

REVISIÓN

Deficiencia de hierro en la infancia (I). Concepto, prevalencia y fisiología del metabolismo férrico

E. Monteagudo Montesinos, B. Ferrer Lorente
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «La Fe». Valencia

Resumen

Se revisa la prevalencia de la deficiencia de hierro en la población, especialmente en los niños. Se analizan los datos disponibles sobre la repercusión neuropsicológica y las consecuencias potenciales de la ferroterapia sobre el crecimiento en pacientes que no la requieren. Se exponen las recomendaciones actuales de ingesta media diaria de hierro y los aspectos más relevantes del metabolismo férrico desde el punto de vista clínico.

Palabras clave

Hierro, niño, ferropenia, anemia ferropénica, metabolismo férrico

Abstract

Title: Lack of iron during childhood (I). Concept, prevalence and physiology of the ferric metabolism

The prevalence of iron deficiency in the population, especially in children is checked. The available data is analyzed about the neuropsychological repercussion and the possible consequences of iron deficiency on the growth in patients that do not require it. The actual recommendations are exposed of a daily intake of iron and the most relevant aspects of iron metabolism from a clinician perspective are delineated.

Keywords

Iron, child, iron deficiency, iron deficiency anemia, ferric metabolism

Concepto y clasificación

La ferropenia es la deficiencia de hierro corporal total, con o sin anemia. Puede presentar diversos niveles de gravedad y, dada la distribución del hierro, puede tener múltiples repercusiones clinicobiológicas. Atendiendo a la intensidad, y por tanto al nivel de depleción de los compartimentos biológicos del hierro, podemos clasificarla en ferropenia latente (déficit de los depósitos de reserva del organismo), ferropenia manifiesta (depleción del hierro plasmático o circulante) y anemia ferropénica (afectación de la hematopoyesis). Las consecuencias biológicas y su expresión clínica serán mayores cuanto más profunda sea la deficiencia, dada la amplia distribución y funciones del hierro en nuestro organismo.

Los límites establecidos en los valores de la hemoglobina que definen la existencia de anemia recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ son:

- Lactantes de 6 meses a niños de 59 meses: 11 g/dL.
- Niños de 6 a 11 años: 11,5 g/dL.
- Niños de 12 a 14 años: 12 g/dL.

Estos valores límite de normalidad son similares a los aportados por Dallman y Simes², con la diferencia de que estos autores establecieron el límite para niños de 6 meses a 2 años de edad en 10,5 g/dL.

Importancia de su estudio

Aunque el hierro es uno de los metales más abundantes en la corteza terrestre, la ferropenia y la anemia ferropénica constituyen uno de los principales problemas de salud, con mayor impacto en los países menos desarrollados.

La importancia de su estudio viene dada no sólo por la magnitud del problema, sino por las consecuencias observadas y por las repercusiones de una prevención o terapéutica inadecuadas.

Prevalencia

Según los datos recogidos por la OMS³, se ha hecho la estimación de que alrededor de 1.620 millones de personas padecen anemia (un 24,8% de la población), en su mayoría debido a una deficiencia de hierro. El impacto es mayor, por este orden, en niños lactantes y preescolares, en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil. Según el grado de desarrollo de los países, se observa en las mismas franjas de la población una frecuencia entre 2 y 4 veces superior en los países no industrializados respecto a los países industrializados.

Centrándonos en la deficiencia de hierro en la población pediátrica, hemos seleccionado cuatro estudios sobre la prevalencia de la deficiencia de hierro en sus diversos grados en

TABLA 1

Prevalencia de la ferropenia en la población infantil española, europea y norteamericana

	Ámbito	Ferropenia latente (%)	Ferropenia manifiesta (%)	Anemia ferropénica (%)
Arija et al., 1997	España			
	4-8 años	14	2,3	0,2
	8-12 años	9,7	1,1	0,1
	12-16 años H	12,1	1,7	0,9
	12-16 años M	10	5	1,6
Durá et al., 2002	Estella			
	12 meses	3,2	2,1	4,3
Eurogrowth Iron Study, 2001	11 países europeos			
	12 meses	9,4	7,2	2,3
CDC, 1999-2000	Estados Unidos			
	1-2 años		7	2
	3-5 años		5	
	6-11 años		4	
	12-15 años H		5	
	12-15 años M		9	12-19 años M: 3

H: hombres; M: mujeres.

diferentes ámbitos (España^{4,5}, Europa⁶ y Estados Unidos⁷), cuyos resultados se muestran en la tabla 1. La prevalencia de anemia ferropénica en los lactantes oscila entre el 2 y el 4,3%, si bien hemos de tener presente que la muestra española corresponde a una población exclusivamente, y que España es uno de los 11 países incluidos en el estudio europeo. La deficiencia de hierro considerada globalmente afecta a alrededor del 9,5% de los lactantes en el estudio español y al 19% en el estudio europeo. Los resultados indican también una mayor prevalencia de ferropenia en el otro grupo de riesgo, el de los adolescentes, cuya afectación alcanza un 15%.

Repercusión clínica

La principal función del hierro en el organismo es fijar reversiblemente el oxígeno para su transporte o almacenamiento, así como aceptar y liberar electrones para generar fuentes inmediatas de energía. El hierro no sólo se encuentra en los compuestos que contienen el grupo HEM (hemoglobina, mioglobina), sino que es vital para múltiples sistemas enzimáticos esenciales para la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular de diversos tejidos, entre ellos el tejido nervioso⁸.

Ferropenia y alteraciones neuropsicológicas

Desde el punto de vista biológico, algunas observaciones importantes sustentan una base racional de apoyo a la hipótesis de que la ferropenia severa puede causar alteraciones en el desarrollo cognitivo, motor y de la conducta⁹; incluso se la ha relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad^{10,11} y con el síndrome de las piernas inquietas^{11,12}. Por ejemplo, se ha observado que el hierro interviene en los procesos de mielinización^{13,14}, en el sistema dopaminérgico y otros neurotransmisores^{9,15-22}; como consecuencia de ello, la ferropenia causa una disminución en la velocidad de conducción visual y auditiva^{15,21,23} que, junto con otras alteraciones neurobiológicas^{22,24}, es la base de los hallazgos clínicos observados.

Desde hace dos décadas se ha publicado abundante bibliografía^{15-21,25,26} que estudia la relación entre la deficiencia de hierro y las alteraciones neuropsicológicas, como el retraso en los hitos del desarrollo y las alteraciones en el humor o el carácter, en la sociabilidad y en el rendimiento escolar. Se ha comprobado que dichas alteraciones persisten tras 10 años de seguimiento²⁷, como en el estudio de Chile²⁶. Existe cierta controversia al respecto, pues aunque hay una asociación clara entre la ferropenia severa y estas alteraciones (sobre todo en lactantes y niños en edad preescolar), no se ha demostrado su reversibilidad tras la normalización del estado férrico²⁰. Este último dato es para algunos autores una condición no cumplida que consideran necesaria para fundar la relación causal²¹, lo cual es discutible, pues la lesión establecida por una deficiencia severa de hierro puede tener un carácter irreversible, a pesar de restablecerse unos parámetros normales en el metabolismo férrico. Existe una revisión de la Colaboración Cochrane en la que se concluye que, en niños con anemia ferropénica, la ferrotterapia no tiene efecto sobre el desarrollo psicomotor cuando se hace una evaluación a los 5-11 días de tratamiento (esto parece obvio dado el corto plazo en que se evalúa). Sin embargo, en las evaluaciones realizadas con posterioridad a los 30 días del inicio del tratamiento no hay un efecto que se muestre definitivo, aunque sí es clínicamente relevante, y mientras se realizan estudios controlados se considera beneficioso el tratamiento en niños con deficiencia de hierro²⁸. El problema de todos estos estudios es que están sujetos a sesgos de difícil control por factores de tipo socioeconómico y cultural. Con el fin de evaluar el efecto al administrar hierro de forma preventiva en niños hematológicamente normales, McCann y Ames²¹ citan dos estudios en los que la administración de hierro con indicación preventiva durante la lactancia puede tener efectos beneficiosos sobre el desarrollo. De esta manera, se evitaría que la ferropenia severa en periodos críticos del desarrollo neuronal (como la lactancia) causara deficiencias difícilmente reversibles.

TABLA 2 **Contenido férrico del organismo a diferentes edades (por cada kg de peso que se gana se requieren 35-45 mg de hierro elemental)**

Edad	Peso (kg)	Hierro corporal (mg/kg)	Hierro corporal (mg)
Nacimiento	3,27	75	245
6 meses	7,85	37	290
1 año	10,15	38	386
2 años	12,59	39	491
8 años	25,3	39	987

Ferrotterapia y retraso del crecimiento

Aunque existe controversia²⁹⁻³⁵, en diversos estudios se ha observado un retraso en los incrementos de peso y/o talla en los niños suplementados con hierro que disponían de depósitos férricos normales^{30,32-35}. A pesar de ello, este hecho es de escasa magnitud y los estudios realizados al respecto no contaban con un diseño específico para este objetivo, por lo que las conclusiones no son definitivas. Pero sí indican una alerta sobre la ausencia de inocuidad de la ferrotterapia en niños sanos con depósitos adecuados de hierro, así como las implicaciones que esto puede tener a la hora de establecer programas preventivos. Una hipótesis no comprobada que explicaría este hallazgo es la competitividad por el receptor para su absorción intestinal (proteína transportadora de iones metálicos divalentes [DMT1]) entre el hierro y los metales divalentes, cuya carencia puede influir en el crecimiento, como el cobre y, especialmente, el cinc, por su repercusión en el IGF-1.

Balance

Del análisis de lo citado anteriormente y a partir de las conclusiones de diversos autores^{29,34,36}, deben adaptarse los programas de suplemento de hierro con objeto de adecuar la cantidad de hierro dietético en las fórmulas y cereales, así como la cronología de la introducción en el lactante de alimentos ricos en hierro HEM para garantizar un aporte adecuado. Los programas de suplemento con hierro medicinal deben dirigirse a poblaciones diana de alto riesgo y a niños en los que se haya demostrado una deficiencia de hierro.

Metabolismo férrico: aspectos de interés clínico

Contenido y distribución del hierro corporal

El hierro es un nutriente esencial en los seres humanos. El 75% forma parte del grupo HEM (65% en la hemoglobina y 10% en la mioglobina, los citocromos, la catalasa y la mieloperoxidasa), un 22% se encuentra en los depósitos de reserva en forma de ferritina y hemosiderina, y un 3% se integra en sistemas enzimáticos muy importantes (tirosinhidroxilasa, succinato deshidrogenasa, xantinaoxidasa y ribonucleótido reductasa). El hierro circulante (unido a la transferrina) constituye solamente el 0,1% del hierro corporal, aproximadamente 3,5-4 mg en los

TABLA 3 **Requerimientos diarios de hierro biodisponible (mg/día)**

Edad	0-6 meses	6 meses-1 año	1-2 años	2-8 años
Crecimiento	0,25	0,53	0,29	0,23
Pérdidas	0,24	0,37	0,46	0,56
Total	0,49	0,90	0,75	0,79

adultos⁸. El contenido férrico varía con la edad (tabla 2). El feto tiene avidez por el hierro y lo va acumulando progresivamente, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo, de forma que al nacimiento dispone de una reserva adecuada para los primeros meses de vida, el momento en que proporcionalmente se dispone de mayor cantidad de hierro (75 mg/kg). Con el crecimiento se requiere un aporte aproximado de 35-45 mg por cada kg ganado; de ahí que los periodos de máximo crecimiento sean los de mayor riesgo para sufrir ferropenia.

Los factores determinantes de las reservas de hierro al nacimiento son: madurez gestacional, estado nutricional, estado férrico materno, pérdidas prenatales (transfusiones fetomateras y fetofetales, metrorragias del tercer trimestre) y pérdidas perinatales (placenta previa, desprendimiento placentario, ligadura precoz de cordón y patología neonatal con las extracciones necesarias para su manejo).

Requerimientos de hierro

Las pérdidas fisiológicas de hierro, originadas por la descamación cutánea, del tubo digestivo y de las vías urinarias, son aproximadamente de 0,5 mg/m²/día. En la mujer en edad fértil hay que añadir un promedio de 1,5 mg/día procedente de la pérdida menstrual habitual (no superior a 40 mL al mes). En la tabla 3 se exponen los requerimientos diarios de hierro biodisponible calculados en función de la edad; se observa que uno de los periodos críticos es el segundo semestre de vida⁸.

Recomendaciones de ingesta media de hierro

A partir de lo citado con anterioridad se han proporcionado las recomendaciones de ingesta media diaria de hierro (DRI)³⁷ (tabla 4), teniendo en cuenta que el porcentaje de hierro absorbido o biodisponible es de alrededor del 10% en el hierro inorgánico y del 20-30% en el hierro HEM (los valores indicados son de hierro elemental). En los lactantes sanos alimentados al pecho, se considera suficiente una cantidad de 0,27 mg/día durante los primeros 6 meses de vida, teniendo en cuenta la alta biodisponibilidad del hierro en la leche materna y unas reservas férricas adecuadas al nacimiento.

Factores determinantes de la absorción de hierro

El hierro se absorbe fundamentalmente en el duodeno. El hierro hemínico es el absorbido con mayor eficacia; le sigue el hierro ferroso o divalente y después el férrico o trivalente. Si hay una deficiencia de hierro, se incrementa la absorción de hierro hasta 3-4 veces. En la figura 1 se indican los factores que determinan un incremento o una disminución de la absor-

TABLA 4	Recomendaciones de ingesta media de hierro según la edad ^a (mg/día)						
	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	4-8 años	9-13 años	14-18 años (varones)	14-18 años (mujeres)
	0,27 ^b	11	7	10	8	11	15

^aDietary Reference Intakes for Iron (<http://www.nap.edu>). ^bIngesta media considerada adecuada en lactantes alimentados al pecho.

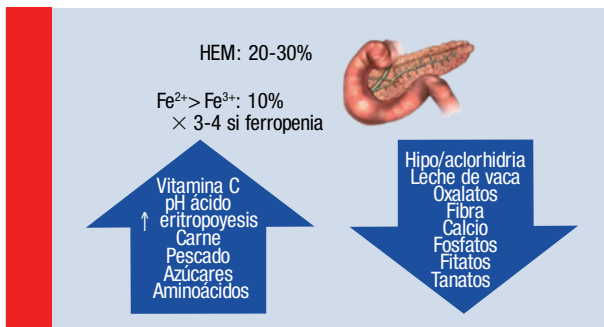


Figura 1. Absorción del hierro: factores determinantes

ción del hierro según su presencia en la dieta^{1,8,38}. Hay que destacar el papel fundamental del pH ácido para la absorción del hierro, factor que cabe tener en cuenta dada la prescripción cada vez más frecuente de los antiácidos y sobre todo de los inhibidores de la bomba de protones. Los fitatos, presentes en los cereales enteros y en las fórmulas de soja, y los tanatos, presentes en el té, el café y el cacao, disminuyen la absorción de hierro. Debido a este efecto, los cereales suelen ir enriquecidos con hierro, y las recomendaciones para la composición de la fórmula de soja incluyen un contenido férrico superior.

Mecanismo de absorción en el enterocito

La absorción del hierro por el enterocito y su regulación constituyen el principal mecanismo de mantenimiento de la homeostasis del hierro. A diferencia de otros elementos, no existe un mecanismo de excreción regulado que participe en el mantenimiento de la homeostasis. Pero, además, estamos sólo empezando a conocer los mecanismos que regulan la absorción, cuya desviación conduce a la deficiencia o sobrecarga de hierro en diversas enfermedades.

Se ha comprobado que la regulación a la baja en la absorción de hierro en el lactante es inmadura hasta los 9 meses^{39,40}, ya que es incapaz de disminuir el porcentaje de hierro absorbido aun teniendo depósitos férricos adecuados, lo que predispone a acumular hierro en exceso, con la posible toxicidad que ello conlleva, y probablemente a competir en la absorción con otros metales divalentes (cinc, cobre), generando una patología derivada del déficit de éstos cuando se administra en niños con depósitos adecuados.

En la figura 2 se expone de forma esquemática el conjunto de fenómenos biológicos implicados en la absorción de hierro por el enterocito. Simplificando al máximo, podemos decir que

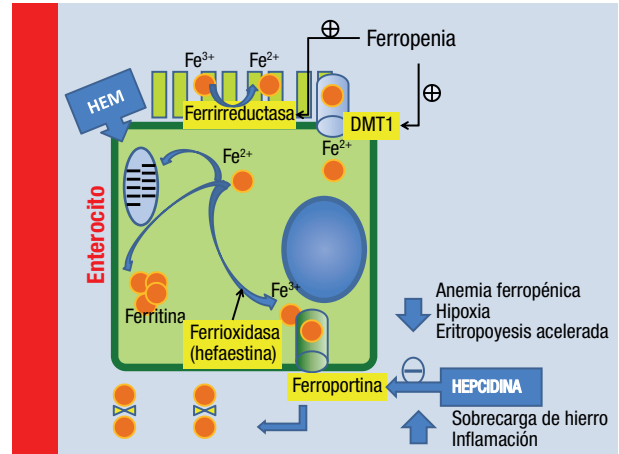


Figura 2. Absorción del hierro. Mecanismos implicados en el enterocito. DMT1: proteína transportadora de iones metálicos divalentes; \times : transferrina

la regulación por el enterocito se compone de una puerta de acceso al enterocito, que facilita el paso a través de la membrana apical, y una puerta de salida, que permite o evita la salida del hierro; si no se permite su salida, queda almacenado en el enterocito y se pierde por el tubo digestivo cuando se produce la descamación intestinal. La absorción del hierro HEM es independiente de este mecanismo. La absorción del hierro no HEM se realiza preferentemente en forma de hierro divalente, para lo cual el hierro trivalente es sometido a reducción por el pH ácido o por acción de una ferrioreductasa presente en el borde en cepillo del enterocito. Dispuesto el Fe^{2+} en la porción apical, es transportado al interior por la proteína transmembrana DMT1, que también posibilita el paso de otros iones divalentes, como el cinc, el cobre, el manganeso, el plomo, el cadmio y el cobalto⁴¹. Dicho transportador sólo actúa con un pH ácido. Una vez en el citoplasma del enterocito, el Fe^{2+} tiene tres posibles destinos: la mitocondria (para síntesis enzimática), el depósito en forma de ferritina o la salida a la circulación previo paso a forma Fe^{3+} por acción de una ferrioxidasa llamada hefaestina⁴². El Fe^{3+} se traslada al exterior mediante otra proteína transmembrana, la ferroportina⁴³, que facilitará la salida y la unión a la transferrina para su transporte plasmático. A este nivel se encuentra otro péptido, de origen hepático, la hepcidina⁴⁴, que es capaz de unirse a la ferroportina y formar un complejo que se internaliza y degrada, evitando el acceso plasmático al hierro y generando así la pérdida por la descamación intestinal.

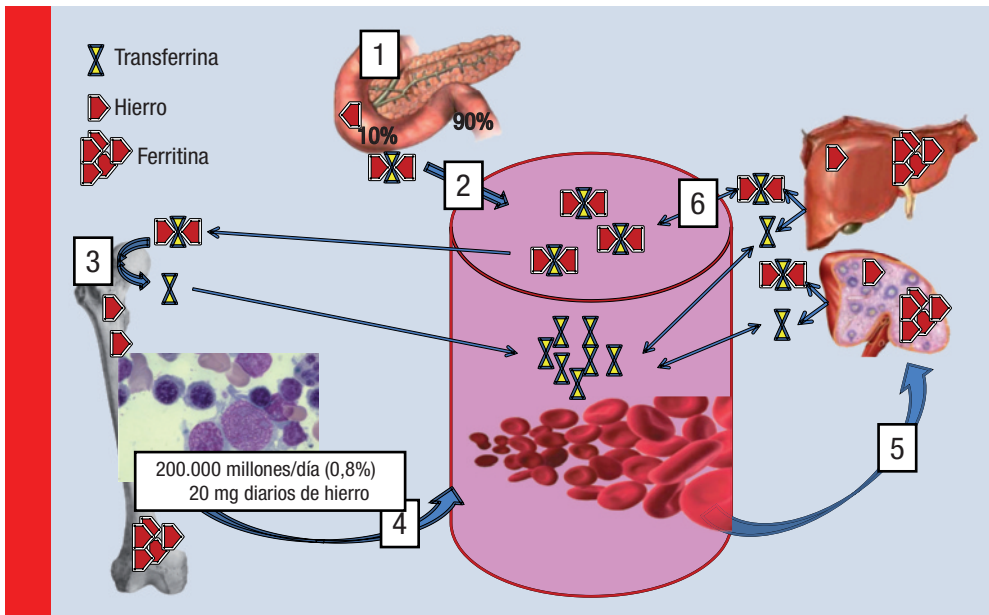


Figura 3. Distribución y reciclaje del hierro

La regulación de la absorción se produce por:

- Disponibilidad de hierro divalente: condicionada por el pH, la dieta y la expresión/actividad de la ferrirreductasa (incrementada en situación de ferropenia).
- Expresión/actividad de la DMT1: necesita un pH ácido y está incrementada en la ferropenia.
- Saturación de la DMT1: se ha observado que tras una ingesta importante de hierro durante varios días, la absorción se bloquea temporalmente, aun persistiendo el estado de ferropenia.
- Expresión/actividad de la hepcidina: está aumentada en procesos inflamatorios y sobrecarga de hierro, y disminuida cuando hay anemia ferropénica, hipoxia y aumento de la eritropoyesis.

Distribución y reciclaje del hierro

El metabolismo férrico en nuestro organismo es un verdadero ejemplo biológico de reciclaje (figura 3). Se calcula que un adulto renueva diariamente el 0,8% de su masa eritrocitaria (200.000 millones de hematíes), lo que supone un requerimiento de 20 mg diarios de hierro, la mayor parte de los cuales se obtienen del reciclaje del hierro^{45,46} a partir de hematíes viejos que han sido destruidos por el sistema mononuclear fagocítico, fundamentalmente en el bazo⁴⁷. Por otra parte, las pérdidas por descamación cutánea e intestinal son de 0,5-1 mg/día, requerimientos obtenidos mediante absorción intestinal del hierro. Pero en el niño los requerimientos son superiores debido al crecimiento que implica un aumento de la volemia y de la masa corporal, fundamentalmente el tejido muscular.

El hierro circulante supone el 0,1% del hierro corporal total (3,5-4 mg en el adulto), y va unido en su mayor parte a la transferrina, proteína que cumple tres funciones muy importantes: posibilita la solubilidad del hierro, evita el daño oxidativo del

hierro libre y facilita el transporte plasmático y el acceso al interior de las células. Cada molécula de transferrina es capaz de transportar dos átomos de hierro. En condiciones fisiológicas, solamente un tercio de los *locus* disponibles están ocupados por átomos de hierro, probablemente con el fin de mantener un margen de seguridad que evite la circulación de hierro libre ante sobrecargas de hierro. Para cumplir su función de facilitar el acceso del hierro al interior de las células o captarlo de éstas para su transporte, se dispone de un receptor específico en la superficie celular, el receptor de la transferrina, que posibilita la incorporación del hierro al interior de las células mediante la endocitosis de la transferrina con los dos átomos de hierro que transporta^{48,49}.

Puntos clave

- La deficiencia de hierro en la infancia sigue siendo un problema importante de salud, y los lactantes son especialmente vulnerables. Su prevención debe ser un objetivo básico.
- Se ha documentado con una evidencia razonable la repercusión neuropsicológica de la deficiencia grave de hierro en el lactante, e incluso su irreversibilidad en algunos casos.
- Existen datos suficientes para hacer una llamada de atención sobre los posibles efectos adversos que puede tener la feroterapia sobre el crecimiento en niños con depósitos adecuados de hierro.
- Las pautas de alimentación infantil deben establecerse en función, entre otros factores, de las DRI para el hierro. Se considera adecuada y deseable la lactancia materna durante los primeros 6 meses de vida.
- La absorción del hierro por el enterocito y su regulación constituyen el principal mecanismo de mantenimiento de la homeostasis del hierro. El pH intraluminal y la composición

de la dieta influyen decisivamente en la disponibilidad para su absorción.

- El metabolismo férrico es un excelente ejemplo biológico de reciclaje. ■■■

Bibliografía

1. WHO, CDC. Assessing the iron status of populations, 2.ª ed. Ginebra: WHO, 2007.
2. Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1979; 94: 26-31.
3. De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Global database on anemia. Ginebra: WHO, 2008.
4. Arijia Val V, Fernández Ballart J, Salas Salvadó J. Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 425-430.
5. Durá Travé T, Díaz Vélaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. *An Esp Pediatr*. 2002; 57: 209-214.
6. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, Van't-Hof MA, Haschke F, et al. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr*. 2001; 90: 492-498.
7. CDC. Iron deficiency. United States 1999-2000. *MMWR*. 2002; 51: 897-899.
8. Andrews NC, Bidges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan, Orkin, eds. *Hematology of infancy and childhood*, 5.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1998; 423-461.
9. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*. 2008; 138: 2.534-2.536.
10. Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M. Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 18: 393-399.
11. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaim M, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol*. 2008; 38: 20-26.
12. Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Med Hypotheses*. 2008; 70: 1.128-1.132.
13. British Nutrition Foundation. Iron, the brain and neurodegeneration. Iron: nutritional and physiological significance. The report of the British Nutrition Foundation Task Force. Londres: Chapman Hall, 1995; 88-92.
14. Dallman PR, Siimes MA, Manies EC. Brain iron: persistent deficiency following short term iron deprivation in the young rat. *Br J Haematol*. 1975; 31: 209-215.
15. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro R, Reyes S, Garrido MI, Duran S, et al. Sleep and neurofunctions throughout child development: lasting effects of early iron deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48 Supl 1: 8-15.
16. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev*. 2008; 84: 479-485.
17. Peirano PD, Algarin CR, Garrido MI, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy is associated with altered temporal organization of sleep states in childhood. *Pediatr Res*. 2007; 62: 715-719.
18. Lozoff B, Corapci F, Burden MJ, Kaciroti N, Angulo-Barroso R, Szawal S, et al. Preschool-aged children with iron deficiency anemia show altered affect and behavior. *J Nutr*. 2007; 137: 683-689.
19. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol*. 2006; 13: 158-165.
20. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006; 64: 34S-43S.
21. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 931-945.
22. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*. 2009; 132: 2.403-2.412.
23. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 683-690.
24. Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr*. 2007; 137: 524S-530S.
25. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull*. 2007; 28 Supl: 560-571.
26. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull*. 2003; 24 Supl: 104-110.
27. Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000; 105: e51.
28. Logan S, Martins S, Gilbert R. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2: CD001444.
29. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 337-345.
30. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa RL, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breastfed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002; 132: 3.249-3.255.
31. Gahagan S, Yu S, Kaciroti N, Castillo M, Lozoff B. Linear and ponderal growth trajectories in well-nourished, iron-sufficient infants are unimpaired by iron supplementation. *J Nutr*. 2009; 139: 2.106-2.112.
32. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1.261-1.276.
33. Lind T, Seswandhana R, Persson LA, Lonnerdal B. Iron supplementation of iron-replete Indonesian infants is associated with reduced weight-for-age. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 770-775.
34. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron-fortified cereal. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 76-87.
35. Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children. *J Trop Pediatr*. 2003; 49: 84-88.
36. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 584-599.

37. Institute of Medicine. Food and nutrition board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington DC: National Academy Press, 2001.
38. WHO. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. WHO 2001. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/index.html
39. Domellof M, Lonnerdal B, Abrams SA, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 198-204.
40. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr.* 2002; 132: 3.249-3.255.
41. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature.* 1997; 388: 482-488.
42. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* 1999; 21: 195-199.
43. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000; 275: 19.906-19.912.
44. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004; 306: 2.090-2.093.
45. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transf Clin Biol.* 2005; 12: 123-130.
46. Ganz T. Heparin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18: 171-182.
47. Huff RL, Hennessy TG, Austin RE, García JF, Roberts BM, Lawrence JH. Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. *J Clin Invest.* 1950; 29: 1.041-1.052.
48. Iacopetta BJ, Morgan EH. The kinetics of transferrin endocytosis and iron uptake from transferrin in rabbit reticulocytes. *J Biol Chem.* 1983; 258: 9.108-9.115.
49. Iacopetta BJ, Morgan EH, Yeoh GC. Receptor-mediated endocytosis of transferrin by developing erythroid cells from the fetal rat liver. *J Histochem Cytochem.* 1983; 31: 336-344.