

EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL

Ernesto Pollitt, Ph.D.

Profesor de Desarrollo Humano

Departamento de Pediatría Escuela
de Medicina y Programa de Nutrición
Internacional Universidad de California
Davis, California 95616

El propósito de este trabajo es el de presentar un análisis comparativo de los resultados de seis investigaciones en las cuales ha participado el autor sobre la relación entre la deficiencia de hierro y el funcionamiento intelectual. Las investigaciones fueron realizadas en Egipto, Estados Unidos, Guatemala, Indonesia y Tailandia entre niños de edad pre-escolar.

La deficiencia de hierro con anemia está entre las dos deficiencias nutricionales más prevalentes en el mundo y es de esperar que su prevalencia sea alta en el Perú, particularmente entre los infantes y niños y entre las madres gestantes y lactantes. Una de las causas importantes es el limitado consumo de alimentos ricos en hierro hemínico que generalmente son muy costosos para los grupos más pobres de la sociedad.

El análisis comparativo muestra que los resultados son consistentes a través de los seis estudios y que la deficiencia de hierro con anemia afecta el rendimiento en las pruebas de procesos cognoscitivos específicos y en las pruebas de rendimiento escolar. Los resultados también muestran que dichos efectos son reversibles con el tratamiento apropiado. A su vez, el análisis muestra que no hay evidencia suficiente para inferir que la deficiencia de hierro sin anemia afecta el cociente intelectual.

The purpose of this paper is to present a comparative analysis of the results of six researches in which the author has participated, about the relation between iron deficiency and intellectual performance. The researches were carried out in Egypt, U.S.A., Guatemala, Indonesia and Thailand, with pre-school and school children.

Iron deficiency with anemia are among the two nutritional deficiencies of major prevalence in the world and it must be expected that the same goes for Peru. One of the causes of the low consuming of food rich in iron is that these are too expensive for groups of low socioeconomic level.

The comparative analysis shows consistent results in the six studies and that iron deficiency affects achievement in cognitive processes tests and academic tests. Results also show that the effects are reversible when appropriate treatment is given. At the same time, the analysis shows that there is not enough evidence to infer that iron deficiency without anemia affects the intellectual quotient.

El propósito de este trabajo es el de presentar un análisis comparativo de los resultados de seis investigaciones en las cuales he participado en los últimos diez años sobre la relación entre la deficiencia de hierro y el funcionamiento intelectual. Este análisis está basado en la premisa que, en la presencia de estudios metodológicamente aceptables, el grado de concordancia que puede haber entre los resultados de éstos determina en parte la validez de las conclusiones a las que se puede llegar. El objetivo principal de este trabajo es el decidir si la deficiencia de hierro y anemia afectan el funcionamiento cerebral.

El trabajo está dividido en tres secciones. La primera se refiere a la prevalencia de la anemia ferropiva y a algunos aspectos conceptuales y metodológicos que deben ser tomados en consideración dentro del contexto de estudios sobre los efectos de la deficiencia del hierro en el funcionamiento intelectual. La segunda sección se refiere al análisis comparativo y la última discute los datos obtenidos en relación a cuatro criterios de validez.

Prevalencia

Generalmente se piensa que la anemia ferropiva es la primera o segunda deficiencia nutricional más prevalente en los países en vías de desarrollo. Su prevalencia solo podría estar después de la desnutrición proteicocalórica (Florentino y Guirriec, 1984). Es difícil, sin embargo, dar cifras específicas sobre prevalencia debido a la ausencia de estudios epidemiológicos con mediciones precisas. Pese a ello el Sub-Comité de Nutrición de las Naciones Unidas (ACC/SCN, 1990) ha estimado que 1.3 billones de personas en el mundo tienen algún grado de anemia ferropiva. La Tabla 1 presenta datos para las anemias en general de acuerdo a diferentes regiones (DeMaeyer, 1989). Es necesario aclarar que estos datos no son específicos para la anemia ferropiva ya que ellos también incluyen casos de anemia por deficiencia de folatos y/o de vitamina B-12 o por razones genéticas. Sin embargo, estos datos son una aproximación aceptable ya que la anemia ferropiva es la que determina las tendencias centrales en los estimados de prevalencia a través del mundo.

Tabla 1

Prevalencia (estimada de Anemia¹ por región geográfica, edad y sexo
alrededor de 1980². (Datos en millones)

	Niños		Hombre		Mujeres			
	<u>0-4 years</u>		<u>5-12 years</u>		<u>15-49 years</u>		<u>15-49 years</u>	
	%	Número	%	Número	%	Número	Gestantes % Número	Todo % Número
Africa	56	48.0	49	47.3	20	23.4	63 11.3	44 46.8
América Latina	26	13.7	26	18.1	13	12.8	30 3.0	17 14.7
Asia (Este ³)	20	3.2	22	5.6	11	6.1	20 0.5	18 8.4
Asia (Sur)	56	118.7	50	139.2	32	123.6	65 27.1	58 191.0
Países en desarrollo ⁴	51	183.2	46	208.3	26	162.2	59 41.9	47 255.7

1. La anemia está definida por una concentración de Hb por debajo de los valores de referencia por edad, sexo y estado fisiológico (embarazo). Las regiones han sido establecidas de acuerdo a los criterios de las Naciones Unidas. Los valores de prevalencia son estimados de acuerdo a varios estudios epidemiológicos.
2. DeMaeyer y Adiels-Tegman, 1985.
3. China esta excluida.
4. China está excluida.

No tengo datos epidemiológicos sobre la prevalencia de la anemia ferropriva en el Perú. Aun así, al considerar los factores de causalidad podemos inferir que en el momento actual, dada la situación económica del país, ésta deben ser sumamente alta en los grupos de mayor riesgo, particularmente en los niños (Para un análisis de la situación de los niños en el Perú ver Barrenechea Lercari, 1988). Los factores dietéticos son los determinantes más importantes de la anemia ferropriva incluyendo tanto el consumo de alimentos pobres en hierro con baja biodisponibilidad. En alimentos ricos en hierro hemínico como la carne la absorción del hierro puede llegar hasta el 20% o 30%, mientras que en otros alimentos con hierro no-hemínico como en los vegetales la absorción generalmente no pasa del cinco por ciento (Amat y Leon y Curonisy [1981] dan una visión global de la alimentación en el Perú basada en una encuesta nacional de consumo de alimentos).

Además de los factores dietéticos otro de los factores causales importantes es el de las enfermedades parasíticas intestinales particularmente la uncinaria. Además de competir con el organismo por los nutrimentos el parásito ocasiona la pérdida de sangre en las heces (Stephenson, 1987). A esto se debe agregar que el aumento de las necesidades de hierro (por ejemplo, por crecimiento) así como la disminución en la absorción pueden contribuir a un balance negativo que conduce a la anemia (International Nutritional Anemia Consultative Group, 1979; Stekel, 1984; Yépez y Estévez, 1987).

Definición

Antes de entrar al tema central es necesario hacer una diferenciación entre lo que se entiende por deficiencia de hierro y por anemia ferropriva. La deficiencia de hierro es un estado en el que la disponibilidad de hierro en el organismo es insuficiente para mantener saturadas las reservas de hierro. Ello no implica ni el grado de privación férrica ni la presencia de anemia. La anemia ferropriva se refiere a un estado hematológico resultante de una deficiencia de hierro; ella implica que la disponibilidad de hierro no sólo es insuficiente para mantener las reservas de hierro sino que, además, no puede mantener la síntesis de hemoglobina (Hb). En consecuencia, es posible tener una deficiencia de hierro sin estar anémico, mientras que no es posible tener una anemia ferropriva sin tener una deficiencia de hierro (International Nutritional Anemia Consultative Group, 1979)

La anemia ferropriva es el punto final de un proceso deficitario que en la generalidad de los casos comienza con la disminución de las reservas de hierro. Este estado inicial se refleja en la disminución de los niveles de ferritina en el organismo. Una vez que las reservas están agotadas comienza un segundo estado caracterizado por la disminución en la transferencia de hierro a través del organismo. En este estado la transferrina que es la proteína que transporta

el hierro no llega a un estado de saturación completa. En este segundo nivel ya hay una serie de compuestos celulares en diferentes partes del organismo (por ejemplo, el cerebro) que son afectados por la disminución en la disponibilidad de hierro. El último estado está caracterizado por la disminución en la velocidad de síntesis de la Hb, lo cual determina una reducción en el número, tamaño y color de los glóbulos rojos (Fairbanks, Fahey y Beutler, 1971).

De acuerdo a lo descrito se puede deducir que si bien la Hb y el hematocrito son los indicadores generalmente utilizados para definir la anemia ferropriva, éstos no nos dan información sobre cambios sutiles que pueden haber ocurrido en el metabolismo del hierro en el organismo.

Hace mas de una década las investigaciones sobre la relación entre el estado férrico del organismo y el funcionamiento intelectual estaban concentradas en el impacto de la anemia ferropriva (ver revisión bibliográfica en Pollitt y Leibel, 1976). Anteriormente se pensaba que los cambios en el comportamiento que se observaban en el sujeto anémico se debían a los trastornos producidos en el proceso de oxigenación del organismo debido a la reducción de Hb. La importancia atribuida a esta explicación se debía en gran medida a la falta de conocimientos que existía sobre el metabolismo férrico y sobre la distribución del hierro dentro del organismo. Recientemente los estudios se han extendido y han puesto énfasis, por un lado, a los efectos de la deficiencia de hierro sin anemia y han considerado, por otro lado, los mecanismos alternativos mediante los cuales la deficiencia de hierro con o sin anemia puede afectar el comportamiento humano. Hoy se sabe que antes que se produzcan cambios hematológicos la deficiencia férrica puede afectar, por ejemplo, neurotransmisores críticos para el funcionamiento cerebral. Esto ha llevado a una serie de proposiciones muy específicas sobre los mecanismos que pueden estar envueltos en la relación entre el hierro y el funcionamiento intelectual (Leibel, Greenfield y Pollitt, 1979; Yehuda y Youdim, 1988). Este tema es cubierto con mas detalle dentro de este trabajo en la sección de Discusión.

Metodología y conceptualización

Los afrontes conceptuales, diseños de investigación y métodos utilizados en los estudios sobre los efectos de la deficiencia y suplementación férrica en el funcionamiento cognoscitivo han pasado por cambios dramáticos en la última década. Los estudios de observación/correlación han sido substituídos por estudios experimentales que incluyen la asignación aleatoria de los sujetos a grupos que reciben hierro o placebo. Así mismo, conforme se ha ido esclareciendo el metabolismo y la kinética del hierro, ha habido un incremento importante en el número de indicadores que se pueden utilizar para definir el estado férrico del organismo (Cook, Finch y Smith, 1976).

Estos cambios, sin embargo, no han sido suficientes para superar todos los problemas metodológicos y conceptuales referentes al estudio de la relación entre el hierro y el funcionamiento cerebral (Beaton, Corey y Steele, 1989). En los párrafos siguientes se alude a algunos de estos problemas que, en mi opinión son particularmente importantes en esta área de investigación.

El riesgo de heterogeneidad en la muestra es particularmente alto en aquellos estudios en los que la definición del estado férrico de los sujetos está basado exclusivamente en un solo indicador (por ejemplo, ferritina sérica). Sin embargo, la utilización de indicadores múltiples si bien disminuye las probabilidades de error no necesariamente resuelve el problema de manera definitiva. Los indicadores actualmente existentes (por ejemplo, ferritina sérica [FS], transferina de saturación [TS], y protoporfirina eritrocitaria libre [PEL]) para la definición del estado férrico del organismo reflejan cambios en distintos estadios del proceso que se inicia con la pérdida de reservas de hierro y que va hasta cambios hematológicos muy específicos (Dallman y Reeves, 1984; Cook, Finch y Smith, 1976). En realidad, no existe un solo indicador que monitoree el espectro de todos los posibles estados férricos por el cual puede pasar el organismo. Además, otros factores aparte del estado férrico puede afectar dichos indicadores llevando a inferencias falsas. Por ejemplo, infecciones y procesos inflamatorios pueden afectar los valores de algunos de los indicadores en cuestión en la presencia o ausencia de una deficiencia férrica (Dallman 1982; Dallman y Reeves, 1984).

A su vez, existen otros problemas conceptuales y metodológicos relacionados con la utilización de indicadores de estado férrico. Un problema es la determinación de los puntos-de-corte para discriminar entre sujetos deficientes de sujetos no- deficientes en poblaciones con distintos niveles de prevalencia de deficiencia de hierro (Dallman y Reeves, 1984). Esto se debe, en gran parte, a la variabilidad biológica normal en las poblaciones; ello implica que lo que es un nivel normal para un individuo puede ser anormal para otro. Por ejemplo, un nivel de Hb de 12 g/dL puede ser normal para una mujer adolescente de tal forma que el nivel de Hb se mantenga constante pese a que aumente su ingesta de hierro diario. Sin embargo, ese mismo nivel puede ser anormal para otra mujer de la misma edad y peso; en este otro caso la administración de hierro resultaría en una elevación del nivel de Hb por encima de 12 g/dL. Este problema en el punto de corte se agudiza en los estudios de infantes y niños ya que durante el proceso de crecimiento los requerimientos de hierro van variando. Ello determina que lo que podía ser normal a una edad puede no serlo un año mas tarde.

Los problemas metodológicos discutidos anteriormente son un prólogo a la información que se presenta a continuación. Estos problemas han afectado de una manera u otra a los seis estudios que se analizan posteriormente. Algunos, pero no todos, han logrado enfrentarse con éxito a dichos problemas.

En lo posible se especificarán las limitaciones de los datos, particularmente en la discusión, para así poder llegar a inferencias sólidas.

Análisis comparativo

Las seis investigaciones experimentales o cuasi-experimentales sobre los efectos funcionales de la deficiencia férrica fueron llevadas a cabo en Egipto, Estados Unidos, Guatemala, Indonesia (N=2) y Tailandia. Cuatro de estas investigaciones se centralizaron exclusivamente en el funcionamiento intelectual de los sujetos estudiados; las otras (una en Egipto y la otra en Pangalengan, Indonesia) incluyeron otros aspectos funcionales tales como rendimiento físico e inmunocompetencia. Los resultados de todas estas investigaciones han sido ya publicados en la literatura científica; sin embargo, hasta hoy no se había publicado un análisis comparativo de todos los estudios citados.

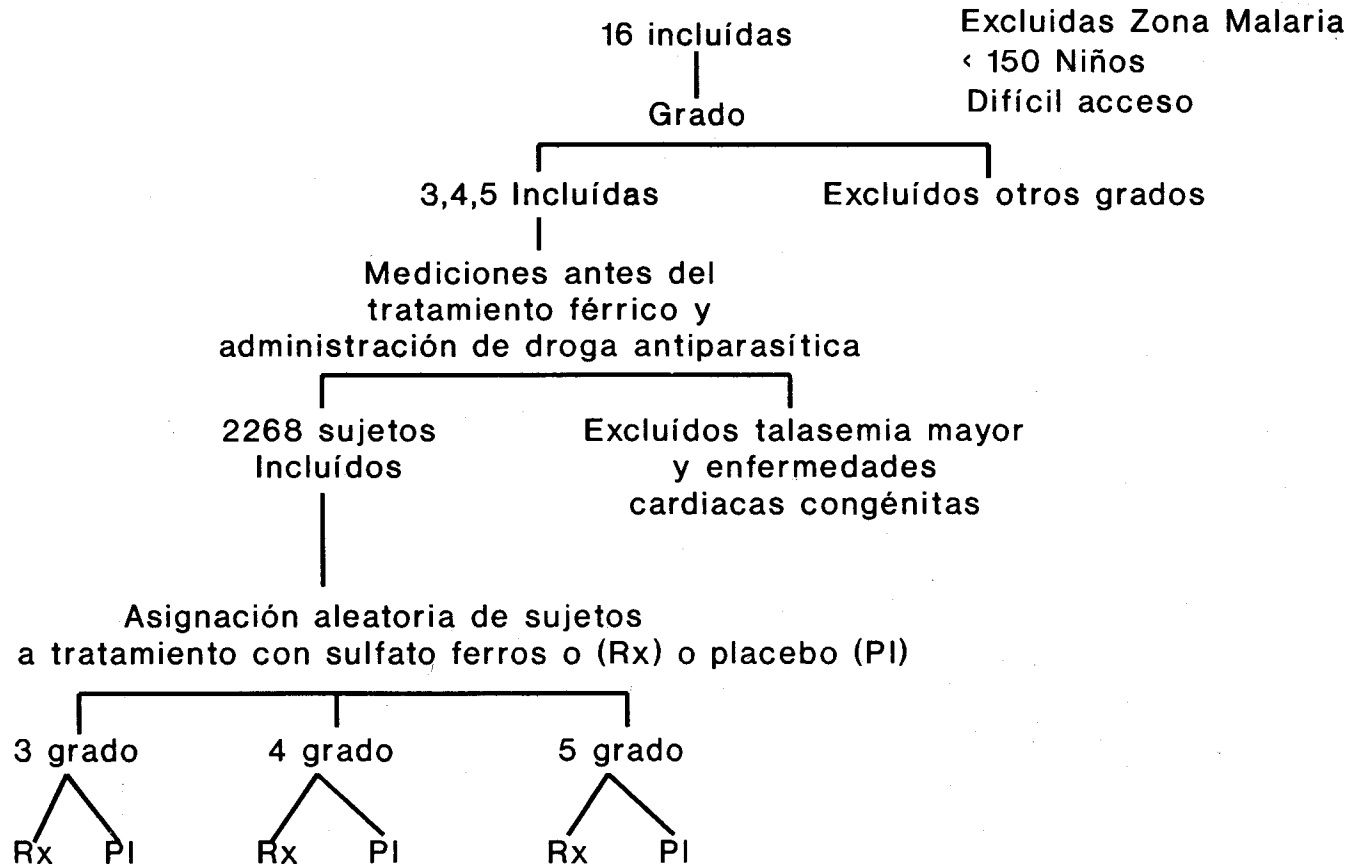
Se debe destacar que los estudios incluidos en este análisis han considerado exclusivamente niños de 3 a 12 años. Estos grupos etarios, de acuerdo a los datos actualmente existentes sobre el crecimiento cerebral, ya han pasado por el período crítico de crecimiento cerebral y por lo tanto no tienen el mismo grado de riesgo funcional que niños menores a los 2 años (Greenough, 1987; Dobbing y Smart, 1973). Sin embargo, parto de la premisa teórica que dados los cambios neuroquímicos asociados a la deficiencia férrica el tipo de efecto que ésta puede producir es independiente de la edad. Este planteamiento, sin embargo, no puede ser generalizado a los efectos en el desarrollo a largo plazo. Es teóricamente coherente pensar que los efectos asociados a la deficiencia férrica durante los períodos críticos de crecimiento cerebral puedan tener efectos a más largo plazo que aquellos efectos producidos después de los primeros dos años de edad (Ver Lozoff, 1989; Walter, 1989).

Diseños experimentales:

Todos los estudios utilizaron diseños experimentales o cuasi-experimentales. En Egipto (Pollitt, Soemantri, Yunis y Scrimshaw, 1985), Kalibawang, Indonesia (Soemantri, Pollitt y Kim, 1985; Pollitt, Kim y Soemantri, 1986), Pangalengan, Indonesia (Soewondo, Hussaini y Pollitt, 1989) y Tailandia (Pollitt, Hathirat, Kotchabhakdi, Missell y Valyasevi, 1989; Hathirat, Valyasevi, Kotchabhakdi, Rojroongwasinkul y Pollitt, 1992) los diseños fueron doble-ciego con asignación aleatoria de los sujetos a grupos que recibieron hierro o placebo. En Guatemala (Pollitt, Viteri, Saco-Pollitt y Leibel, 1982; Pollitt, Saco-Pollitt, Leibel y Viteri, 1986) el placebo fue restringido a aquellos niños que tenían una Hb > 10.5 g/dl; todos los niños con Hb < 10.5 recibieron hierro. En Cambridge (Pollitt, Greenfield & Leibel, 1983) se administró hierro a todos los niños que fueron clasificados como deficitarios así como a aquellos que tenían saturadas sus reservas de hierro. En todos los casos las evaluaciones psicológicas se hicieron antes y después del tratamiento.

Figura 1

Diseño del Estudio en Chon Buri, Tailandia



El estudio en Tailandia merece distinguirse del resto por su limpieza en el diseño y su dimensión epidemiológica (ver Figura 1). La intención era llevar a cabo un estudio experimental puro para poder llegar a inferencias concluyentes que pudieran ser de uso en la política nutricional del país. El estudio incluyó a todos los niños del tercer a quinto año de educación primaria en 16 escuelas distribuidas en 5 *unphurs* o sectores geográficos de la provincia. La asignación aleatoria de los sujetos a los grupos que recibían hierro y placebo se hizo sin conocimiento del estado férrico de los niños. Las muestras de sangre obtenidas antes del tratamiento para la determinación del estado férrico de los niños fueron analizadas durante el transcurso del estudio. Estos resultados fueron conocidos por los investigadores una vez que se hubo terminado la administración de las pruebas psicoeducacionales después del tratamiento.

Los sitios:

Con excepción del estudio en los Estados Unidos que fue llevado a cabo en Cambridge, Massachusetts con una muestra de prescolares, todos los estudios fueron llevados a cabo en poblaciones rurales o semi-urbanas. El criterio de selección de la localidad fue la existencia de una alta prevalencia de deficiencia férrica.

En Egipto se seleccionó la aldea de Burtos, en el distrito de Ausem, aproximadamente 25 kilómetros al noroeste del Cairo. La proximidad de Burtos a la capital determina que la aldea pueda ser considerada como una zona semi-urbana. Al igual que en la mayoría de las aldeas en Egipto que quedan cerca al Nilo en Burtos existe una gran densidad de población. El rango en el tamaño de la familia era de 4 a 11 personas, con un promedio de 7 personas por casa, y con una o dos habitaciones por casa. Solo el 33 por ciento de los padres eran agricultores; el resto trabajaban en fábricas en la comunidad o en una serie de oficios no especializados en la misma aldea o en lugares aledaños. Un alto porcentaje de los padres eran analfabetos. Había un hospital en la comunidad que daba atención continua a la población. Existía servicio de electricidad para la población, pero algunas casas no tenían agua potable.

Para el estudio de Guatemala se seleccionó dos aldeas (Las Guacas y los Llanitos), al sur de la ciudad de Guatemala, localizadas entre Escuintla y el puerto de San José, en la costa del Pacífico. La población de estas aldeas era casi exclusivamente mestiza (ladina) y la actividad principal era la agricultura. Los cultivos principales eran el azúcar, algodón, plátano y maíz. Aproximadamente el 50% de las familias eran dueñas de la tierra donde vivían. Generalmente habían de cinco a siete personas en la casa. Treinta a cincuenta metros separaban las casas. Más de la mitad de los padres de familia eran analfabetos. Existía una posta médica en la localidad, y un médico prestaba servicios una vez a la semana. La mayoría de las casas no tenían electricidad ni agua potable.

En Indonesia se llevó a cabo dos estudios. Uno fue en Kalibawang, en la frontera norte de la provincia de Yogyakarta, al centro de la isla de Java. El otro fue en Pangalengan, en la Provincia de Bandung en el oeste de Java. Kalibawang era una zona agrícola en la que el arroz, la casava y el maíz eran los cultivos principales; también se producía plátanos, mango, papaya y coco. El promedio del tamaño de las familias era de siete personas y la generalidad de los adultos tenían solo uno o dos años de educación formal. Existía una posta de salud en la que prestaban servicios personal paramédico; un médico visitaba la comunidad dos veces a la semana. Como en el caso de Guatemala la mayoría de las casas no tenían electricidad ni agua potable. Por otro lado, la localidad de Pangalengan difería en algunos aspectos importantes de la comunidad en Kalibawang. Pangalengan incluía siete plantaciones de té que pertenecían y eran administradas por el gobierno de Indonesia. Las familias vivían en pequeñas aldeas (emplasmén) cuidadosamente organizadas, y tenían acceso a escuelas, y servicios de salud constantes. Las casas tenían electricidad y agua potable así como áreas separadas para el cuidado de los animales. En la generalidad de los casos los adultos no tenían más de uno o dos años de educación formal.

Chon Buri, el lugar de estudio en Tailandia, queda en la costa este, aproximadamente a 85 kilómetros de Bangkok. Es una zona agrícola que producía fundamentalmente arroz. La mayoría de las familias eran dueñas de parcelas de terreno en las que vivían, y las comunidades tenían acceso a servicios de salud permanentes. Las casas tenían electricidad y agua potable y las condiciones económicas eran mejores a la mayoría de las zonas rurales descritas previamente. En la generalidad de los casos los adultos tenían de cuatro a cinco años de escolaridad.

Los sujetos:

En Cambridge, La Guaca/Los Llanitos, y Pangalengan las muestras estaban compuestas por niños preescolares (3 a 6 años). En Burtos, Kalibawang y Chon Buri los sujetos del estudio estaban en la escuela primaria.

La selección de los sujetos para el estudio en todas las investigaciones estuvo basada en los siguientes criterios de inclusión: (1) ausencia de un retraso severo en el crecimiento lineal, utilizado como índice de una historia de desnutrición calórico-proteico severa; (2) historia médica benigna y ausencia de enfermedades agudas al momento de la investigación; (3) ausencia de signos antropométricos de desnutrición general presente; (4) ausencia de anomalías neurológicas o evidencia conductual de retraso mental. En Tailandia se excluyó a aquellos sujetos con signos de hemoglobinopatías genéticas.

El número de casos y la edad promedio de acuerdo a la clasificación de los sujetos en cada uno de los estudios se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Número y Promedio de Edad de los Sujetos en los 6 estudios

		Número	Edad
Cambridge			
Anemia ferropriva		15	43.1 meses
Control*		15	44.1
Guatemala			
Anemia		25	53.0 meses
Control		25	55.0 meses
Pengalengan, Indonesia			
Anemia	Rx**	26	54.0 meses
	Pl		23
Deficientes*			
de Hierro	Rx	24	54.0 meses
	Pl	33	
Control	Rx	27	57.5 meses
	Pl	43	
Egipto			
Anemia	Rx	18	9.6 años
	Pl	10	
Control	Rx	19	9.5 años
	Pl	21	
Kalibawang, Indonesia			
Anemia	Rx	43	10.6 años
	Pl	35	
Control	Rx	16	11.7 años
	Pl	25	
Chon Buri, Tailandia			
Anemia	Rx	51	
	Pl	50	
Deficientes	Rx	23	
	Pl	24	
Control	Rx	600	
	Pl	610	

* Control es equivalente a grupo con reservas de hierro saturadas.

** Rx y Pl se refiere a grupos expuestos a sulfato ferroso y placebo respectivamente.

Indicadores bioquímicos y hematológicos:

Como ya se ha indicado un problema metodológico serio en los estudios sobre las consecuencias funcionales de la deficiencia férrica es el criterio de clasificación para definir el estado férrico del organismo. Ningun indicador puede monitorear los distintos estados por los que pasa el organismo en el desarrollo de una anemia ferropriva. Este problema se evita en parte al utilizar tres o más indicadores férricos y establecer concordancia clasificatoria entre por lo menos dos de éstos. Todos los estudios, con excepción del estudio en Cambridge, utilizaron indicadores múltiples en los sujetos reclutados. En la generalidad de los casos se usó además de Hb, ferritina sérica, transferina de saturación y protoporfirina eritrocitaria libre. En Cambridge se utilizó un solo indicador (transferina de saturación) y ello puede haber determinado la agrupación de sujetos heterogéneos en su estado férrico. Sin embargo, para robustecer el poder clasificatorio se utilizó un criterio dinámico: el de un cambio, estadística y biológicamente significativo, en el nivel de saturación después del tratamiento férrico. Específicamente, sólo se consideró como deficientes a aquellos niños que antes de recibir el tratamiento tenían un nivel de saturación que estaba por debajo de una desviación estándar del promedio para el grupo estudiado y que además, después del tratamiento, estaban una desviación-y-media por encima del promedio para el grupo.

Los criterios bioquímicos y hematológicos para la clasificación de los sujetos en cada uno de los estudios se presenta en la Tabla 3. Es importante anotar que en Cambridge no hubo una clasificación de casos de acuerdo a la presencia de anemia; ya que solo hubo un indicador de hierro.

Los estudios en Tailandia y en Pangalengan, Indonesia incluyeron casos de deficiencia de hierro sin anemia además de casos con anemia ferropriva y casos con reservas de hierro saturadas (normales) que sirvieron de control. Los estudios en Egipto, Kalibawang, Indonesia y Guatemala incluyeron sólo casos de anemia ferropriva y casos normales.

Tratamiento

En todos los estudios el tratamiento duró mas de once semanas. La excepción fue en Pangalengan, Indonesia donde el tratamiento fue de ocho semanas. El tipo, dosis y duración específica del tratamiento férrico para cada una de las muestras se presenta en la Tabla 4. En Egipto, Kalibawang, Pangalengan y Chon Buri se utilizó placebo que tenía el color y la forma (jarabe o pastilla) del tratamiento con sulfato ferroso.

Tabla 3

Criterios bioquímicos y hematológicos para la
clasificación de los sujetos

	Anemia ferropriva	-	Deficiencia de hierro	=	Control
<i>Preescolares</i>					
Cambridge	TS ₁ < promedio - SD y TS ₂₋₁ > 1.5 SD				TS > 20% y Hb > 11 g/dl en T1 y T2
Guatemala	T1: Hb ≤ 10 mg/dl; y PEL > 100 µg/dl; y T2: Hb > 11 g/dl y (PEL ≤ 175 µg/dl o PEL ₂₋₁ ≥ - 70 µg/dl y (Hb > 10 g/dl o Hb ₂₋₁ > 2 g /dl)				Hb > 11 g/dl y PEL ≤ 150 µg.mol/dl en T1 y T2
Pangalengan Indonesia	Hb < 11 g/dl FS < 12 µg/l TS < 16% PEL > 1.77 µg.mol/l GR		Hb > 11.0 g/dl FS < 12 µg/l TS < 16% PEL < 1.77 µg.mol/l GR		Hb > 11.0 g/dl FS > 12 µg/l TS > 16% PEL < 1.77 µg.mol/l GR
<i>Escolares</i>					
Egipto	Hb ≤ 11.5 g/dl y (TS ≤ 25% o FS ≤ 20 µg/ml)				Hb ≥ 13.0 g/dl y (TS > 25% o FS > 20 µg/ml)
Kalibawang Indonesia	Hb ≤ 11.0 g/dl y TS ≤ 15%				Hb ≥ 12 g/dl ≥ 20%
Tailandia	Hb < 12 g/dl FS < 10 µg/l TS < 16% PEL > 700 µg.mol/l GR		Hb > 12 g/dl FS < 10 µg/l TS < 16% PEL > 700 µg.mol/l GR		Hb > 12 g/dl FS > 10 µg/l TS > 16% PEL < 700 µg.mol/l GR

Tabla 4

Vida, dosaje y duración del tratamiento con sulfato ferroso

	Tipo	Número	Edad
<i>Preescolares</i>			
Cambridge	Oral (jarabe) sulfato ferroso	4 - 5 mg/kg/d	16 - 24 semanas
Guatemala	Oral (jarabe) sulfato ferroso	3 mg/kg/d	11 - 12 semanas
Pengalengan, Indonesia	Oral (jarabe) sulfato ferroso	50 mg/d	16 semanas
<i>Escolares</i>			
Egipto	Oral (tableta) sulfato ferroso	50 mg/d	16 semanas
Kalibawang, Indonesia	Oral (tableta)	10 mg/kg/d sulfato ferroso	12 semanas
Tailandia	Oral (tableta) sulfato ferroso	100 mg/d	16 semanas

Pruebas cognoscitivas y psicoeducacionales:

Tres tipos de pruebas fueron utilizadas de acuerdo a los objetivos específicos del protocolo de investigación. El primero corresponde a pruebas de procesos cognoscitivos selectivos como atención y memoria corta. La intención, en la utilización de estas pruebas, era probar que la deficiencia férrea tiene efectos específicos en el funcionamiento cerebral. El segundo tipo incluye pruebas de inteligencia (g), y el tercero corresponde a pruebas de rendimiento escolar como lenguaje y aritmética. El objetivo en este último caso era el de determinar si es que la deficiencia interfiere con el proceso educacional formal y puede afectar el rendimiento de un individuo dentro de una sociedad en proceso de industrialización.

La misma batería de aprendizaje discriminativo y de diferencias ("oddity") para niños preescolares se utilizó en el estudio de Cambridge, Guatemala, y Pangalengan, Indonesia. Una prueba de memoria corta también fue incluida en esta batería en Cambridge y en Guatemala, pero fue excluida en Indonesia por que la experiencia había demostrado que la prueba no discriminaba bien entre aquellos con y sin deficiencia férrea.

La prueba de discriminación consiste en una serie de pares de figuras (por ejemplo, dos figuras geométricas) pegadas respectivamente en cuadrados de cartón. A la espalda de una figura de cada par se dibuja una cara sonriente (refuerzo). Todas las figuras en la serie que tienen el refuerzo en la espalda comparten un atributo particular que puede ser, por ejemplo, el color del estímulo. Al niño se le muestra un par de figuras simultáneamente, y en cada presentación se le pide que escoga la figura que tiene la cara en la espalda; si el niño selecciona la figura correcta se voltea la figura y se muestra al niño la cara que sirve de refuerzo. Para resolver el problema el niño debe identificar y aprender el atributo de la figura que consistentemente está asociada a la cara. Por ejemplo, se puede presentar la serie en forma tal que siempre la figura al lado derecho del niño sea la figura que tiene la cara en la espalda del cartón, o puede hacerse que la figura con el refuerzo sea siempre de color rojo. El puntaje del niño es el equivalente a la suma del número de pares que tuvieron que ser presentados hasta que el niño llegó a aprender la asociación del estímulo con el refuerzo. El criterio de aprendizaje es el de siete respuestas correctas en forma continua.

En estos estudios se usó siempre más de una serie discriminativa. Por ejemplo, en Cambridge, se usaron tres series (objetos tridimensionales, figuras pictóricas y figuras geométricas).

Una extensión importante de esta prueba de discriminación es que una vez que el niño aprende a identificar el atributo de la figura que está asociado con

el reforzamiento se cambia el lugar de la cara. Este cambio lleva a que el niño tenga que inhibir, en las presentaciones siguientes, la respuesta correcta previa e identificar un nuevo atributo de las figuras que antes no era reforzado. A esta parte del test lo llamaremos cambio-invertido.

La prueba de aprendizaje de diferencias es similar a la prueba descrita en el párrafo anterior; esta segunda prueba, sin embargo, incluye tres en lugar de dos estímulos visuales en cada presentación. La tarea es identificar el estímulo que difiere en un atributo esencial de los otros dos estímulos que son equivalentes en dicho atributo. Por ejemplo, en una primera presentación de una serie se le muestra al niño un cartón con tres figuras geométricas diferentes (cuadrado, círculo y triángulo) en la cual solo dos de las figuras son del mismo color. El niño debe identificar el estímulo diferente. En esta prueba de diferencias, como en la prueba de discriminación, el puntaje estará determinado por el número de presentaciones necesarias para que el niño identifique y aprenda el factor (o factores) determinantes de las diferencias.

La selección de estas pruebas de aprendizaje y memoria estuvo basada en la teoría de Atención-Retención de Zeaman y House (1966) y de Fisher y Zeaman (1973). La justificación que se usó para la adopción de estas pruebas fue que mediante un análisis del tipo de errores que comete el niño la teoría puede identificar el componente de atención en riesgo; y ésto era precisamente lo que se estaba buscando en los estudios de hierro y funcionamiento intelectual.

La validez normativa de las pruebas en Guatemala se determinó mediante la comparación de la distribución de los puntajes y los patrones de dificultad de las pruebas en los niños de La Guaca y Los Llanitos con la de los niños de Cambridge. La validez de constructo fue establecida evaluando la relación entre las pruebas en el contexto de lo que predice la teoría de Atención-Retención. Los resultados de estas evaluaciones de validez normativa y de constructo ya han sido publicados (Pollitt, Greenfield, Saco-Pollitt y Joos, 1984).

En Egipto se utilizó la forma F del test de parear figuras familiares de Kagan ("Matching Familiar Figure Test"). En esta prueba se le presenta al niño dos cartas; en una hay una figura base (estándar), mientras que en la otra carta hay cinco variantes de la figura base más una réplica exacta. La tarea consiste en encontrar la réplica. El puntaje de la prueba incluye el tiempo que se demora el sujeto en responder y la precisión de la respuesta.

Pruebas de inteligencia (CI) fueron también administrados en todos los estudios. En Cambridge se usó el Stanford Binet mientras que las traducciones de la prueba de vocabulario de Figuras de Peabody se utilizó en Egipto y en Pangalengan, Indonesia. La prueba de Matrices Progresivas de Raven se usó en Kalibawang, Indonesia y en Chon Buri, Tailandia.

En Kalibawang las pruebas de rendimiento escolar incluyeron pruebas de matemáticas, biología, ciencias sociales y lenguaje; mientras que en Chon Buri las pruebas fueron exclusivamente de lenguaje y matemáticas. En Tailandia las pruebas seleccionadas fueron aquellas utilizadas y estandarizadas por el Ministerio de Educación con el propósito de determinar el rendimiento comparativo de los niños en todos el país.

Resultados

Como se anotó anteriormente tanto en Egipto como en Kalibawang y Pangalengan, Indonesia así como en Chon Buri, Tailandia el diseño experimental incluyó la asignación aleatoria de sujetos con distintos niveles de hierro a grupos que recibieron hierro o placebo. Por otro lado en Guatemala y en Cambridge los casos de anemia ferropriva así como los sujetos normales recibieron exclusivamente hierro.

La Tabla 5 presenta los datos bioquímicos y hematológicos de todos los sujetos antes del tratamiento. Se debe notar que el promedio más alto de Hb, con la excepción de Cambridge, fue de 10.8 g/dL lo cual es evidencia de la presencia de anemia dada la edad de los sujetos. Por otro lado, el promedio de Hb (11.2 g/dL) en los casos deficitarios en Cambridge sugiere que algunos de estos niños no estaban anémicos. Sin embargo, también se debe notar que este promedio es estadísticamente diferente al promedio (Hb= 12.1 g/dL) de los niños con reservas de hierro saturadas.

La Tabla 6 presenta los datos bioquímicos y hematológicos después del tratamiento. En todos los casos los sujetos con deficiencia de hierro con o sin anemia y que estuvieron expuestos al tratamiento experimentaron cambios significativos en los diferentes indicadores de hierro. Entre los preescolares este cambio es ilustrado por lo que sucedió con los casos de anemia ferropriva en Guatemala donde el nivel de Hb cambió con el tratamiento de un promedio de 8.9 g/dL a 11.8 g/dL. Un ejemplo entre los escolares es Egipto donde el tratamiento produjo un cambio de Hb de 10.8 g/dL a 13.9 g/dL entre los casos de anemia ferropriva. El cambio menos dramático se encuentra en Pangalengan, Indonesia donde el tratamiento duró solo 8 semanas. Entre los que recibieron hierro y fueron inicialmente clasificados como anémicos el nivel promedio de Hb subió solo 0.9 g/dL, esto es de 10.6 g/dL a 11.5 g/dL.

Pruebas psicológicas:

Los resultados que se presentan a continuación están divididos de acuerdo al tipo de pruebas psicológicas que fueron utilizadas. Se comienza con aquellas que miden aspectos cognoscitivos específicos (por ejemplo aprendizaje discriminativo) y luego se pasa a pruebas de inteligencia (g) para finalizar con

Tabla 5

Promedios de Hemoglobina (Hb), Ferritina Sérica (FS), Transferina de Saturación (TS) y Protoporfirina Eritrocitaria Libre (PEL) antes del tratamiento

	Anemia ferropriva				Control				Deficiencia de hierro (sin anemia)			
	FS	TS	PEL	Hb	FS	TS	PEL	Hb	FS	TS	PEL	Hb
	(µg/l)	(%)	(µg/dl GR)	(g/dl)	(µg/l)	(%)	(µg/dl GR)	(g/dl)	(µg/l)	(%)	(µg/dl GR)	(g/dl)
<i>Preescolares</i>												
Cambridge	-	11.0	-	11.2	-	26.1	-	12.1	-	-	-	-
Guatemala	7.8	11.1	291.3	8.9	19.1	20.2	65.9	12.3	-	-	-	-
Pengalengan, Indonesia												
Rx	15.5	12.3	236	10.6	19.6	18.5	167	12.2	10.0	14.6	225	11.6
PI	16.2	13.1	223	10.6	19.2	18.7	161	12.4	14.8	14.8	206	11.8
<i>Escolares</i>												
Egipto	19.8	20.2	-	10.8	32.0	24.0	-	13.9	-	-	-	-
	-	9.1	-	9.7	-	24.6	-	13.2	-	-	-	-
Tailandia												
Rx	6.4	11.4	1062	10.0	38.8	25.6	373	12.8	14.9	13.5	624	12.5
PI	6.5	11.4	1065	9.9	39.7	24.9	373	12.9	15.9	13.7	556	12.4

Tabla 6

Promedios de Hemoglobina (Hb), Ferritina Sérica (FS), Transferina de Saturación (TS) y Protoporfirina Eritrocitaria Libre (PEL) después del tratamiento

		Anemia ferropriva				Control				Deficiencia de hierro (sin anemia)			
		FS	TS	PEL	Hb	FS	TS	PEL	Hb	FS	TS	PEL	Hb
		(µg/l)	(%)	(µg/dl GR)	(g/dl)	(µg/l)	(%)	(µg/dl GR)	(g/dl)	(µg/l)	(%)	(µg/dl GR)	(g/dl)
<i>Preescolares</i>													
Cambridge	Rx	-	33.3	-	12.4	-	25.6	-	12.3	-	-	-	-
Guatemala	Rx	26.4	18.8	107.1	11.9	22.7	21.4	67.7	12.6	-	-	-	-
Pengalengan, Indonesia	Rx	24.5	16.8	109	11.5	40.5	21.6	164	12.7	34.0	18.7	178	12.3
	Pl	15.4	13.8	216	10.7	15.9	17.7	182	12.4	13.8	15.9	188	11.9
<i>Escolares</i>													
Egipto	Rx	36.0	30.6	-	13.2	38.7	27.9	-	14.2	-	-	-	-
	Pl	20.6	20.4	-	12.2	30.9	23.9	-	12.9	-	-	-	-
Kalibawang, Indonesia	Rx	-	22.5	-	12.4	-	25.0	-	14.0	-	-	-	-
	Pl	-	11.8	-	8.6	-	24.3	-	-	-	-	-	-
Tailandia	Rx	65.5	30.0	343	12.8	107.7	35.7	373	127	81.4	31.3	556	13.0
	Pl	16.3	18.4	697	11.3	43.8	29.9	373	130	32.9	23.6	624	12.5

las pruebas de rendimiento escolar. En cada una de estas secciones se hace referencia primero a las comparaciones entre grupos antes de recibir (T1) el tratamiento y segundo a los cambios en los puntajes de las pruebas asociadas con el tratamiento (T2).

Funciones específicas:

Como ya se dijo las mismas pruebas de aprendizaje de discriminación y de diferencias fueron utilizadas en Cambridge, Guatemala y Pangelangan, Indonesia. Sin embargo, en los dos primeros de estos tres lugares la presentación de las pruebas de discriminación se restringió a la presentación inicial, mientras que en Indonesia se hizo tanto la presentación inicial como la presentación de cambio-inversion.

El patrón de los resultados en las pruebas de discriminación en Cambridge y en Guatemala fue que, antes del tratamiento (T1), los niños del grupo con deficiencia de hierro y anemia se demoraban más en aprender la identificación del atributo que diferenciaba los estímulos visuales que los niños del grupo con saturación de reservas de hierro. Tanto en Cambridge como en Guatemala, sin embargo, el tratamiento férrico tuvo como consecuencia una mejoría significativa en el proceso de aprendizaje y las diferencias entre grupos observadas inicialmente desaparecieron en T2. Este patrón de resultados fue también observado en las pruebas de aprendizaje de diferencias ("oddity"). Para tener una idea mas clara de los efectos del hierro veamos el caso de Pangelangan Indonesia de manera más detallada.

La Tabla 7 presenta el número promedio de presentaciones que fueron necesarios para que los niños de los distintos grupos aprendieran dos series de pruebas discriminativas. La tabla se limita a los grupos con anemia ferropriva y de control; el grupo con deficiencia de hierro sin anemia fue excluido porque su rendimiento en todas las pruebas administradas fue similar al del grupo de control. La tabla muestra que en la primera presentación de la primera (atributo color) y segunda (atributo forma) serie de las pruebas discriminativas no hubo diferencias significativas antes del tratamiento ni tampoco hubo cambios significativos en el rendimiento (T2-T1) entre el grupo que recibió el hierro y el grupo que recibió placebo. Por otro lado, en la presentación de cambio-invertido de la primera serie (atributo color) si se observa una diferencia estadísticamente significativa en T1; los niños con reservas de hierro saturadas aprendieron más rápidamente (Promedio = 17.98 presentaciones) que los niños con anemia ferropriva (23.92). Sin embargo, en la presentación de cambio-invertido de la segunda serie no existieron diferencias entre grupos.

Al analizar la respuesta al tratamiento en la presentación de cambio-invertido en las dos series se muestran resultados sumamente interesantes. En la

Tabla 7

Número de intentos antes de llegar al criterio de aprendizaje en la presentación original e invertida en la prueba de aprendizaje discriminatorio de los niños anémicos y con reservas saturadas, antes y después del tratamiento

Tratamiento	Antes			Después		
	Control	Anemia	Total	Control	Anemia	Total
Color: Presentación Original						
Rx	22.46	22.41	23.44	22.48	22.58	22.53
Pl	22.49	23.29	22.89	23.87	21.82	22.57
Total	22.47	23.57	-	23.18	22.13	-
Color: Presentación Invertida						
Rx	17.87	25.02	21.44	30.61 ^a	16.29 ^a	23.22
Pl	18.09	22.81	20.45	26.11	27.16	26.59
Total	22.98	23.92	-	28.14 ^a	21.68 ^b	-
Forma: Presentación Original						
Rx	22.46	22.41	23.44	13.50	11.93	12.71
Pl	22.49	23.29	22.89	10.60	11.54	11.07
Total	22.47	23.57	-	12.05	11.74	-
Forma: Presentación Invertida						
Rx	14.43	16.13	15.26	15.43	14.80	15.12
Pl	16.31	17.84	17.08	14.58	15.18	14.99
Total	15.37	16.99	-	15.01	14.99	-

Los valores identificados con letras en una línea son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

primera serie se aprecia que el puntaje promedio del grupo anémico (21.68) es significativamente diferente al puntaje promedio del grupo control (28.14). Sin embargo, al verse los puntajes por subgrupos apreciamos que dicha diferencia esta fundamentalmente determinada por las diferencias entre los subgrupos que recibieron hierro. Mientras que el grupo anémico expuesto al tratamiento tuvo un aprendizaje muy rápido (16.29) el grupo de control también expuesto al hierro (30.61) mostró el aprendizaje más lento de todos.

Veamos ahora los resultados en la prueba de aprendizaje de diferencias. Los puntajes de los grupos antes y después del tratamiento estan en la Tabla 8; se debe notar aquí que los promedios allí presentados no están basados en el número de presentaciones sino en el número de respuestas correctas. Por lo tanto, a diferencia de la prueba de aprendizaje discriminatorio, en este caso un puntaje más alto indica un mejor rendimiento. Se presentaron cuatro series de aprendizaje de diferencias que variaban en el nivel de complejidad.

Como se aprecia en la Tabla 8 no hubo diferencias significativas en la primera y segunda serie. Sin embargo, tanto en la tercera como en la cuarta serie el puntaje promedio del grupo de control es significativamente mejor que el puntaje promedio del grupo con anemia ferropriva. Pero, al observar los puntajes en T2 se observan cambios importantes; consistentemente los mejores puntajes se observan en los niños con anemia ferropriva que estuvieron expuestos al tratamiento con hierro.

En síntesis, si bien no todas las pruebas de aprendizaje discriminatorio y de diferencias arrojaron resultados estadísticamente significativos si se encontraron diferencias importantes entre el grupo con anemia ferropriva y el grupo de control. Es de particular importancia que en tres pruebas las diferencias entre grupos estuvieron asociadas al tratamiento férrico.

Pasemos ahora a otras pruebas y a otros dos estudios. Primero veamos los resultados de Egipto en el que se uso la forma F del test de parear figuras familiares de Kagan (Matching Familiar Figure Test). Antes del tratamiento (T1) los niños del grupo con anemia tuvieron un nivel de eficiencia significativamente más bajo (respuestas lentas y erróneas) en comparación con los niños control. Sin embargo, en T2 los niños con anemia ferropriva que recibieron hierro fueron mas eficientes (respuestas rápidas y precisas) que los niños control que recibieron el tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los niños control que recibieron el tratamiento de hierro y el placebo.

En Kalibawang se utilizó el test de concentración de Bourden-Wisconsin que consiste en la identificación de signos específicos distribuidos aleatoriamente dentro de una lista de signos variados. Los resultados mostraron que si bien no hubo diferencias entre grupos en la evaluación antes del tratamiento si hubo

Tabla 8

Número de respuestas correctas en la prueba de diferencias de los niños anémicos y con reservas saturadas antes y después del tratamiento.

Tratamiento	Antes			Después		
	Control	Anemia	Total	Control	Anemia	Total
Tarea no repetida						
Rx	11.53	10.46	10.99	11.43	12.37	11.90
PI	11.23	9.98	10.60	12.88	11.82	12.10
Total	11.38	10.22	-	12.16	12.10	-
Repetida una vez						
Rx	8.21	7.48	7.84	8.04	7.96	8.00
PI	8.04	7.86	9.95	8.49	8.33	8.41
Total	8.12	6.67	-	8.27	8.41	-
Repetida dos veces						
Rx	7.58	6.78	7.18	7.32 ^b	9.02 ^b	8.17
PI	8.15	6.73	7.44	8.52 ^c	7.78 ^c	8.40
Total	7.87 ^a	6.76 ^a	-	8.27	8.41	-
Repetida tres veces						
Rx	7.50	5.90	6.70	7.27 ^a	8.90 ^a	8.80
PI	7.52	6.62	7.07	7.76	7.36	-
Total	7.51 ^a	6.26 ^a	-	7.51	8.13	-

Los valores identificados con letras en una línea son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$).

cambios significativos relacionados con el tratamiento de sulfato ferroso. Los sujetos que habían recibido el tratamiento (independientemente del estado férrico) mejoraron su rendimiento significativamente en la prueba de concentración, mientras que los grupos expuestos al placebo no mostraron cambio alguno.

En síntesis, los cinco estudios que incluyeron pruebas de atención y concentración mostraron una relación estadísticamente significativa entre estado férrico y rendimiento. (los resultados estadísticos de cada estudio son reportados en la publicación original).

Pruebas de Inteligencia:

Los pruebas de inteligencia (CI) que fueron administrados en Cambridge, Guatemala, Egipto, y en Pangalengan y Kalibawang, Indonesia *no* discriminaron entre los grupos comparados en las evaluaciones a T1. Por otro lado, en Chon Buri, Tailandia el test de Matrices Progresivas si discriminó entre los tres grupos comparados y en la dirección teóricamente esperada. Es decir, el puntaje de los niños control fue estadísticamente superior al puntaje de los niños con deficiencia de hierro sin anemia y al de los niños con anemia ferropriva.

En ninguno de los seis estudios hubo evidencia que el tratamiento con hierro tuvo un efecto diferencial en el CI de los niños anémicos. El único cambio significativo fue observado en Pangalengan, Indonesia, en donde tanto los niños con anemia ferropriva así como los niños normales mostraron un cambio estadísticamente significativo que no fue observado en estos mismos grupos expuestos al placebo.

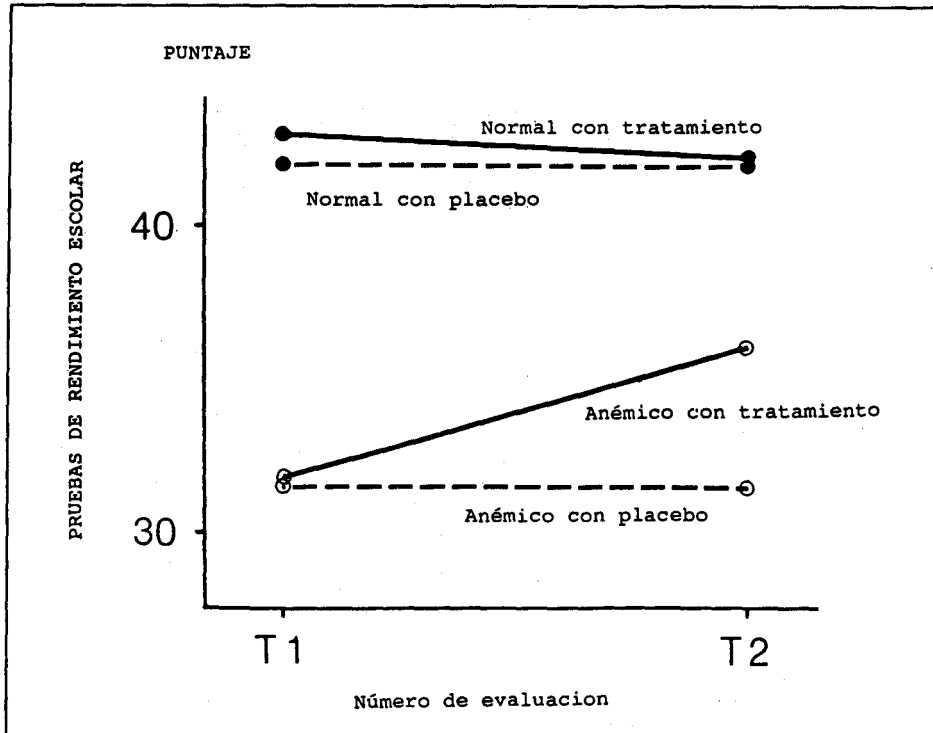
Rendimiento escolar:

Los únicos lugares en donde se administraron pruebas de rendimiento escolar fue en Kalibawang, Indonesia y en Chon Buri, Tailandia. En Kalibawang, los resultados mostraron que en T1 los niños con anemia ferropriva tuvieron un rendimiento significantivamente por debajo de los niños control en la prueba de rendimiento escolar (promedio de puntajes en matemáticas, biología, ciencias sociales y lenguaje). Sin embargo, en la segunda evaluación se observó que los niños con anemia ferropriva expuestos al tratamiento férrico mejoraron significativamente su rendimiento al compararse con su rendimiento original. Esto no sucedió ni en el grupo anémico expuesto al placebo ni en los grupos de control expuestos al tratamiento férrico y al placebo (Figura 2).

Los resultados en Chon Buri en T1 fueron similares a los obtenidos en Kalibawang. En la prueba de lenguaje los niños del grupo de control obtuvieron puntajes significativamente más altos que los niños en los grupos de deficiencia férrica con y sin anemia. Una diferencia similar, con un nivel de probabilidad

Figura 2

Puntajes en la prueba de rendimiento educacional de los sujetos en el grupo anémico y de control expuestos al tratamiento y al placebo en las evaluaciones antes (T1) y después (T2) de la intervención



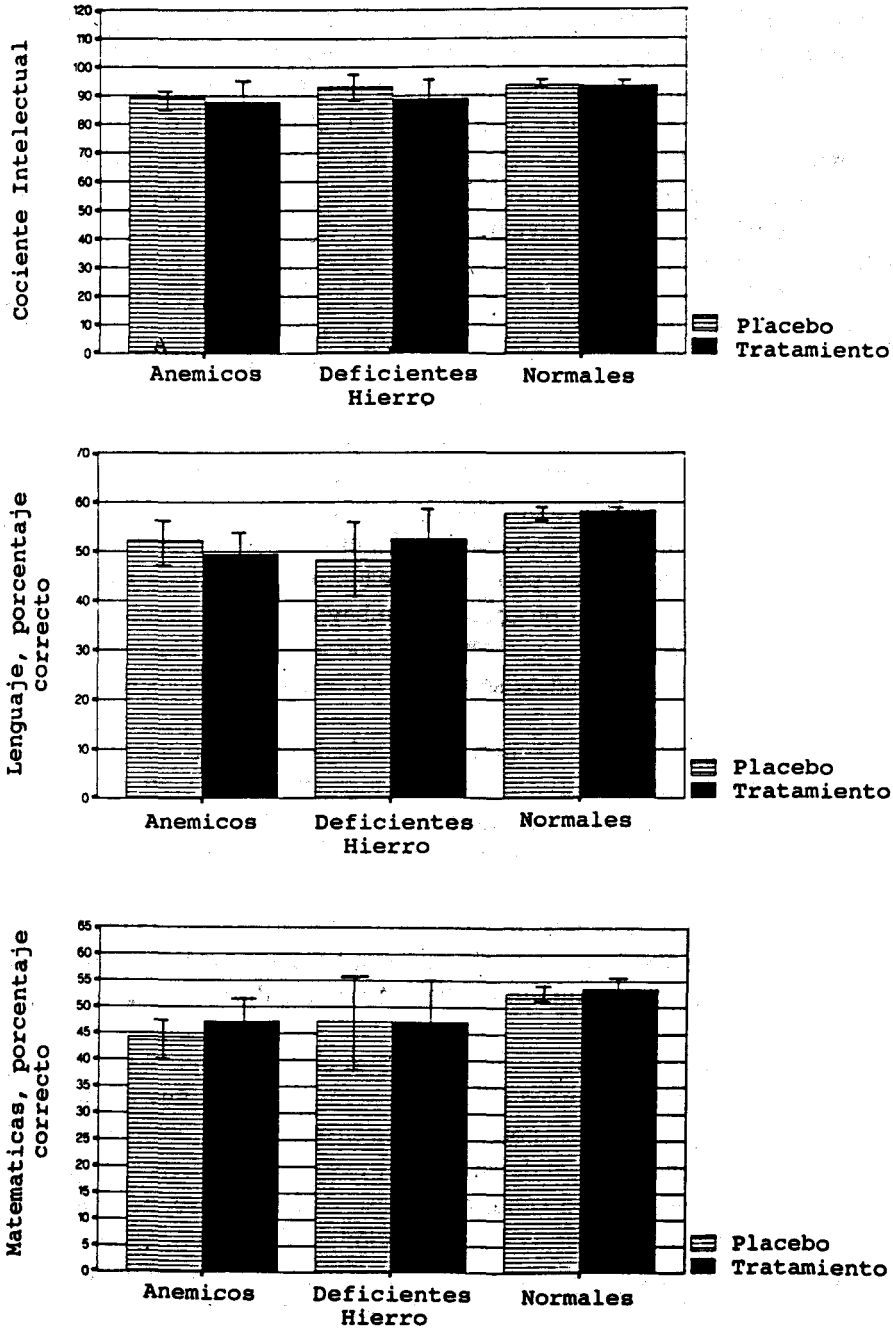
= .07, se observó también en la prueba de matemáticas (Figura 3). Sin embargo, el análisis de los resultados en T2 mostraron tanto en la prueba de lenguaje como en la prueba de matemáticas que el tratamiento no produjo un cambio significativo en el rendimiento en las pruebas en los grupos deficitarios. Es decir, las diferencias en T1 se mantuvieron en T2.

Discussion

La discusión que sigue esta enmarcada dentro de los criterios de validez establecidos por Cook y Campbell (1979) para juzgar un estudio experimental. Dichos criterios son: (i) de conclusión estadística; (ii) interna; (iii) de constructo y (iv) externa. Estos cuatro criterios son utilizados a continuación para evaluar la calidad de la evidencia referente a la deficiencia de hierro sin anemia así como a la anemia ferropriva.

Figura 3

Puntajes en las pruebas de inteligencia y de rendimiento escolar de los sujetos con anemia, deficiencia de hierro y control antes de ser expuestos al tratamiento



Validez de conclusión estadística

Este criterio se refiere a la calidad de la información existente para inferir la existencia de una relación estadísticamente genuina (no necesariamente causal) entre las variables independiente (hierro) y dependientes (funcionamiento cognoscitivo). En el contexto de los estudios presentados hay dos formas de evaluar si dicho criterio fue o no satisfecho. La primera se refiere a la covariación entre el nivel férrico y el rendimiento en las pruebas cognoscitivas, mientras que la segunda se refiere a la covariación entre el tratamiento y los cambios en el rendimiento. En relación a la primera de éstas es claro que la evidencia presentada para la anemia ferropriva sugiere fuertemente que las probabilidades de un rendimiento comparativamente pobre en las pruebas de procesos cognoscitivos específicos así como en las de rendimiento escolar aumenta significativamente si el nivel férrico del niño baja hasta afectar la síntesis de Hb. Si bien es cierto que no todas las comparaciones arrojaron diferencias estadísticamente significativas es indudable que el número de comparaciones que si muestran dicha diferencia es más alto que lo que podría esperarse solamente por casualidad. Aun más, todas las comparaciones que arrojaron diferencias significativas muestran que la dirección de dichas diferencias coincide con lo que se esperaba teóricamente. Esta covariación es particularmente sugestiva en el estudio de Tailandia dado el tamaño de la muestra y la implementación de un diseño experimental aleatorio y doble-ciego. La inferencia de correlación estadística no procede, sin embargo, con las pruebas de inteligencia ya que la única relación que hemos encontrado fue en el caso de Tailandia pese a que en todos los estudios se utilizó un test de inteligencia.

Por otro lado, la correlación entre deficiencia de hierro sin anemia y el nivel de funcionamiento cognoscitivo es problemática en todas las pruebas. Si bien en el estudio en Tailandia hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el puntaje del grupo de control y el del grupo deficiente, dicha diferencia estuvo ausente en todas las pruebas administradas en el estudio de Pangalengan, Indonesia donde el diseño experimental fue tan riguroso como el de Tailandia y en donde se utilizaron pruebas psicológicas que miden procesos psicológicos específicos. No se ha encontrado explicación a esta discrepancia.

En lo que se refiere a la covariación entre el tratamiento y el cambio en el rendimiento también debemos inferir que la evidencia es muy fuerte a favor del criterio de validez de conclusión estadística en relación a la anemia ferropriva. Pero aquí la inferencia es válida solo en el caso de las pruebas de procesos cognoscitivos específicos así como en el caso de las pruebas de rendimiento escolar. En todos los estudios, con la excepción de Chon Buri, hubo evidencia que el tratamiento estuvo asociado con un mejoramiento en el rendimiento en esas pruebas psicológicas en el grupo de anemia ferropriva. El estudio de

Kalabawan, Indonesia, por ejemplo, mostró una mejoría notable en la prueba de rendimiento escolar en el grupo experimental tratado con hierro, mientras que los otros grupos comparados mantuvieron el nivel de rendimiento observado antes del tratamiento. El porque se encuentran asociaciones con algunas pruebas y no con otras se discutirá en la sección de validez de constructo.

En oposición a lo observado con los sujetos con anemia ferropriva los resultados en los estudios con sujetos con deficiencia de hierro sin anemia no mostraron una mejora en el rendimiento con el tratamiento férrico. Tanto en Pangalengan como en Chon Buri estos sujetos fueron clasificados con criterios muy rigurosos, sin embargo en ninguno de los dos lugares hubo un cambio en el rendimiento que fuera más allá del cambio que era observado en los grupos de control. En el único lugar que hubo un resultado sugestivo fue en el estudio en Cambridge donde es muy posible que la mayoría de los sujetos en el grupo experimental hayan sido deficientes de hierro sin tener anemia. Sin embargo, dado que la clasificación de dichos sujetos estuvo basado en un solo indicador férrico no se puede llegar a inferencias muy precisas. Pasemos ahora a evaluar la calidad de la validez interna de los datos.

Validez interna

Este criterio define la calidad de la información para inferir que, dada la existencia de una relación estadística entre las variables independientes y dependientes, hay una relación de tipo causal. Es decir, que variaciones en la variable independiente *causan* variaciones en la variable dependiente. En el contexto presente es necesario evaluar la calidad del diseño experimental en el que se observaron covariaciones significativas entre el tratamiento y el rendimiento para determinar si hay o no razón para pensar que dicha covariación fue determinada por factores causales (ver Cook y Campbell, 1979).

Los estudios de Cambridge y Guatemala fueron aceptables para la discusión sobre la validez de conclusión estadística ya que el criterio de referencia era exclusivamente la existencia de una correlación entre la variable independiente y dependiente. Sin embargo, estos dos estudios son excluidos de la discusión presente ya que el criterio es de relación causal y esos dos estudios no cumplen con todos los requerimientos de un estudio experimental. Para satisfacer dicho criterio debemos basarnos exclusivamente en aquellos estudios doble-ciego en los que ha habido una asignación aleatoria de los sujetos a grupos expuestos al hierro y a un placebo. Los estudios de Egipto, Kalibawang, Pangalengan y Chon Buri cumplen con esos requisitos.

En los dos estudios en Indonesia así como en Egipto observamos que el tratamiento ferroso en los niños anémicos estuvo asociado con un cambio significativo en algunas de las variables dependientes que fueron medidas (por

ejemplo, el cambio en la prueba de rendimiento escolar visto en Kalibawang). A su vez observamos que los niños anémicos que recibieron placebo no mostraron dicho cambio. Se suma a esta evidencia el que no se haya podido identificar algún otro factor no-nutricional que pueda haber producido la mejora en el rendimiento de los sujetos anémicos que recibieron el tratamiento. La coincidencia de las observaciones en tres estudios diferentes sirve de base para construir un argumento muy fuerte en defensa de la inferencia que la anemia ferropriva produce una alteración en el funcionamiento cognoscitivo que es remediable con intervención férrica.

Por otro lado, no existe información alguna en los estudios en Pangalengan y en Chon Buri que sugiera que la deficiencia de hierro sin anemia tiene una relación causal con el funcionamiento intelectual. Pero, se debe reconocer que el número de estudios que se concentraron en ese tema específico fue mucho menor que el número de estudios que focalizaron en la anemia ferropriva. Se necesita mas información sobre el tema para llegar a inferencias concluyentes.

Los resultados del estudio de Chon Buri merecen destacarse porque pese a ser un estudio muy sólido es el único en el que no se encontró una respuesta al tratamiento. Hay dos factores que merecen ser identificados en esta discusión. El primero es que las variables dependientes seleccionadas pueden no haber sido lo suficientemente sensitivas. Sabemos que el error de medición de las pruebas de rendimiento escolar es alta y ello puede interferir con la identificación de los factores que explican la variabilidad en la prueba. Se debe, a su vez, considerar que el tiempo intermedio entre la evaluación en T1 y T2 puede no haber sido lo suficientemente amplio para detectar cambios en pruebas de rendimiento escolar. El problema con esta explicación es que el tiempo intermedio en el estudio de Kalabawan fue el mismo y las pruebas que allí se administraron fueron similares a las de Chon Buri. El segundo factor es que tanto los niños que recibieron el hierro así como los que recibieron el placebo fueron tratados con Albendazole, una droga antiparasítica. Esto se hizo en Chon Buri porque allí hay una alta prevalencia de parasitismo intestinal y se quiso controlar la posibilidad que infección parasitaria intestinal (con *Ascaris*, *Trichiuris* y *Ancylostoma duodenale*) pudiera afectar los resultados como co-variable. Sin embargo, dicho tratamiento puede haber tenido un efecto benéfico en los niños de placebo lo suficientemente fuerte como para eliminar las diferencias que pudieran haber existido entre los que recibieron el tratamiento férrico y los que recibieron el placebo. Datos recientes de estudios experimentales sobre los efectos de infección con parásitos intestinales en el funcionamiento cognitivo dan fuerte apoyo a esta interpretación (Pollitt, Perez-Escamilla, Wayne, Latham and Stephenson, 1992).

La conclusión a la que se ha llegado es que la anemia ferropriva tiene una relación causal con una alteración en el funcionamiento cognoscitivo. Además,

esta conclusión encaja con los datos publicados por otros investigadores en los últimos cinco años. Seshadri y Gopaldas (1989), por ejemplo, llevaron a cabo cuatro investigaciones con grupos escolares y encontraron efectos muy similares a los que yo he reportado. Igualmente, Lozoff (1989) que ha trabajado en Guatemala y en Costa Rica, así como Walter (1989) con investigaciones en Chile, han mostrado que la deficiencia de hierro en infantes y prescolares está asociada a un retraso en el desarrollo motor y mental. Recientemente, Lozoff (1991) ha publicado los datos longitudinales de un grupo de niños con historia ferropriva que habiendo sido tratados con sulfato ferroso en la infancia seguían manteniendo un retraso en su rendimiento intelectual a los cinco años de edad. Ella ha planteado la posibilidad de que la anemia ferropriva pueda tener efectos a largo plazo en el funcionamiento cognoscitivo.

Validez de constructo

El tema a abordar ahora es la validez del constructo detrás de las variables independientes y dependientes y de los mecanismos que hay detrás de la relación entre éstas. Lo importante aquí es si es que hay una teoría. Para los propósitos de este trabajo, sin embargo, se deja de lado la validez del constructo *estado férrico* y se focaliza en la variable dependiente y en los mecanismos en cuestión.

Existen diferencias importantes entre los pruebas que fueron utilizadas en los diferentes estudios; mientras que algunos estudios, como Pangalengan, incluyeron pruebas sobre procesos cognoscitivos específicos como atención discriminatoria otros, como en Kalabawan, adoptaron pruebas que comprometen a una serie de habilidades mentales complejas. La solución de problemas incluidos en una prueba de rendimiento escolar requiere de organización visual perceptiva, formación de conceptos, razonamiento, memoria larga y corta, así como de otros procesos igualmente complejos. La pregunta que debemos hacernos es si es que la deficiencia de hierro puede afectar, por un lado, la atención así como, por otro, todas las habilidades mentales mencionadas.

La respuesta a esa pregunta puede estar en la diferencia que se han encontrado en los efectos que han sido observados en todas las pruebas de atención que fueron dadas y la ausencia de efectos vista en las pruebas de inteligencia. Esta contradicción se puede entender si se piensa que la deficiencia férrica afecta los sistemas que manejan el proceso de recepción de información ambiental, es decir la atención, pero que no toca procesos mentales superiores como el razonamiento. Se puede especular que puede haber un efecto específico sobre el sistema de activación (inclusive a través de cambios periféricos) y que ello disminuye la receptividad del organismo a la información que puede haber disponible. Ello explicaría el porque se han encontrado efectos en pruebas como las de aprendizaje discriminativo y de diferencias.

Ahora bien, es comprensible que el mantenimiento de dicho efecto selectivo a través del tiempo puede interferir con el aprendizaje y con la adquisición de información en el contexto del aula en una escuela. La anemia ferropriva crónica entonces estaría asociada a una obstrucción a largo plazo en el proceso de aprendizaje, lo cual explicaría el porque el niño anémico no rinde de la misma manera que el niño que tiene saturadas sus reservas de hierro. La explicación no es compleja y está de acuerdo con lo que conocemos sobre la neuroquímica del cerebro y la acción del hierro en éste.

Pasemos ahora al problema de mecanismos. Las conclusiones a las que se ha llegado en la sección anterior no implican necesariamente que los mecanismos para el efecto de la anemia ferropriva estén relacionados con el papel que juega la Hb en el transporte del oxígeno. Información actualmente existente sugiere que hay una serie de mecanismos reguladores mediante los cuales el organismo puede compensar por la presencia de una anemia leve o moderada, y que solo en condiciones de anemia severa ($Hb < 8 \text{ g/dL}$) es que el organismo necesita activar mecanismos cardiovasculares para compensar por la disminución en el transporte del oxígeno (Leibel, Greenfield y Pollitt 1979). Además, como ya se anotó, las hipótesis sobre la acción del hierro en el cerebro son puntuales y son mucho mas sugestivas que la hipótesis basada exclusivamente en la anemia.

La presencia de deficiencia de hierro en el organismo determina una deficiencia de 30 a 40 por ciento de hierro no hemínico en el cerebro, particularmente en el hipotálamo, la corteza cerebral y el cerebelo (Dallman, Siemes y Manies, 1975; Youdim y Green, 1977). Sin embargo, la deficiencia de hierro en el cerebro no esta acompañada por un cambio marcado en enzimas cerebrales o en el metabolismo de la mayoría de los neurotransmisores, con excepción de la dopamina. Youdim y colaboradores han mostrado que en la presencia de una deficiencia de hierro en animales experimentales existe una reducción significativa de dopamina (D^2) a nivel de receptores. Esta evidencia ha sido acompañada de una serie de observaciones en modelos animales que sugieren que dicha reducción esta asociada a una reducción en la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza cerebral (Youdim, Ben-Sachar y Yehuda, 1989). Este mecanismo explicaría las deficiencias en el funcionamiento cerebral que han sido observadas.

Es necesario anotar sin embargo que la sola presencia de un cambio neuroquímico en condiciones de deficiencia férrica no necesariamente explican los cambios funcionales. En realidad, las observaciones de Youdim y colaboradores son sugestivas, más no existe documentación alguna que sirva de base para inferir que cambios en el nivel de dopamina como los observados pueden explicar, por ejemplo, cambios en el aprendizaje discriminativo. Es más, se puede pensar en alteraciones similares sin consecuencias funcionales y, a su vez,

podemos pensar en cambios funcionales que no tengan correlatos bioquímicos específicos.

En síntesis, no es aun posible especificar con precisión los mecanismos que determinan los cambios en el funcionamiento intelectual que hemos descrito. Por un lado, no parece ser factible que problemas en el transporte de oxígeno puedan explicar dichos cambios y, por otro lado, los estudios neuroquímicos son sugestivos pero no necesariamente definitivos. Se necesita mayor información para llegar a una conclusión.

Validez externa

Este término se refiere a la generalización de los datos obtenidos de los estudios en cuestión a poblaciones no estudiadas. Específicamente nos podemos preguntar si es que la información presentada es relevante a la población peruana.

Estrictamente hablando la validez externa de los datos es sólida ya que estos no se derivan de un solo estudio y de un solo contexto ecológico. Los datos provienen de varios estudios en poblaciones diferentes que pueden tambien variar en algunos factores causales de la anemia ferropriva. Por ejemplo, en Cambridge la causalidad de la deficiencia de hierro es exclusivamente de caracter nutricional, mientras que en Chon Buri o en Kabalawan la causalidad puede incluir infecciones parasíticas. Sin embargo, pese a no tener la información necesaria, me atrevo a decir que la generalización de los datos puede estar limitada por ciertos elementos de contexto. En particular, creo que la anemia ferropriva debe interactuar con el estado nutricional general del organismo y con factores socio-ambientales. Esto implica que sus efectos pueden aumentar si coexiste con otras formas de desnutrición o puede disminuir si el estado general de nutrición y salud del organismo es bueno. Asi mismo, cuando la anemia se presenta en niños que viven en condiciones donde no pueden satisfacer necesidades educacionales, sociales y emocionales básicos el efecto puede aumentar y, por el contrario, puede disminuir si el niño es puesto en un contexto social generalmente favorable.

Como se anotó anteriormente Lozoff (1991) ha planteado la posibilidad que los efectos de la anemia ferropriva en la infancia puedan tener efectos a largo plazo. Yo no concuerdo con esa posición sino en condiciones particulares. Sobre la base de información sobre el desarrollo psicobiológico del ser humano he adoptado la posición que la plasticidad del desarrollo cognoscitivo es grande y que existe una tendencia básica del organismo para dirigir la trayectoria del desarrollo hacia un cauce normal (Waddington, 1981; Kuo, 1967). Ello permite que aún después de estar expuesto a un stress biológico durante el período crítico del crecimiento cerebral el niño puede desarrollarse bien. La información existente

hace pensar que solo en contadas oportunidades un stress biológico puede desviar permanentemente la trayectoria del desarrollo de su cauce normal y producir un efecto funcional que pueda ser detectado años ~~mas~~ tarde. De acuerdo con investigaciones y con planteamientos teóricos recientes creo que esas oportunidades ocurren solo cuando el stress temprano es severo y altera procesos bioquímicos o estructuras cerebrales básicas (Ver, por ejemplo, Horowitz, 1987). En el caso específico de la anemia ferropriva mi opinión es que la sola presencia de dicha condición en la infancia no es suficiente para afectar el proceso del desarrollo a largo plazo. Pienso que dichos efectos solo pueden ocurrir si es que la anemia ferropriva es crónica y severa e interfiere con la relación del niño con su ambiente de una manera continua a través del tiempo. Es cierto, sin embargo, que la prevalencia de la anemia ferropriva crónica es alta entre los infantes en poblaciones sin recursos económicos para disponer de una dieta rica en hierro hemínico.

Desde un punto de visto de salud pública el tratamiento de la deficiencia de hierro no es complicado ni costoso (Levin, Pollitt, Galloway y McGuire. En prensa). Obviamente la intervención más exitosa es aquella que produce un aumento en el consumo de los alimentos con hierro hemínico que tienen alta biodisponibilidad. Pero cuando ello no se puede lograr debido a factores sociales y económicos así como políticos se deben considerar las intervenciones de suplementación o, aun mejor, la fortificación con hierro de los alimentos más populares. En todo caso, debemos considerar que la anemia ferropriva debe ser controlada ya que, además de disminuir la calidad de vida del ser humano, ésta produce efectos funcionales que limitan la capacidad de los individuos para contribuir productivamente al desarrollo de su sociedad.

Referencias

- ACC/Subcommittee on Nutrition. (June, 1990). *Report of joint ACC/SCN workshop on iron deficiency control*. Summary of ACC/SCN workshop in Dublin, Ireland.
- Amat y León, C. & Curonisy, D. (1981) *La Alimentación en el Perú*. Lima, Perú: Universidad del Pacífico.
- Beaton, G. H., Corey, P. N., & Steele, C. (1989). Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(3, Suppl.), 575-585.
- Cook, J. D., Finch, C. A., & Smith, N. J. (1976). Evaluation of the iron status of a population. *Blood*, 48, 449.
- Cook, T. D. & Campbell, D. T. (1979). *Quasi-experimentation: Design and analysis issues for field settings*. Chicago: Rand McNally.

- Dallman, P. R., Siimes, M. A., & Manies, E. C. (1975). Brain iron: Persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. *British Journal of Haematology*, 31, 209.
- Dallman, P. R. (1982). Biochemical and hematologic indices of iron deficiency. In E. Pollitt & R. L. Leibel (Eds.), *Iron deficiency: Brain biochemistry and behavior*, (pp. 63-77). New York: Raven Press.
- Dallman, P. R., & Reeves, J. D. (1984). Laboratory diagnosis of iron deficiency. In A. Stekel (Ed.) *Iron nutrition in infancy and childhood* (pp. 11-44). New York: Nestlé, Vevey/Raven Press.
- DeMaeyer, E., Adiels-Tegman, M. (1985). The prevalence of anemia in the world. *World Health Statistic Quarterly*, 38, 302-316.
- Fairbanks, V. F., Fahey, J. L., & Beutler, E. (1971). *Clinical Disorders of Iron Metabolism*. New York: Grune & Stratton.
- Fisher, M. A. & Zeaman, D. (1973). An attention-retention theory of retardate discrimination learning. In N. R. Ellis (Ed.), *International review of research in mental retardation*, Vol. 6. New York: Academic Press.
- Florentino, R. F., & Guirriec, R. M. (1984). Prevalence of Nutritional Anemia in Infancy and Childhood with Emphasis on Developing Countries. In A. Stekel (Ed.), *Nestlé nutrition workshop series: Vol. 4. Iron Nutrition in infancy and childhood* (pp. 61-74). New York: Nestlé, Vevey/Raven Press.
- Greenough, W. T., Black, J. E., & Wallace, C. S. (1987). Experience and brain development. *Child Development*, 58, 539-559.
- Dobbing, J. & Smart, S. J. (1973). Early undernutrition, brain development and behavior, In *Clinics in Developmental Medicine*, (Publication 47). London: Spastic International Medicine Publications.
- Hathirat, P., Valyasevi, A., Kotchabhakdi, N. J., Rojroongwasinkul, N. & Pollitt, E. (en prensa). Effects of an iron supplementation trial on the iron status of Thai school children. *British Journal of Nutrition*.
- Horowitz, F. D. (1987). *Exploring developmental theories: Toward a structural behavioral model of development*. Hillsdale, NJ & London: Lawrence Erlbaum Associates.
- International Nutritional Anemia Consultative Group. (1979). *Iron deficiency in infancy and childhood*. Washington, DC: The Nutrition Foundation.
- Kuo, Z-Y. *The dynamics of behavior development*. New York: Random House, 1967.
- Leibel, R. Greenfield, D. & Pollitt, E. (1979). Iron deficiency: Behavior and brain biochemistry. In M. Winick (Ed.), *Human Nutrition: A Comprehensive Treatise, Vol. 1, Nutrition: Pre- and Post*, (pp. 383-439). New York: Plenum Press.
- Lercari, C. B. (1988). *Los niños del pueblo: Situación nacional y el caso del Cusco*. Lima, Perú: Taller Gráfico de Tarea, Asociación de Publicaciones Educativas.

- Levin, H. M., Pollitt, E., Galloway, R., y McGuire, J. (en prensa). Micronutrient deficiency disorders. En: Dean T. Jamison y W. Henry Mosley (Editores). *Disease Control Priorities in Developing Countries*. New York: Oxford University Press para el Banco Mundial.
- Lozoff, B., Jimenez, E., & Wolf, A. W. (1991). Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *New England Journal of Medicine*, 325 (10), 687-694.
- Lozoff, B. (1989). Methodologic issues in studying behavioral effects of infant iron-deficiency anemia. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50 (3, Suppl.), 641-651.
- Pollitt, E., Greenfield, D., Saco-Pollitt, C., & Joos, S. (1984). A validation of attention-retention tests in studies on malnutrition and behavior in two cultures. In J. Brozek & B. Schurch (Eds.) *Malnutrition and behavior: Critical assessment of key issues* (pp. 186-202). Lausanne, Switzerland: The Nestlé Foundation.
- Pollitt, E., Hathirat, P., Kotchabhakdi, N., Missell, L., & Valyasevi, A. (1989). Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(3, Suppl.), 687-696.
- Pollitt, E., Perez-Escamilla, R., Wayne, W., Latham, M., & Stephenson, L. (en prensa). Short term effects of treatment of hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* on information processing among Kenyan school children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*.
- Pollitt, E., Soemantri, A. G., Yunis, F., & Scrimshaw, N. S. (January, 1985). Cognitive effects of iron-deficiency anemia [Letter to the editor]. *The Lancet*, 158.
- Pollitt, E. & Leibel, R. L. (1976). Iron deficiency and behavior. *Journal of Pediatrics*, 88(3), 372-281.
- Pollitt, E., Saco-Pollitt, C., Leibel, R. L. & Viteri, F. E. (1985). Iron deficiency and behavioral development in infants and preschool children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 43, 555.
- Pollitt, E., Leibel, R. L., & Greenfield, D. B. (1983). Iron deficiency and cognitive test performance in preschool children. *Nutrition and Behavior*, 1, 137-146.
- Pollitt, E., Kim, I., & Soemantri, A. G. (1986). Iron deficiency anemia and school achievement among rural Indonesian children. In A. Demjirian & M. B. Dubuc (Ed.), *Human growth: A multidisciplinary review* (pp. 273-282). London: Taylor & Francis.
- Pollitt, E., Viteri, F., Saco-Pollitt, C. & Leibel, R. (1982). Behavioral effects of iron deficiency anemia in children. In E. Pollitt & R. L. Leibel (Eds.) *Iron deficiency, brain biochemistry and behavior* (pp. 299-301). New York: Raven Press.
- Seshadri, S. & Gopaldas, T. (1989). Impact of iron supplementation on cognitive functions in preschool and school-aged children: the Indian experience.

- American Journal of Clinical Nutrition*, 50(3, Suppl.), 675-684.
- Soemantri, A. G., Pollitt, E., & Kim, I. (1985). Iron deficiency anemia and education achievement. *American Journal of Clinical Nutrition*, 42, 348-351.
- Soewondo, S., Husaini, M. & Pollitt, E. (1989). Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(3, Suppl.), 667-673.
- Stekel, A. (1984). Prevention of iron deficiency. In A. Stekel (Ed.), *Iron nutrition in infancy and childhood* (pp. 179-194). New York: Nestlé Vevey/Raven Press.
- Stephenson, L. S. (1987). *Impact of helminth infections on human nutrition*. London: Taylor & Francis.
- Waddington, C. H. In E. Tobach, L. R. Aronson, & E. Shaw (Eds.) *Biopsychology of development*, (pp. 17-23). New York: Academic Press, 1981.
- Walter, T. (1989). Infancy: Mental and motor development. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(3, Suppl.), 655-662.
- Yehuda, S. & Youdim, M. B. H. (1988). Brain iron deficiency: Biochemistry and behaviour. In M. B. H. Youdim (Ed.), *Topics in Neurochemistry and Neuropharmacology, Vol. 2: Brain Iron: Neurochemical and behavioral aspects* (pp. 89-114). London: Taylor & Francis.
- Yépez, R. & Estevez, E. (1987). *El hierro en la alimentación del hombre: Edición de Homenaje al XI Congreso Médico Nacional*. Quito, Ecuador: Ed. FCM.
- Youdim, M. B. H., Ben-Sháchar, D., & Yehuda, S. (1989). Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50(3, Suppl.), 607-616.
- Youdim, M. B. H. & Green, A. R. (1977). Biogenic monoamine metabolism and functional activity in iron-deficient rats: behavioural correlates. *Ciba Foundation Symposium*, 51, 201-223.
- Zeaman, D. & House, B. J. (1966). The relation of I.Q. and learning. In R. M. Gagne (Ed.) *Learning and individual differences* (pp. 192-212). Columbus, OH: Merrill.