

1. Georgieff MK, et al. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:121-146.
2. Georgieff MK, et al. *Arch Pediatr*. 2010;117:1310-1321.
3. Schwarzman G, et al. *Pediatrics*. 2010;141:e20173716.
4. Coombs SW, et al. *J Pediatr*. 2016;175:16-21.

Risks From Maternal Iron Deficiency

- Potential results of maternal iron deficiency
 - Higher risk of low birth weight and preterm birth
 - Smaller placental size
 - Slowed organogenesis in first trimester
- Impact on fetal growth
 - Risk of chronic fetal hypoxia
 - Low iron stores in newborn
 - Poor cognitive development
 - Cardiometabolic disease later in life



1. Belinka-Turkay K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891. Image: nasharaga@istock

Diapositiva 14: Deficiencia de hierro no debida a la anemia

no se observa la anemia. No es anemia por deficiencia de hierro: en realidad, es una deficiencia de hierro previa a la anemia. Deben saber que esta

Diapositiva 15: Riesgos de la deficiencia de hierro materna

Los estudios de la doctora Lozoff han sido particularmente útiles para comprender el efecto de la deficiencia temprana de hierro en el control motriz. Ella demostró que los bebés que tienen

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

deficiencia de hierro a los 9 meses tienen un control motor más deficiente.¹³ En el pasado, como les dije, se suponía que esto se debía a que el hierro no se acumulaba después del parto. En un estudio histórico, o una serie de estudios, ella y su grupo, y [Katy M.] Clark, que está en su grupo, han demostrado que esto realmente se debe, en gran parte, a la deficiencia de hierro prenatal.¹⁴

Impacto en el Control Motor Temprano

- Lozoff et al show motor control at 9 months significantly lower in iron-deficient anemic infants^[1]
- Assumed iron is acquired postnatal
- Measuring status of newborn^[2]
 - Clark et al 2017 highlights prenatal deficiency
 - Reviews maternal iron status to child's iron status

1. Lozoff S, et al. *Nutr Rev*. 2006; 64:534-543.
2. Clark KM, et al. *J Pediatr*. 2017;181:56-61.

Diapositiva 16: Efecto sobre el control motor del desarrollo temprano

Hicieron un estudio en el que se observó a madres en China, donde hay una alta tasa de deficiencia de hierro. Realizaron un seguimiento del nivel de hierro de la madre durante todo el embarazo, midieron el nivel de hierro del bebé al nacer a través de la ferritina y la hemoglobina de la sangre del cordón umbilical del recién nacido, y luego dieron seguimiento al nivel de hierro y el desarrollo neurológico del bebé después del nacimiento. Se sorprendieron un poco al descubrir que muchas de las anomalías que previamente habían atribuido a la deficiencia de hierro posnatal se debían, en realidad, a la deficiencia de hierro prenatal.

Assessing Feeding Patterns and Iron Status at 9 Mos

- *Objective* (Clark et al 2017): Association between breastfeeding and iron status at 9 months of age in 2 Chinese provinces
- Highlights pre-natal deficiency
- Odds of ID/IDA at 9 months were increased in BF and MF infants; ID/IDA was common
- Breastfeeding in later infancy identifies infants at risk for ID/IDA in many settings
- Protocols for detecting and preventing ID/IDA in BF infants are needed

	Zhejiang (n= 142)	Hebei (n= 183)
BF infants	27.5% IDA	44.0% IDA
FF infants	0%	2.8%
Odds of ID/IDA increased in BF and MF infants compared with FF:		
BF vs FF OR	28.8, 95% CI: 3.7-226.4	78.8, 95% CI: 27.2-228.1
MF vs FF OR	11.0, 95% CI: 1.2-103.2	21.0, 95% CI: 7.3-60.9

BF, breastfed; FF, formula-fed; MF, mixed-fed; ID, iron deficiency; IDA, iron deficiency anemia, defined as ID + hemoglobin <110 g/L; OR, odds ratio.

Clark KM, et al. *J Pediatr*. 2017;181:56-61.

Diapositiva 17: Evaluación de los patrones de alimentación y el nivel del hierro a los nueve meses

Leche materna baja en hierro

También evaluaron el riesgo para el nivel de hierro de los bebés si habían sido amamantados después de los seis meses. Esto ha sido bien descrito por Nancy Krebs en Colorado: no hay suficiente hierro en la leche materna para satisfacer las necesidades de hierro del bebé más de 6 meses.¹⁵ **La lactancia materna exclusiva después de los 6 meses, en realidad, aumenta drásticamente los riesgos de deficiencia de hierro,** y eso se puede ver en la tabla que está en la diapositiva.¹⁴

	Zhejiang (n= 142)	Hebei (n= 183)
BF infants	27.5% IDA	44.0% IDA
FF infants	0%	2.8%
Odds of ID/IDA increased in BF and MF infants compared with FF:		
BF vs FF OR	28.8, 95% CI: 3.7-226.4	78.8, 95% CI: 27.2-228.1
MF vs FF OR	11.0, 95% CI: 1.2-103.2	21.0, 95% CI: 7.3-60.9

Tabla 1: Lactancia materna asociada al nivel de hierro

Necesitábamos protocolos ligeramente mejores para detectar y prevenir la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro en bebés amamantados. Básicamente, cuando nace un bebé, si tienen reservas adecuadas, se retrasó el pinzamiento del cordón, y son amamantados, aunque la leche materna es bastante baja en hierro, tienen suficiente hierro durante los primeros 4 a 6

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

meses. Después de eso, ya han agotado todas sus reservas, y la cantidad de hierro que hay en la leche materna es independiente del hierro que ingiera la madre. Esa baja cantidad de hierro en la leche materna simplemente no proporcionará el suficiente para mantener el crecimiento en el niño mayor de seis meses.

Consecuencias socioemocionales

Uno de los principales hallazgos que ha mostrado el grupo de Lozoff, y que otros han replicado, es esta idea de desarrollo socioemocional alterado. Esto realmente surge de un par de efectos conocidos del hierro. El primero se refiere al sistema de neurotransmisores monoamina y el segundo, al desarrollo del lóbulo frontal. Se ha documentado que los niños con deficiencia de hierro entre los 6 y los 12 meses tienen una mayor vacilación y desconfianza. Están menos comprometidos. Son más difíciles de calmar. La deficiencia de hierro altera las interacciones entre la madre y el niño.^{16,17}

Altered Social and Emotional Development

- Increased hesitation and wariness
- Less engagement
- Less soothability
- Mother-child interactions altered by iron deficiency
- Certain neurobehavioral effects of early-life iron deficiency may be irreversible
- Reduced iron is associated with neonate cognitive impairment

Beard JL. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1247-256; Beard JL, et al. *J Nutr*. 2005;135:267-72; Beard JL. *J Nutr*. 2008;138:2534-6. 3; Perez EM, et al. *J Nutr*. 2005;135:850-5; Georgieff MK, et al. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:121-146.

Diapositiva 18: Desarrollo socioemocional alterado

Algunos de estos efectos neuroconductuales, especialmente, el estado de ánimo, la vacilación y la cautela, se prolongan más allá del período de deficiencia de hierro temprano. Mostré esa diapositiva unos 19 a 23 años después, y todavía hay una mayor cantidad de depresión y ansiedad.⁸ Se cree que todas están impulsadas por los neurotransmisores monoamina.

En este estudio a largo plazo de China que hizo el grupo de Lozoff [Diapositiva 19], se analizaron la optimización o el efecto del hierro sobre los resultados motrices, y también la optimización de los resultados a largo plazo para la función intelectual y ejecutiva.¹³

Esto está en el artículo de Santos y Lozoff.¹⁸ Su objetivo era evaluar la relación entre el momento de la deficiencia de hierro (si era prenatal, posnatal o ambas), la duración y la gravedad. Lo que determinaron fue que una deficiencia de hierro más grave al final del embarazo resultó en un comportamiento motriz y una función vestibular más deficientes en el bebé a los nueve meses de edad. Mientras que

Prenatal Iron Deficiency and Motor Outcomes

- Studies show optimization of long-term outcomes for intellectual, executive, and motor function
- Santos & Lozoff et al 2018; n=1194
- *Objective:* Assess relations between ID timing, duration, and severity, and gross motor scores, neurological integrity, and motor behavior quality at 9 months.
- Iron status determined at birth and 9 months in healthy term Chinese infants
 - **More severe ID in late pregnancy:** lower INFANIB Vestibular function ($p=0.01$), and total score ($p=0.03$)
 - **More severe ID in infancy:** lower scores for locomotion ($p=0.03$), overall gross motor ($p=0.05$)
- Results underscore **importance of preventing iron deficiency in fetus**

ID, iron deficiency; INFANIB, Infant Neurological International Battery.

Santos DCC, et al. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:332-341.

Diapositiva 19: Deficiencia de hierro prenatal y resultados motrices

una deficiencia de hierro más grave en la infancia dio lugar a puntuaciones más bajas para la locomoción y la motricidad gruesa en general. Hubo efectos motrices diferenciales basados en cuándo fue el momento de la deficiencia de hierro. Una vez más, se subrayó la **importancia de prevenir la deficiencia de hierro en el feto**, algo que, en realidad, no se había pensado mucho antes.

En esa misma cohorte longitudinal, ahora publicada por Zhang, observaron a los niños a los 9 meses, a los 18 meses y a los 5 años, solo para ver, nuevamente, si estos eran efectos duraderos.¹⁹ Los niños con deficiencia de hierro prenatal tenían

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

puntuaciones significativamente más bajas en el desarrollo motriz a los 5 años de edad; mientras que los niños con deficiencia de hierro posnatal tuvieron puntajes similares de desarrollo motriz cuando se les dio seguimiento más tarde.

Prenatal Iron Deficiency and Motor Outcomes (continued)

- Longitudinal follow-up study (Zhang et al 2019)
 - 9 months (n=107); 18 months (n=109); 5 years (n=114)
 - Children with **prenatal ID** had **significantly lower scores** of motor development compared with non-ID children (52.04 vs 54.05 scores, $\beta=-2.01$, $P=0.007$)
 - Children with **postnatal ID** had **similar scores** of motor development compared with non-ID children, showing no significant difference (53.07 vs 54.05 scores, $\beta=-0.98$, $P=0.180$)
- Motor development of **children with prenatal ID did not catch up** with counterparts without ID by 5 years of age

★ This study shows the importance of preventing ID in the fetus

ID, iron deficiency

Zhang YL, et al. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2019;2:57:194-199.

Diapositiva 20: Deficiencia de hierro prenatal y resultados motrices (continuación)

El desarrollo motriz de los niños con deficiencia de hierro prenatal no alcanzó el de sus contrapartes ni siquiera a los 5 años. Nuevamente, se puede pensar en términos de lo que se aprende en esos primeros 5 años. Los niños están comenzando a ingresar al jardín de infantes. Han pasado por el preescolar y así sucesivamente y, sin embargo, existen estos efectos persistentes.

MANEJO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Pasemos ahora a la última parte de la charla: el manejo de la deficiencia de hierro. Creo que me han escuchado insistir en esta idea de comenzar con todas las reservas, asegurando la suficiencia de hierro en la madre. **La prevención comienza de forma prenatal.** Necesitamos ser más inteligentes al evaluar el nivel de hierro de la madre y asegurarnos de que ella no tenga afecciones gestacionales, como hipertensión, intolerancia a la glucosa o tabaquismo, lo que nos impedirá cargar al feto de forma prenatal para protegerlo contra la deficiencia de hierro posnatal.

Prevention vs Treatment of Iron Deficiency

“Start with a Full Tank”

- Prevention starts prenatally
- Be smart—**loading fetus prenatally** protects against postnatal iron deficiency
- Note: fetal iron loading does NOT diminish the need for postnatal iron. A combination of both is necessary to maintain iron sufficiency.



Diapositiva 21: La prevención frente al tratamiento de la deficiencia de hierro

Cuando decimos eso, no significa que, si se realiza una carga prenatal, uno no tiene que preocuparse por el hierro posnatal. Sí debe hacerlo. Todavía hay otro papel para el hierro. Es realmente una combinación de los dos lo que es necesario para mantener la suficiencia de hierro durante estos primeros 1,000 días. Las tasas de deficiencia de hierro varían según el lugar del mundo en el que viva y cómo se evalúe el nivel del hierro. Si observa la literatura, muchas personas usan simplemente la hemoglobina para evaluar el nivel de hierro.

Hay mucha anemia que no se debe a la deficiencia de hierro. La Organización Mundial de la Salud ha comenzado a reconocer que debemos usar una prueba secundaria, por ejemplo, la ferritina junto con la hemoglobina para asegurarnos de que realmente estamos diagnosticando una deficiencia de hierro. Cuando se hace eso o se usa la saturación de transferrina o las concentraciones de transferrina en suero, se observa que la tasa de deficiencia de hierro en la India y en África subsahariana se acerca al 80 %, y es más alta entre las mujeres multíparas, presumiblemente debido a períodos cortos entre embarazos.

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Iron Deficiency Rates Vary

- ID rate varies based on
- Where you live in the world
 - How you assess iron status
 - Testing using hemoglobin [most often used in West]
 - India or Sub Africa >80%
 - US ~45%
 - ID highest among multiparous women
- ID prevalence among toddlers varies according to
- Sex
 - Age
 - Race/ethnicity
 - Family income
- Non-Hispanic Blacks and Mexican Americans have highest prevalence of ID

ID, iron deficiency.

1. Fisher AL, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:15675-15745.
2. Gupta PM, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:16405-16465.
3. Auerbach M, et al. *Am J Med*. 2017;130:1402-1407.

Diapositiva 22: Las variaciones en las tasas de deficiencia de hierro

La prevalencia de la deficiencia de hierro también varía entre los niños pequeños por sexo, edad, raza y etnia. En los EE. UU., los afroamericanos no hispanos y los mexicoamericanos tienen la mayor prevalencia de deficiencia de hierro según la base de datos de la NHANES.

Embarazo y deficiencia de hierro

Creo que es más seguro decir que el embarazo es un evento de deficiencia de hierro que está esperando suceder, si es que aún no ha sucedido. Muchas mamás se embarazan ya con un nivel de hierro marginal. Usando algunas de las pruebas, ese número puede llegar al 40 o al 45 %.²⁰ No están necesariamente anémicas, pero tienen comprometidas las reservas de hierro o su nivel marginal de hierro.

Lo que sucede durante el embarazo es una expansión del volumen de sangre de la madre, por lo que, por supuesto, se requiere más hierro para cubrir esa hemoglobina que entra en ese volumen de sangre, las necesidades de hierro en la placenta y luego las necesidades de hierro del feto. Esa pérdida neta promedio de hierro relacionada con el embarazo, o no realmente la pérdida, sino el déficit, que debe compensarse es de aproximadamente 740 miligramos. Aproximadamente un gramo de hierro aseguraría, si se adquiriera durante el embarazo, que se mantuviera el equilibrio del

hierro materno, y se apoyara el desarrollo fetal y placentario.

Importance of Iron in Last Trimester

- Iron requirements increase in each trimester
 - Maternal hepcidin concentrations are suppressed in second and third trimesters, facilitating an increased supply of iron in healthy pregnancies
- Iron supports fetoplacental development
- **Definitively, Mom has a negative iron balance**
 - Due to Mom's expanding blood volume and iron needs
 - **Avg net pregnancy-related loss of iron ~740 mg**
 - ~1 g of iron must be acquired during pregnancy to preserve maternal iron balance and support fetoplacental development

Fisher AL, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:15675-15745.

Diapositiva 23: La importancia del hierro en el último trimestre

Las cifras sobre la deficiencia de hierro materna son difíciles de obtener debido a la inconsistencia de las pruebas que utilizamos. Como mencioné, la anemia es la última etapa de la deficiencia de hierro. Si se espera eso, se obtendrá una tasa bastante baja de deficiencia de hierro en embarazadas, tal vez del 16 o 18 %. Si se observan las medidas más sensibles de hierro, como el porcentaje de saturación de transferrina, ese número aumenta bastante. También sabemos que en el caso de la restricción del crecimiento intrauterino debido a hipertensión, que es la causa más común de restricción del crecimiento intrauterino en los EE. UU., esos bebés (el 50 % de ellos) tienen bajas reservas de hierro al nacer. El hierro simplemente no se transfiere debido a la insuficiencia placentaria.

Screening for Maternal Iron Deficiency

- 16–18% of pregnant women are iron deficient^{[1],[2]}
 - This rate (16–18%) is high for pregnant women
- 50% of infants with IUGR have low iron stores at birth
- Increased rate of IUGR, results in babies born with lower iron storage
- Screening alone is not sufficient
- Guidelines for maternal and neonatal screening and treatment are inconsistent
- **NEONATE:** Screening should center on biomarkers that index brain health, not hematology^[4]

IUGR, Intrauterine growth restriction.

1. Lozoff B, et al. *Nutr Rev*. 2006;64:334-43.
2. CDC. NCCDPHP. Poor Nutrition. Last reviewed August 24, 2020.
3. Board J. *J Nutr*. 2008;138:2324-5.
4. Combs SF Jr, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1278:1-10.

Diapositiva 24: Detección de la deficiencia de hierro en la madre

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Necesitamos algunas pautas para la detección materna y neonatal, y [también] ser consistentes en el seguimiento.

Una de las áreas de mayor interés es que, eventualmente, queremos llegar a un punto en el que podamos evaluar a los recién nacidos y a los niños pequeños sobre lo que el hierro hace por la salud del cerebro, en lugar de solo evaluar la hematología.²¹ Nuevamente, si solo se usa la hemoglobina, ya se habrá pasado por alto la deficiencia de hierro en el cerebro. ¿Qué métricas o marcadores podemos empezar a utilizar que nos indiquen cuándo el cerebro está en riesgo?

Problemas de intolerancia oral

Durante el embarazo, la norma es utilizar suplementos de hierro por vía oral, pero muchas de las madres realmente no quieren tomar hierro y hasta un 70 % informan efectos secundarios gastrointestinales importantes.²² Sabemos que cuando toman hierro, aumenta la hepcidina sérica, lo que significa que están respondiendo, y eso conduce a una menor absorción.

El hierro está muy regulado. Cuando se tiene deficiencia de hierro, la hepcidina es baja y consume mucho hierro. Cuando se ingiere el hierro como medicamento o en los alimentos, aumenta la hepcidina sérica, y eso regula negativamente la absorción.

Oral vs Intravenous Iron Fortification

- Oral iron intolerance
 - Up to 70% report significant gastrointestinal side effects
- Oral ingestion reported to increase serum hepcidin leading to decreased absorption (which is the appropriate response)
- IV may be appropriate
 - When oral iron is ineffective or if/when harmful
 - If anemia is severe (<8 g/dL) in second trimester
- Evidence (Auerbach et al 2017) reports IV iron safe and effective in second and third trimesters

IV, intravenous.

1. Auerbach M, et al. Am J Med. 2017;130:1402-1407.
2. Auerbach M. Reprod Health. 2018;15:96.

Diapositiva 25: Fortificación de hierro por vía oral frente a la intravenosa

Ahora hay propuestas para ver si el hierro de forma intravenosa, particularmente, en poblaciones de alto riesgo, podría ser una forma de mantener a la madre adecuadamente cargada y de asegurar la carga fetal. Estos son solo ensayos que se están realizando ahora. Se acaba de publicar un artículo reciente que muestra la seguridad de esto.²³

Maternal Dietary Source or Iron Supplements

- Dietary recommended nutrient intakes for women
 - Pregnant: 27 mg/day
 - Lactating: 9 mg/day
- Common dietary sources:
 - Heme sources: Fish, meat, poultry, seafood
 - Non-heme sources: Fortified cereals, nuts, seeds, spinach
- Note: maternal iron status greatly impacts the fetus, however, maternal iron intake does not affect breastmilk.

Multivitamin/multimineral supplements with iron typically provide 18 mg iron.

1. Young DE, et al. Curr Pediatr Rep. 2013;1:247-256.
2. Baker RD, et al. Pediatrics. 2012;126:1040-50.
3. Belaska-Turkan K, et al. Nutrients. 2019;11:2891.

Diapositiva 26: Fuente dietética materna o suplementos de hierro

Fuentes de alimentos con hierro

Cuando miramos las ingestas dietéticas recomendadas de nutrientes para la madre durante el embarazo, son de aproximadamente 27 miligramos por día. Durante la lactancia, es de aproximadamente 9 miligramos por día. Ella puede obtener eso generalmente a través de los alimentos. Creo que siempre pensamos que las fuentes de alimentos son mejores que los suplementos, pero, en las fuentes dietéticas comunes, se obtienen más beneficios de hierro cuando se usan fuentes de hemo, como pescado, carne y aves de corral, en lugar de otras fuentes no hemo, como los cereales, que pueden contener una buena cantidad de hierro, pero pueden tener fitatos que bloquean la absorción del hierro.

El nivel de hierro de la madre afecta el del feto, particularmente, cuando tiene una deficiencia profunda de hierro. Una vez que la ferritina de una madre está por debajo de aproximadamente 13.5, o una vez que la hemoglobina de una embarazada

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

es inferior a 10, el feto comienza a recibir menos hierro.

A pesar de eso y a pesar de lo común que es la deficiencia de hierro, actualmente no se recomienda la suplementación universal con hierro. La razón es que existe la preocupación de que, si usted suplementa a personas que, de hecho, tienen suficiente hierro, existe un riesgo.

Iron Supplements Reserved for Those at Risk: Pregnancy

- Universal supplementation vs targeted populations
- US Preventive Services Task Force stated there was insufficient evidence to advocate routine iron supplementation during pregnancy
- European Food Safety Authority concluded iron supplementation during pregnancy should be reserved for **those at risk** for or with documented iron deficiency
- Need:
 - Data indicate ~2–3% of pregnant women in US experience IDA
 - ID estimated prevalence 16%
 - The estimate of nonanemic ID is likely an underestimate; may be as high as 45%

ID, iron deficiency; IDA, iron deficiency anemia.

Taylor SL, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1547S-1554S; Brannon PM, et al. *Nutrients*. 2017;9:1327; Gupta PM, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1640S-1646S; Georgieff MK, et al. *Am J Clin Nutr*. 2019;39:121-146; US Prevent. Serv. Task Force. 2015. Iron deficiency anemia in pregnant women: screening and supplementation; Fisher AL, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1567S-1576S; Judd SE, et al. *Neonatology*. 2015;97:269-274.

Diapositiva 27: Suplementos de hierro reservados para personas en riesgo: el embarazo

Quizás un mayor riesgo de diabetes gestacional. Ha habido algunas conferencias en las que las personas han estado tratando de determinar quién debería recibir realmente el hierro. Solo se debe tener en cuenta con respecto a la administración de suplementos de hierro de forma universal que el Grupo de trabajo de servicios preventivos de los EE. UU. (USPSTF) no respalda la administración de suplementos de hierro de rutina durante el embarazo.²⁴ Ahora, habiendo dicho eso, creo que la mayoría de los obstetras todavía les recetan a las mamás vitaminas con hierro.

Después del nacimiento, la pregunta es ¿de dónde obtiene el bebé el hierro? Les dije que, en realidad, lo obtiene del hierro almacenado, la carga fetal adecuada, el pinzamiento del cordón umbilical, y la pequeña, pero muy biodisponible, cantidad de hierro que hay en la leche de la madre, que ya no es suficiente después de los seis meses.^{1,6} Después de los seis meses, existe esta brecha potencial entre la

leche materna y los requerimientos dietéticos. Por cierto, esto es así para todos los metales divalentes, como el zinc y el cobre.

Human Milk vs Dietary Requirements

- After 6 mos, Mother's breastmilk is no longer sufficient as a source for iron or any divalent metal (zinc, copper)
- >6 mos, potential gap between human milk and dietary requirements—highest for iron and zinc
- Infant's iron requirements exceed intake starting at 6 months of life
 - 4–6 months of age, internal stores depleted
 - Iron requirements increase
- Additional iron support needed from infant formula, complementary foods, or iron supplements

1. Georgieff MK, et al. *Am J Clin Nutr*. 2019;39:121-146.
2. Young SE, et al. *Curr Pediatr Res*. 2013;14:229.
3. Beluska-Furman K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.
4. Swerman RS. *J Pediatr*. 2015;167:51-2.

Diapositiva 28: Leche humana frente a requisitos dietéticos

Suplementación de hierro

El nivel de hierro del bebé realmente necesita suplementos después de los 6 meses y tal vez ya a los 4 meses. Cuando miramos las recomendaciones para la ingesta diaria de hierro para un bebé, una vez más, puede basarse completamente en los alimentos.²⁵ No tiene por qué ser un suplemento de medicamentos.

De cero a 6 meses, ese 0.27 refleja la cantidad en la leche materna. Luego, en la segunda mitad del primer año, 11 miligramos por día, y de 1 a 3 años, como unos 7 miligramos por día.^{26,27} La razón por la que el número disminuye es porque la tasa de crecimiento se reduce y la tasa de desarrollo de órganos es menor.

Infant Age	RDA Recommended Intake
0–6 months	0.27 mg/day
7–12 months	11 mg/day
1–3 years old	7 mg/day

Tabla 2: Ingesta diaria recomendada de hierro para bebés

La AAP (Academia Americana de Pediatría) recomienda que los bebés sean amamantados

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

durante más de 4 meses.^{28, 29} De hecho, recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses. Sabemos que el contenido de hierro en la leche materna es bajo, por lo que la suplementación debe realizarse alrededor de los 6 meses. La AAP también recomienda una fórmula fortificada con hierro. La cantidad de hierro que debería haber en esa fórmula es, en realidad, un tema muy debatido. Esta diapositiva muestra la diferencia entre lo que se hace en Europa y en los Estados Unidos.

AAP Recommendations for Breastfed Infants

- Breastfed infants ≥ 4 mos and infants not exclusively breastfed, **AAP recommends iron-fortified formula**
 - Iron content in human milk is low
 - Be aware of potential adverse consequences of supplementation
 - Note: Guidelines are not consistent
- **AAP Committee on Nutrition recommends**
 - **Formula-fed infants** iron-fortified formula: 10–12 mg/L first 12 months of life
 - **Exclusively breastfed:** iron supplements 1 mg/kg per day beginning at 4 months

AAP, American Academy of Pediatrics.

1. USDA. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. First Print: July 2020.
2. Rivaman RE. J Pediatr. 2015;167:512.

Diapositiva 29: Recomendaciones de la AAP para los bebés amamantados

Fórmulas fortificadas con hierro

En los EE. UU., las fórmulas fortificadas con hierro tienen alrededor de 10 a 12 miligramos de hierro por litro. Aquí está la comparación [Tabla 3]. A la izquierda, vemos las recomendaciones de la AAP; a la derecha, vemos el grupo de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.²⁹ Para ser honesto, los bebés que están bien dotados de la vida fetal serán completamente suficientes en términos de hierro con una fórmula de tan solo 4 mg/l. Los Estados Unidos siguen sacando fórmulas de 10 a 12 mg/l.

Age	AAP Committee on Nutrition	ESPGHAN Committee on Nutrition
Formula-fed infants		
0 to 6 months	10–12 mg/L formula	4–8 mg/L
6 to 12 months	10–12 mg/L formula	No specific recommendation
Exclusively breastfed infants		
>4 months	1 mg/kg per d as a supplement	No recommendation

Tabla 3: Recomendación para fórmulas con contenido de hierro o suplementos de hierro para niños exclusivamente amamantados

¿Existe algún riesgo en eso? Bueno, podría haberlo, porque este tema de suplementar con hierro a personas que ya tienen suficiente... ¿podría tener consecuencias?

Cuándo suplementar con hierro

Hay un estudio del grupo de Lozoff que se realizó en Chile que demostró que los niños con suficiente hierro que fueron asignados al azar a una fórmula con alto contenido de hierro tenían un desarrollo neurológico más deficiente a los 10 años, mientras que en ese mismo estudio los niños con deficiencia de hierro que recibieron la fórmula fortificada con hierro obtuvieron los mejores resultados.³⁰ Es importante reconocer que puede haber efectos secundarios al administrar hierro a personas que ya tienen suficiente.

Timing of Fortification

- Prevention of IDA in infancy is important for brain development
- Timing of nutrient fortification emphasizes fetal loading^[1]
 - Risks to supplementing iron-sufficient children
- Potential consequence of mistimed or excessive iron
 - Long-term outcomes studies in Chile^{[2],[3]}
 - » At 10 years, n=473 assessed (56.6%) [ClinicalTrials.gov NCT01166451]
 - » Low-iron group (mean, 2.3 mg/L) compared with iron-fortified group (mean, 12.7 mg/L) scored lower on every 10-year outcome^[2]

IDA, iron deficiency anemia.

1. Georgieff MK, et al. Annu Rev Nutr. 2019;39:121-146.
2. Lozoff B, et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166:208-15.
3. Gutierrez S, et al. J Pediatr. 2019; 2019:121-124-130.e1.

Diapositiva 30: El momento de la fortificación

No hay duda de los beneficios. Hay un buen metaanálisis de Cai et al que muestra que la suplementación con hierro de los bebés alimentados exclusivamente con leche materna da

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

como resultado una mejor hematología y un mejor desarrollo cognitivo.³¹

Benefits of Iron Interventions: Infants

- Cai et al 2017 meta-analysis of four RCTs; n=511 infants
- Iron supplementation in exclusively breastfed infants
- Beneficial effects
 - Hematologic parameters
 - Cognitive development
- Significant increase in Bayley psychomotor developmental indices in later life (MD = 7.00; 95% CI; 0.99–13.01)

MD, mean difference; CI, confidence interval.

Cai C, et al. *Breastfeed Med*. 2017;12:597-603.

Hay literatura interesante que avanza, y no estoy seguro de cómo cambiará nuestra práctica todavía, pero sabemos que el hierro que no se absorbe (y recuerden que solo se absorbe, en el mejor de los casos, del 25 al 30 % del hierro que se administra) baja, por supuesto, al intestino delgado y a las bacterias del intestino delgado.³² Esas [bacterias] que aman el hierro incluyen la *E. coli* y la salmonella. La suplementación con hierro de los niños que no lo absorben podría promover un microbioma más patógeno. Aún no está claro cuánta cantidad deriva en enfermedades. El grupo de Michael Zimmerman ha estado analizándolo, y si eso se aplica al caso de los EE. UU. o no.³³ Una vez más, la USPSTF no respalda la suplementación rutinaria de hierro para todos, en otras palabras, la suplementación universal.²⁴

Potential Risks of Iron Supplements: Infants

- Altered microbiome
 - In iron-replete children (12–35 months), most iron supplements are not absorbed and could promote a more pathogenic microbiome with resulting diarrhea
- **Note:** US has not sanctioned routine iron supplementation with concern of supplementing kids who do not need it.
- Continued research needed for well-informed public policy to determine who will benefit from iron supplementation
- What amount will provide benefit or may cause adverse outcomes?

1. Brammott PM, et al. *Nutrients*. 2017;9:1327.
2. Cusack SE, Georgieff MK. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:681-2.

Diapositiva 32: Riesgos potenciales de los suplementos de hierro: bebés

Quién está en riesgo

Por otro lado, si nos fijamos en los datos de deficiencia, muchos niños en los EE. UU. no consumen los nutrientes suficientes. Cuando se observan los datos de la NHANES de 2001 y 2016, y la tabla [Diapositiva 33], se puede ver que ciertos grupos de riesgo tienen altas tasas de deficiencia de hierro de uno a dos años y de uno a tres años.³⁴ Creo que lo que eso dice es que, al menos, necesitamos hacer una prueba de detección y saber quién está en riesgo de sufrir deficiencia de hierro.

NHANES Data on Iron Deficiency

- Nutrients are not consumed sufficiently by children in US.
- Iron intake adequate per NHANES data 2001–2016 children 1–3 yrs.
 - Individual nutrients (n=5579)
 - Serum ferritin (n=2498)
 - Hemoglobin (n=3919)
- NHANES iron nutritional gap data:

Rates of ID	1–2 yrs	1–3 yrs
non-Hispanic white females	8.5%	6.9%
Hispanic children	11.6%	8.9%
non-Hispanic Black children	6.0%	4.2%

ID, iron deficiency; NHANES, The National Health and Nutrition Examination Survey

1. USDA. *Scientific Reports of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee*. First Print: July 2020.
2. Bailey A, et al. *Current Developments in Nutrition*. 2020;4(Suppl):2307.

Diapositiva 33: Datos de la NHANES sobre la deficiencia de hierro

Ya repasamos la mayor parte de esto en ese diagrama que les mostré sobre lo que determina las necesidades de hierro del bebé a los 9 meses, pero solo para repasar: la edad gestacional; si hubo una carga fetal adecuada o complicaciones del

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

embarazo que la impidieron; si el bebé recibió pinzamiento del cordón umbilical o no; o si el bebé creció rápidamente. El crecimiento rápido aumenta realmente la tasa de deficiencia de hierro, ya que aumenta el volumen de sangre, y también la duración de la lactancia materna exclusiva, especialmente, si se prolonga más allá de los 6 meses.²⁵

Older (6 mos) Infants' Iron Needs

- Gap between potential intake from HM and dietary requirement is highest for iron and zinc
- Base on growth, size, and body composition
- Older breastfed infant's needs based on
 - Gestational age
 - Complications of pregnancy (maternal iron deficiency anemia, diabetes)
 - Timing of umbilical cord clamping
 - Postnatal growth rate
 - Duration of exclusive breastfeeding

HM, human milk.

Young BE, et al. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1:247-256.

Diapositiva 34: Necesidades de hierro para bebés mayores (6 meses)

Cuando miramos cuáles son las necesidades del bebé, y, nuevamente, el hierro puede ser aportado por alimentos complementarios o por suplementos de hierro medicinal, el bebé de entre 6 y 12 meses necesita unos 11 miligramos por día, y entre los 12 y los 24 meses, alrededor de 7.^{28, 29} Quiero señalar que no todas las fuentes de alimentos son iguales en términos de biodisponibilidad. El hierro de tipo electrolito que se encuentra en los cereales para bebés es mucho menos biodisponible que el hierro que se encuentra en las carnes o cualquier tipo de hierro hemo que tiene una mayor biodisponibilidad.

Iron Needs of Toddlers

- Prevalence **15.1%** ± 1.7% in toddlers (n=615; Gupta et al 2017^[a])
- Base supplements on growth, size, and body composition
- By 6 mos, BF infant needs iron-rich CF **or** iron supplements to support increasing erythropoiesis and normal brain development
- Infants 6–12 months → RDA 11 mg Fe/day
- 12–24 months → RDA 7 mg Fe/d

a. Analyzed data from NHANES; toddlers aged 12–23 mo (NHANES 2003–2010).
BF, breast fed; CF, complimentary feeding; NHANES, The National Health and Nutrition Examination Survey; RDA, recommended dietary allowance.

Young BE, et al. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1:247-256.
Gupta PM, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1640S-1646S.

Diapositiva 35: Necesidades de hierro de los niños pequeños

Existen algunos problemas para abordar el desequilibrio del hierro. La pregunta es ¿a quién vamos a darle suplemento? Creo que los problemas se hacen realmente más difíciles debido a que no hay límites establecidos para la reposición de hierro o el exceso de hierro, particularmente, en los niños que se basen en ese hierro corporal total.^{25,35} Sin embargo, creo que es importante que haya asesoramiento nutricional.

Challenges Addressing Iron Imbalance

- Supplement use needs to be balanced, based on need by pregnant and lactating/breastfeeding women
- NHANES 2003–2006 study estimate iron intake
 - Women ≥19 y old at 25 and 14 mg Fe/d
- Challenges include no established cutoffs for iron repletion or iron excess based on TBI

NHANES, The National Health and Nutrition Examination Survey; TBI, total-body iron stores.

1. Kleinman RE. *J Pediatr*. 2015;167:51-2.
2. Gupta PM, et al. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1640S-1646S.

Diapositiva 36: Problemas para abordar el desequilibrio de hierro

Si el 14 % de los niños de entre 1 y 2 años tienen deficiencia de hierro, depende de las personas que cuidan a esos niños (los padres, pero también, obviamente, los profesionales de la salud) estar informados, y apoyar las políticas y los programas que les proporcionen el hierro que necesitan.

Ese riesgo de deficiencia de hierro no es igual a lo largo de la vida pediátrica. Específicamente, los

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

momentos en los que uno está en mayor riesgo es en el período neonatal debido a la falta de carga fetal, durante la infancia y la niñez, digamos de los 6 meses a aproximadamente los 24 meses, y luego nuevamente durante la adolescencia, particularmente, las niñas, una vez que han comenzado con la menstruación.³⁶

Nutritional Counseling

- Importance of nutritional counseling
 - 14% of children aged 1 to 2 years are iron deficient
- All women and toddlers would benefit from programs and policies that support adequate nutrition
- Risk of ID is not equal throughout the pediatric lifespan
- Pediatricians need to be aware that the newborn, toddler, and adolescent are at highest risk and should be aware of factors that increase those risks

ID, Iron deficiency

1. CDC. NCCDPHP. Poor Nutrition. Last reviewed Aug 2020.
2. Schwesenberg SJ, et al. *Pediatrics*. 2018;141:e2017374.
3. Baker RD, et al. *Pediatrics*. 2010;126:1040-50.

Diapositiva 37: Asesoramiento nutricional

Espero haberlos convencido de que el hierro es fundamental para el desarrollo neurológico temprano, y que se ha informado un desarrollo motriz deficiente tanto en recién nacidos con deficiencia de hierro fetal como en bebés y niños pequeños con deficiencia de hierro posnatal, y que todos ellos representan probablemente un espectro conectado. El cerebro es particularmente susceptible a la deficiencia de hierro debido a su alto índice de consumo de oxígeno y a todos los procesos que están teniendo lugar y que dependen del hierro. La detección temprana es importante, es decir, antes de que se produzca la anemia, a fin de brindar la mejor prevención.

Actualmente, la AAP recomienda fórmulas fortificadas con hierro para los bebés alimentados con fórmula, pero, por supuesto, la AAP y nosotros recomendamos la lactancia materna como la forma en que los bebés deben ser alimentados.^{3, 36} Más aún, debemos ser conscientes de cuál fue la dotación del niño, si se le hizo un pinzamiento del cordón y luego los suplementos que debería

comenzar según la AAP aproximadamente a los 4 meses de edad.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Nota del editor: esta es una transcripción de las preguntas del público, junto con las respuestas del presentador, provenientes del audio transmitido por internet el 15 de diciembre de 2020.

¿Existe alguna correlación entre los niveles de plomo en la sangre y los niveles de hierro en niños con retraso cognitivo?

Georgieff: Esa es una gran pregunta. Gracias por hacerla. Resulta que la deficiencia de hierro aumenta la carga de plomo, si hay plomo que absorber del medio ambiente. La razón de esto es que utilizan el mismo transportador desde el intestino hasta el cuerpo y desde el cuerpo hasta el cerebro. Hay un transportador que absorbe hierro en el intestino llamado divalente, por lo que es 2 positivo: transportador de metal divalente. No le importa si es hierro, zinc o plomo. Cuando se sufre una deficiencia de hierro, se regula al alza, porque se quiere captar todo el hierro que haya en la dieta. Sin embargo, si no hay hierro, se tomará cualquier metal divalente, y eso incluye el plomo. La toxicidad por plomo es peor en la deficiencia de hierro.

¿Qué pruebas debemos utilizar en bebés mayores de seis meses?

Creo que seguirá usando la hemoglobina. Eso es lo que recomienda la AAP.^{3, 36} Lo que estamos tratando de hacer en el campo es agregar una segunda prueba. Si hubiera una, sugeriría la ferritina sérica. Nada da una ferritina sérica baja que no sea la deficiencia de hierro. Refleja las reservas bajas de hierro y le indica si está al borde de que los órganos se vuelvan deficientes, incluido el cerebro. Pero no hay ninguna consecuencia fisiológica de tener una ferritina baja. Sin embargo, no hay nada que dé una ferritina baja, aparte de la deficiencia de hierro.

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

La razón por la que no se usa más es: uno, que requiere un poco de sangre, y dos, es un reactivo de fase aguda, lo que significa que aumenta cuando uno está infectado (y qué bebé o niño pequeño no lo está). Por lo tanto, es posible que se engañe con una ferritina normal, aunque el bebé tenga deficiencia de hierro o tenga reservas bajas, porque se eleva falsamente. Ese es el riesgo.

Recientemente, la OMS ha publicado un boletín que dice que deberíamos usar la ferritina, además de la hemoglobina, para diagnosticar la deficiencia de hierro no anémica.³⁷

¿El hierro de un suplemento se considera hemo o no hemo?

El hierro de los suplementos medicinales, como el sulfato o el citrato de hierro, son de hierro no hemo.

Para los lactantes en cuidados intensivos neonatales, ¿se recomienda la evaluación de rutina de la ferritina como marcador secundario del nivel de hierro?

Sí. Absolutamente. Hacemos eso en mi UCIN. Comenzamos aproximadamente a las 2 semanas de edad, porque, en general, es en ese momento en que sus hemoglobinas están disminuyendo. En la UCIN, cuando los bebés están enfermos, les extraemos una muestra de sangre para análisis. Esa extracción induce una disminución del hierro total en el cuerpo, porque usted está extrayendo hemoglobina. Cada gramo de hemoglobina que extrae, son 3.5 miligramos de hierro allí mismo.

Por lo general, hacemos una extracción y luego una transfusión, lo que significa que siempre vamos al negativo, y luego hacemos una transfusión de vuelta si decidimos transfundir. Se tolera una hemoglobina bastante baja. Hemos estado controlando la ferritina a partir de las 2 semanas de edad. Cuando vemos que las ferritinas disminuyen, aumentamos la dosis de hierro entre 1 y 2 mg/k, y repetimos la prueba aproximadamente 2 semanas

después. Luego, los seguimos controlando cada dos semanas.

Para un bebé prematuro tardío amamantado que tuvo el pinzamiento tardío del cordón umbilical, ¿recomendaría la administración de suplementos de hierro de rutina?

Sí. Absolutamente. Hay un gran estudio en Suecia de Magnus Domellöf para analizar eso.³⁸ Creo que el primer autor es Berglund. Ese fue un gran estudio. En Suecia, todo está muy controlado, y tienen un registro nacional, etcétera. El pinzamiento tardío del cordón umbilical es de rutina. La lactancia materna es absolutamente una rutina. Eligieron bebés que tenían entre 34 y 37 semanas; de hecho, eligieron bebés que pesaron entre 2000 y 2500 gramos al nacer. Eran prematuros tardíos (34 o 37 semanas), o bien eran bebés a término que tenían restricción del crecimiento intrauterino.

Asignaron aleatoriamente a esos niños para que no recibieran ningún suplemento de hierro, así como 0 mg/kg al día de hierro, 1 mg/kg al día o 2 mg/kg al día. Luego, observaron su nivel de hierro a los 6 meses de edad, y su neurodesarrollo a los 3 años y a los 7 años de edad. Lo que descubrieron fue una tasa de deficiencia de hierro tres o cuatro veces mayor en el grupo que recibió 0 mg en comparación con 1 mg o 2 mg. Los niños que recibieron 2 mg/kg tuvieron menos anemia por deficiencia de hierro y menos deficiencia de hierro no anémica que los niños que recibieron 1 mg/kg. Eso ocurrió a los 6 meses de edad.³⁸

Lo más alarmante fue que, a los 3 años, ese grupo que había obtenido 0, tenía más anomalías en la lista de verificación de la infancia de Achenbach, especialmente, en las áreas de atención y enfoque y otras cosas que esperaríamos exactamente de la deficiencia de hierro. Luego, observaron a esos mismos niños a los 7 años, y esos problemas de conducta persistían.

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

Como mencioné en la charla, les dice cuán importantes pueden ser esas últimas 6 semanas para acumular su complemento completo de hierro al nacer.

Desde una perspectiva evolutiva, ¿por qué supone que la leche materna es tan baja en hierro?

Esa es una gran pregunta. Yo no diseñé el sistema, así que obviamente esto es solo teleología, pero sospecho que se debe a que los bebés son criaturitas inmunodeprimidas. No son muy buenos para combatir infecciones. Las bacterias, y también los protozoos, como la malaria, aman el hierro. Por ejemplo, con la malaria, un glóbulo rojo con suficiente hierro replicará la malaria mucho más rápido que un glóbulo rojo con deficiencia de hierro. En cierto sentido, la deficiencia de hierro protege contra la malaria.

Entonces, ese bebé que está inmunodeprimido, o relativamente inmunocomprometido, y es probable que contraiga enfermedades diarreicas o infecciosas, ¿por qué le daría una gran cantidad de un nutriente, hierro en este caso, que alimentase a esas bacterias patógenas? Tal vez sería mejor, evolutivamente hablando, suplementar al feto de forma prenatal con suficiente hierro para las reservas, monitorear la ferritina, hacer el pinzamiento tardío del cordón y dejar que el bebé crezca a la velocidad moderada con la que crece un bebé amamantado y, entonces, realmente no se necesita una gran cantidad de hierro en la dieta en sí.

Entonces, también se ha desarrollado... o los seres humanos han desarrollado una forma de proteger el hierro del intestino, y eso ocurre con la lactoferrina como portadora. Todo el sistema está diseñado básicamente para asegurarse de que las bacterias, con las que los bebés se colonizan, no sean patógenas.

Ferritina adecuada frente a hematocrito bajo, ¿qué valor se debe tratar?

Buena pregunta. Siempre se debe tratar un hematocrito bajo, si se debe a una deficiencia de hierro. Esa es la etapa final del proceso de deficiencia de hierro. Actualmente, excepto en la UCIN, no existen recomendaciones para tratar los niveles bajos de ferritina. Dicho esto, creo que el campo de trabajo se moverá de esa manera, particularmente, si la ferritina está bajando. Si la ferritina está bajando, piense en la ferritina básicamente como dinero en el banco. Si tiene que gastar todo el dinero de su cuenta bancaria, está viviendo con un riesgo muy alto, y ese riesgo está impulsado, obviamente, por el crecimiento en los niños.

Creo que vamos a llegar a un punto en el que, si vemos ferritinas bajas, vamos a... En primer lugar, ya se puede aconsejar a los padres que hagan que sus hijos coman más alimentos con hierro biodisponible, ya sean alimentos con más hierro o alimentos que tengan más biodisponibilidad de hierro. Si eso no resuelve el problema, creo que vamos a tratar a esos niños con 1 a 2 mg/kg/día de hierro suplementario.

Por favor, comente sobre las recomendaciones de hierro para el bebé prematuro, es decir, el momento de iniciación, la dosis y lo que se considera excesivo.

Genial. Excelente. El comienzo sería a las 2 semanas de edad por un par de razones. En primer lugar, sus necesidades de hierro realmente aumentan cuando está en su fase de crecimiento. Muchos prematuros no crecen en las primeras 2 semanas de todos modos. En segundo lugar, se espera que maduren un par de sistemas antioxidantes. El hierro es un potente estresante oxidante, por lo que hay que asegurarse de que sus sistemas antioxidantes, como la vitamina C y E, y otros, estén desarrollados. Eso ocurre, aproximadamente, a las dos semanas

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

de edad, según uno de los estudios realizados en Europa.

Cuando empezamos con el hierro, utilizamos lo que recomienda la AAP, que es de 2 a 4 mg/kg/día. En función de lo que haga la ferritina, subimos o bajamos esa cifra. Si parece que el bebé está acumulando ferritina con demasiada rapidez, lo que significa que la ferritina está subiendo (por lo que está en un equilibrio de hierro muy, muy positivo), reduciremos el hierro en 1 mg/kg por día. Si la ferritina está bajando y, especialmente, si ha bajado por debajo de 100, entonces aumentaremos la suplementación de hierro en 1 mg/kg/día.

Los bebés que reciben eritropoyetina, en lugar de transfusiones de glóbulos rojos, deben recibir 6 mg/kg/día.

¿Sería mejor dar suplementos de hierro cada dos días en lugar de diariamente, debido a la hepcidina sérica?

Es una pregunta interesante. Eso no se hace de forma rutinaria, pero se ha propuesto, y parece que es perfectamente efectivo hacerlo.

¿Qué marcadores deben utilizarse para evaluar las reservas de hierro del cerebro?

Ah, todavía no hay ninguno. Ese es el enigma. Si divide el cuerpo en realidad en tres compartimentos de donde está el hierro, está el

compartimento de los glóbulos rojos. Es, con mucho, el más grande. Casi el 60 % del hierro en el recién nacido se encuentra en los glóbulos rojos, alrededor del 55 %. Eso se puede medir. Es la hemoglobina. Si se sabe que hay 3.5 miligramos de hierro por gramo de hemoglobina, y se sabe cuántos gramos de hemoglobina tiene el bebé según la concentración de hemoglobina, se puede calcular esa cifra.

El segundo gran compartimento es el de almacenamiento, y está indexado por la ferritina. Podemos convertirlo. Tenemos nomogramas para convertir eso en la cantidad de hierro. Eso representa el 88 % del hierro total del cuerpo de un recién nacido. Pero es ese último 12%, que incluye el hierro cerebral que es la parte funcional. Esa es la parte de la que se obtiene la sintomatología y los problemas de neurodesarrollo, y no tenemos un biomarcador para ello.

Lo mejor que podemos hacer es saber cuándo el cerebro está en riesgo basándonos en los otros marcadores. Sabemos que el cerebro está en riesgo *antes* de que la hemoglobina baje, y el cerebro no está en riesgo mientras se tenga una ferritina normal. Eso es lo más preciso que podemos ser, y, de hecho, hay algunos grandes estudios en este momento que intentan encontrar nuevos biomarcadores para nosotros.

ABREVIATURAS

AAP	American Academy of Pediatrics	IUGR	restricción del crecimiento intrauterino
ATP	trifosfato de adenosina	LBW	bajo peso al nacer
Hb	hemoglobina	MCV	volumen corpuscular medio
ID	deficiencia de hierro	NAHNES	Encuesta de Salud Nacional y Examen de Nutrición
IDA	anemia por deficiencia de hierro	USPSTF	Grupo de trabajo de servicios preventivos de los EE. UU.
IV	intravenoso		

REFERENCIAS

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

1. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, Salem N, Harkness L, Ayad W, Szaro J, Zhang K, Siriwardhana N. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 27 de noviembre de 2019;11(12):2891. doi:10.3390/nu11122891.
2. Cusick SE, Georgieff MK. Nutrient supplementation and neurodevelopment: timing is the key. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(5):481-2. doi:10.1001/archpediatrics
3. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; Comité de Nutrición de la AAP. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20173716.
4. Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Supl. 6):1694S-1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075
5. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days". *J Pediatr*. 2016;175:16-21. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.013.
6. Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:121-146. doi:10.1146/annurev-nutr-082018-124213
7. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1310-1321. doi:10.1111/apa.14287
8. Georgieff M, Innis S. Controversial Nutrients That Potentially Affect Preterm Neurodevelopment: Essential Fatty Acids and Iron. *Pediatr Res*. 2005;57:99-103. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000160542.69840.0F>
9. Siddappa AM, Georgieff MK, Wewerka S, et al. Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Res*. 2004;55(6):1034-41. doi: 10.1203/01.pdr.0000127021.38207.62.
10. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr*. 2002;140(2):165-70. doi: 10.1067/mpd.2002.120688.
11. Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E y Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol*. 2005;46(2):141-53. doi: 10.1002/dev.20049
12. Lozoff B, Kaciroti N y Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1412-21. doi:10.1093/ajcn/84.6.1412.
13. Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006;64(5 Pt 2):S34-43; debate S72-91. doi: 10.1301/nr.2006.may.s34-s43.
14. Clark KM, Li M, Zhu B, et al. Breastfeeding, Mixed, or Formula Feeding at 9 Months of Age and the Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Two Cohorts of Infants in China. *J Pediatr*. 2017;181:56-61. doi: 10.1016/j.jpeds.
15. Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):639S-645S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.639S
16. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr*. 2005;135:267-72.

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

17. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr.* 2005;135:850-5.
18. Santos DCC, Angulo-Barroso RM, Li M, et al. Timing, duration, and severity of iron deficiency in early development and motor outcomes at 9 months. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(3):332-341. doi: 10.1038/s41430-017-0015-8.
19. Zhang YL, Zheng SS, Zhu LY, et al. [Impact of iron deficiency in early life stages on children's motor development: a longitudinal follow-up]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019;2;57(3):194-199. doi chino: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.007.
20. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Supl. 6):1567S-1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
21. Combs GF Jr, Trumbo PR, McKinley MC, et al. Biomarkers in nutrition: new frontiers in research and application. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1278(1):1-10. doi: 10.1111/nyas.12069.
22. Auerbach M, James SE, Nicoletti M, et al. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant Iron-Deficient Gravidas. *Am J Med.* 2017;130(12):1402-1407. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.025.
23. Auerbach M. Commentary: Iron deficiency of pregnancy—a new approach involving intravenous iron. *Reprod Health.* 2018;15(Supl. 1):96. doi: 10.1186/s12978-018-0536-1.
24. US Prevent. Serv. Task Force. 2015 Iron deficiency anemia in pregnant women: screening and supplementation. US Prevent. Serv. Task Force <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/iron-deficiency-anemia-in-pregnant-women-screening-and-supplementation>
25. Young BE, Krebs NF. Complementary Feeding: Critical Considerations to Optimize Growth, Nutrition, and Feeding Behavior. *Curr Pediatr Rep.* 2013;1(4):247-256. doi:10.1007/s40124-013-0030-8
26. NIH Office of Dietary Supplements. Iron: Fact Sheet for Health Professionals. Actualizado: 28 de febrero de 2020. Disponible en <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>
27. Lessen R, Kavanagh K. Position of the academy of nutrition and dietetics: promoting and supporting breastfeeding. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(3):444-9. doi: 10.1016/j.jand.2014.12.014.
28. USDA. Informe científico del Comité Asesor de Guías Alimentarias 2020. Primera impresión: Julio de 2020. Disponible en <https://www.dietaryguidelines.gov>.
29. Kleinman RE. Introduction: Recommended Iron Levels for Nutritional Formulas for Infants. *J Pediatr.* 2015;167(4 Supl.):S1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.012
30. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, et al. Iron-fortified vs. low-iron formula: developmental outcome at 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166:208–15.
31. Cai C, Granger M, Eck P, et al. Effect of Daily Iron Supplementation in Healthy Exclusively Breastfed Infants: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Breastfeed Med.* 2017;12(10):597-603. doi: 10.1089/bfm.2017.0003.
32. Brannon PM, Taylor CL. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients.* 2017;9(12):1327. doi: 10.3390/nu9121327
33. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Supl. 6):1688S-1693S. doi: 10.3945/ajcn.117.156067

Nutrición en los primeros 1,000 días: Hierro

34. Bailey A, Fulgoni V, Patterson A, et al. Examining Nutrient Adequacy, Iron Deficiency, and Anemia in US Children 1–3 Years of Age Using Data From NHANES 2001–2016. *Current Developments in Nutrition*. 2020;4(Supl. 2):507. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa046_007
35. Gupta PM, Hamner HC, Suchdev PS, et al. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Supl. 6):1640S-1646S. doi: 10.3945/ajcn.117.155978
36. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50. doi: 10.1542/peds.2010-2576.
37. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50. doi: 10.1542/peds.2010-2576.
38. Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, Hernell O, Domellöf M. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics*. 2013;131(1):47-55. doi: 10.1542/peds.2012-0989