



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Importancia de la ferropenia en el niño pequeño: repercusiones y prevención

A. Moráis López^a, J. Dalmau Serra^{b,*} y Comité de Nutrición de la AEP[◇]

^a Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España

Recibido el 30 de diciembre de 2010; aceptado el 31 de enero de 2011

Disponible en Internet el 21 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Hierro;
Ferropenia;
Desarrollo
psicomotor;
Prevención primaria;
Lactante;
Niño

KEYWORDS

Iron;
Iron deficiency;
Psychomotor
performance;
Primary prevention;

Resumen Los lactantes y niños menores de 5 años constituyen un grupo de riesgo para el desarrollo de ferropenia, al conjugarse frecuentemente en ellos unos requerimientos elevados con una ingesta escasa de hierro de alta biodisponibilidad. En esta edad, la ferropenia se ha relacionado con alteraciones del desarrollo psicomotor, entre otros trastornos, y algunos de sus efectos pueden permanecer en el tiempo, a pesar de la restauración de unos adecuados niveles de hierro. Por este motivo, las estrategias encaminadas a la prevención resultan de máxima importancia.

El pilar fundamental para la prevención de la ferropenia durante la lactancia y primera infancia es una adecuada orientación dietética. Durante los primeros 4-6 meses de vida, la leche materna es capaz de cubrir adecuadamente los requerimientos, debiendo utilizarse como alternativa, en caso necesario, una fórmula fortificada. Durante la diversificación, se recomienda introducir de forma precoz los cereales fortificados y las carnes. En el niño pequeño, el consumo diario de al menos una ración de alimentos que aporten hierro de alta biodisponibilidad, combinándolos adecuadamente con otros que favorezcan su absorción, es importante para lograr la cobertura de los requerimientos. Únicamente cuando éstos no sean cubiertos por la alimentación habitual, y en determinados grupos de riesgo, se debe realizar de forma seleccionada cribado y suplementación medicamentosa.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Iron deficiency in infants and toddlers: impact on health and preventive strategies

Abstract Infants and toddlers represent a risk population for iron deficiency (ID), due to their relatively high requirements, which are frequently associated with a poor intake of iron-rich foods. A possible association between ID and impaired cognitive and psychomotor development has been described, and it has been suggested that some of these effects can be irreversible. For this reason, prevention of ID has become a subject of much concern.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dalmau_jai@gva.es (J. Dalmau Serra).

◇ El listado de los miembros del Comité de Nutrición de la AEP se presenta en el anexo.

Infant;
Child

To promote an adequate dietetic iron intake is the most important approach for the prevention of ID. Exclusive breast-feeding provides adequate amounts of iron during the first 4-6 months of life, and iron-fortified formula should be used when an alternative is necessary. Fortified cereals and foods containing haem iron, such as meat, should be introduced early in complementary feeding. In toddlers, iron requirements can be satisfied with a daily consumption of at least one serving of iron-containing foods, along with enhancers of iron absorption. When daily requirements are not properly met by food intake, and in some high-risk populations, screening for ID and iron supplementation should be considered.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los efectos de la ferropenia sobre la salud y desarrollo del niño han sido objeto de numerosos estudios, dada la elevada prevalencia a nivel mundial de este trastorno nutricional, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La magnitud del problema ha favorecido que, en algunas áreas, se haya recomendado la suplementación preventiva con hierro medicamentoso sin cribado previo en ciertos rangos de edad y bajo determinadas circunstancias¹. Sin embargo, este extremo debe ser cuidadosamente valorado, ya que una ingesta excesiva de hierro en niños sin ferropenia podría interferir en la absorción de otros micronutrientes, entre otros efectos².

Las causas que motivan la deficiencia de hierro incluyen una ingesta insuficiente, unos requerimientos elevados en determinadas etapas de la vida o una pérdida excesiva³. En los lactantes y preescolares, los altos requerimientos debidos al crecimiento se conjugan frecuentemente con una ingesta escasa de hierro de alta biodisponibilidad, por lo que constituyen un importante grupo de riesgo junto con los adolescentes⁴. Otros grupos de riesgo los constituyen los lactantes hijos de madres diabéticas, en los que se han encontrado menores depósitos y menor contenido cerebral de hierro, los prematuros y los niños con sobrepeso⁵⁻⁷.

En 2002, un estudio realizado en nuestro país en lactantes sanos de 12 meses refirió una prevalencia de deficiencia de hierro del 9,6%, fundamentalmente asociada a prácticas dietéticas de riesgo para esta situación⁸. En el presente artículo se revisan las posibles consecuencias de la deficiencia de hierro en etapas tempranas de la vida y las estrategias para su prevención en menores de 5 años.

Evaluación de la deficiencia de hierro

Las situaciones de deficiencia de hierro se definen según parámetros hematológicos y bioquímicos, cuyos rangos de normalidad se han fijado a partir de datos de población sana (tabla 1). Sin embargo, no se han establecido rangos de ferropenia que se correlacionen con alteraciones fisiopatológicas concretas⁹.

Una dificultad para el estudio de la deficiencia de hierro en la infancia es la gran cantidad de factores que pueden influir en los valores de los parámetros usados. Las cifras de hemoglobina pueden variar en función de factores genéticos, la presencia de infecciones virales y la administración

de vacunas. Los niveles de ferritina sérica se alteran en los estados inflamatorios, lo mismo que las cifras de hierro sérico, transferrina y el índice de saturación de la transferrina, que además pueden variar a lo largo del día y tras las comidas. La utilización de la protoporfirina eritrocitaria libre, cuyos valores no se alteran durante procesos infecciosos, aún no está generalizada en población pediátrica ni han sido suficientemente definidos sus valores de normalidad para este grupo de edad. Lo mismo sucede con la determinación de los valores del receptor sérico de transferrina¹⁰. El contenido de hemoglobina de los reticulocitos es un indicador útil y con menos limitaciones que otros parámetros y sus valores de normalidad en población pediátrica han sido recientemente definidos y validados¹¹⁻¹³.

Efectos de la ferropenia y beneficios de su abordaje

Desarrollo del sistema nervioso

Durante el último trimestre de la gestación y los 2 primeros años de vida extrauterina el crecimiento cerebral es rápido, por lo que su vulnerabilidad a las carencias nutricionales es máxima. La deficiencia de hierro presente en épocas tempranas de la vida tiene consecuencias sobre la maduración del sistema nervioso y puede afectar tanto a su desarrollo morfológico como a su funcionamiento bioquímico. Su repercusión clínica guarda relación no sólo con la severidad de la restricción, sino también con el momento del desarrollo en el que ésta se produzca y su duración¹⁴.

A partir de estudios realizados en animales de experimentación, es sabido que los oligodendrocitos precisan hierro para una adecuada mielinización de las neuronas implicadas, entre otros, en los sistemas sensoriales (vista, oído). También se han descrito alteraciones morfológicas asociadas a la deficiencia de hierro en las áreas cerebrales donde asientan los procesos de memoria, como el hipocampo, y en el núcleo estriado^{15,16}. En lo que respecta a la maduración de las funciones neuroquímicas, se ha comprobado la sensibilidad de los sistemas dopaminérgicos a los cambios en el estado del hierro, que también actúa como cofactor en la ruta biosintética de la serotonina y noradrenalina. Tanto esta última como la dopamina están relacionadas con el desarrollo del comportamiento, el control motor, los ciclos del sueño, el aprendizaje y la memoria⁴.

Tabla 1 Parámetros de laboratorio utilizados para evaluar la deficiencia de hierro en menores de 5 años

Utilidad	Determinación					
	CHr	Ferritina	Sideremia	IST	CTFH	RsT
Ferropenia latente: depósitos disminuidos	< 25 pg	< 10-15 ng/ml	N	N	N	N
Ferropenia manifiesta: disminución del hierro circulante	< 25 pg	< 10-15 ng/ml	< 60 µg/dl	< 12% (< 4 años) < 15% (> 4 años)	> 400 µg/dl	> 2,5-3 mg/dl
Anemia ferropénica: eritropoyesis anormal	Hemoglobina (g/dl)	VCM (fl)^a	PEL (µg/dl)			
6 meses-5 años	< 11	≤ 67 (1-2 años) ≤ 73 (2-5 años)	> 70			

CHr: contenido de hemoglobina reticulocitaria; CTFH: capacidad total de fijación de hierro; IST: índice de saturación de la transferrina; N: normal; PEL: protoporfirina eritrocitaria libre; RsT: receptor sérico de transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

Tomado de Aggett et al⁹, Logan et al²⁸ y Monteagudo Montesinos⁷⁴.

^a El valor expresado del VCM corresponde a -2 DS.

Desde el punto de vista clínico, actualmente se dispone de datos que permiten relacionar la anemia ferropénica en lactantes y niños con peores puntuaciones en diversas pruebas para la evaluación de las funciones cognitivas, como las Bayley Scales of Infant Development para menores de 2 años y la Weschler Intelligence Scale for Children (WISC) para mayores de esta edad. No obstante, aspectos como el efecto de la anemia *per se* o el nivel socioeconómico pueden actuar como factores de confusión¹⁴. La ferropenia es más prevalente en grupos de población con bajo nivel socioeconómico, por lo que la influencia sobre el desarrollo neurológico de otros factores asociados a esta circunstancia (nivel educativo de los padres, estimulación en el hogar, eventos familiares adversos y otros de carácter nutricional) debe tenerse en cuenta⁹. La velocidad de conducción nerviosa, evaluada mediante los potenciales evocados auditivos y visuales, también se encuentra disminuida en niños con anemia ferropénica, en comparación con los controles sanos^{17,18}. Los efectos sobre el desarrollo cognitivo de la ferropenia sin anemia han sido estudiados en menor profundidad, por lo que esta cuestión aún no está aclarada. Los datos disponibles sugieren que puede existir una ligera repercusión, especialmente si la carencia se produce en periodos clave del desarrollo¹⁴.

Aunque aún no se conoce bien cuál es el periodo crítico en el que el hierro puede influir de manera más decisiva sobre la maduración de las funciones corticales, sí parece que la posibilidad de revertir las consecuencias de la ferropenia sobre el desarrollo del sistema nervioso guarda relación con el momento en que tenga lugar la carencia^{19,20}. Estudios llevados a cabo en humanos y animales de experimentación sugieren que los efectos negativos de la deficiencia de hierro durante la vida intrauterina y la época de lactante persisten a largo plazo a pesar de la restitución posterior a un adecuado nivel de hierro^{4,21}. A modo de ejemplo, se han descrito alteraciones en la respuesta al estrés de los niveles de prolactina sérica —considerada indicadora de la función

dopaminérgica a nivel central— en adolescentes con deficiencia crónica de hierro documentada en el segundo año de vida²².

Actualmente se dispone de datos que apoyan el efecto beneficioso de la suplementación con hierro en el desarrollo mental del niño, aunque este efecto es pequeño y no es significativo cuando se refiere al área motriz²³. Estos efectos se aprecian especialmente en niños mayores de 2 años y en niños con anemia, pero no en los más jóvenes^{7,14,24}. Si esto responde a la irreversibilidad del efecto nocivo de la ferropenia sobre el desarrollo mental o a una menor precisión de las herramientas para su evaluación a edades tempranas, es algo que necesita de estudios de mayor profundidad y duración para ser aclarado²⁵.

Rendimiento físico

Estudios clínicos en humanos y animales de experimentación han puesto de manifiesto cómo la anemia ferropénica reduce la capacidad de realizar actividad aeróbica. Esto es debido principalmente a la reducción en el transporte de oxígeno, aunque la deficiencia tisular de hierro podría desempeñar un papel al disminuir la capacidad oxidativa celular²⁶. En este sentido, una revisión sistemática realizada por Gera et al²⁷ concluyó que la suplementación con hierro podría tener un efecto beneficioso en la capacidad física de los niños, aunque los datos disponibles son limitados.

Estado inmunológico y susceptibilidad a infecciones

En las situaciones de deficiencia de hierro la función inmunológica se ve afectada de distintas formas²⁸: los leucocitos ven reducida su capacidad de neutralizar patógenos, los linfocitos presentan menor capacidad de replicación estimulada por mitógenos, existe una menor concentración de células productoras de inmunidad celular y la respuesta cutánea a antígenos se encuentra reducida. Por otro lado, y dado que el hierro es necesario para el crecimiento

bacteriano, se ha sugerido que las situaciones de ferropenia podrían proteger frente al desarrollo de infecciones²⁹. Los datos epidemiológicos disponibles actualmente no permiten concluir acerca de un posible efecto favorecedor o protector. Con respecto a la administración de hierro, un metaanálisis publicado en 2002 de 28 estudios aleatorizados y controlados que incluían datos de 7.892 niños, no encontró relación entre la suplementación con hierro y la incidencia de enfermedades infecciosas³⁰. No obstante, en países en vías de desarrollo y áreas con alta prevalencia de malaria, la suplementación se ha puesto en relación con un aumento de la morbimortalidad de causa infecciosa, especialmente de niños con reservas óptimas²⁵.

Otros aspectos de interés clínico

Termorregulación: la deficiencia de hierro induce alteraciones en la función tiroidea y en el metabolismo de las catecolaminas y otros neurotransmisores. Esto resulta en una respuesta termorreguladora adaptativa alterada a los ambientes fríos de los sujetos ferropénicos, con o sin anemia, con respecto a los sanos³¹.

Ritmo del sueño: la cantidad y calidad del sueño tiene influencia en la conducta afectiva y la función cognitiva. El estudio electroencefalográfico del sueño muestra algunos hallazgos característicos que están alterados en los trastornos madurativos. Los lactantes con anemia ferropénica muestran alteraciones del electroencefalograma durante el sueño que podrían guardar relación con los procesos de memoria y plasticidad cerebral. Algunos estudios han sugerido la existencia de una asociación entre la anemia ferropénica y desajustes en el patrón del sueño, que pueden representar interferencias con una óptima función cerebral tanto en los periodos de sueño como de vigilia³².

Pausas de apnea: varias observaciones, algunas realizadas en ensayos clínicos aleatorizados, han relacionado la deficiencia de hierro con las pausas de apnea del lactante y su reducción con la ferrotterapia³³.

Accidente cerebral vascular: entre los factores asociados con esta entidad en la edad pediátrica figuran la anemia falciforme, las lesiones estructurales cardíacas, la presencia de enfermedad crónica sistémica, las alteraciones del territorio arterial cerebral, coagulopatías, traumatismos craneales y la infección subaguda por el virus varicela zóster. Pero también se han referido casos en pacientes sanos, en los que únicamente se ha evidenciado anemia ferropénica como hallazgo concomitante. En una serie de casos y controles publicada por Maguire et al³⁴ en 2007, se encontró una incidencia de anemia ferropénica 10 veces superior en niños previamente sanos de 12-38 meses que padecieron accidente cerebral vascular (ACV) isquémico, en comparación con los controles sanos. Los niños con anemia constituyeron más del 50% de los casos de ACV sin otro factor predisponente.

Necesidades de hierro en lactantes y niños menores de 2 años

El factor principal para el mantenimiento de la homeostasis del hierro es el grado de absorción intestinal, en la que

influyen diversos factores tales como el estado nutricional del organismo, el contenido dietético, el transporte entre los distintos órganos y la utilización celular de hierro en los tejidos. Los mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la absorción del hierro a nivel del enterocito son conocidos sólo parcialmente. Existen factores reguladores en la membrana apical (ferrirreductasa, transportador de metales divalentes tipo 1), en su citoplasma (hefaestina) y a nivel de la membrana basal (ferroportina, hepcidina)³⁵. El estrecho control fisiológico de la absorción de hierro evita, en situaciones normales, una posible sobrecarga del organismo, dado que no existe una vía excretora fisiológica que contribuya a regular el contenido corporal de hierro. No obstante, estos factores reguladores son inmaduros en lactantes menores de 9 meses³⁶.

El recién nacido sano cuenta con depósitos de hierro suficientes para cubrir sus necesidades durante los primeros 6 meses de vida, aproximadamente. Esto es debido al paso de hierro a través de la placenta, que es más importante al final de la gestación. Por ello, se ha considerado tradicionalmente que los requerimientos de ingesta de hierro del lactante sano menor de 6 meses son relativamente bajos, y el nivel de ingesta considerado adecuado (0,27 mg/día) se ha determinado en función del contenido en hierro de la leche materna³⁷. Dicho contenido es bajo (0,4-0,8 mg/l en el calostro y 0,2-0,4 mg/l en la leche madura) y va disminuyendo progresivamente con independencia de la dieta de la madre, por lo que la lactancia materna exclusiva más allá de los 4 meses podría no asegurar un aporte adecuado de hierro en todos los lactantes, y resulta insuficiente a partir de los 6 meses³⁸. En el lactante prematuro, debido a su elevada tasa de crecimiento posnatal y a no haber recibido la misma cantidad de hierro por vía placentaria, es necesaria la suplementación farmacológica.

Durante el segundo semestre de la vida, los requerimientos de hierro aumentan de forma importante (tabla 2). En esta etapa, las necesidades de hierro exógeno absorbido por kilogramo de peso son mayores que en cualquier otra época de la vida, siendo superiores a las del preescolar y niño pequeño⁹.

En la tabla 2 se indican los requerimientos de hierro biodisponible para lactantes mayores de 6 meses y niños pequeños^{39,40}.

Estrategias para la prevención de la deficiencia de hierro

Para evitar los efectos negativos de la deficiencia de hierro se requiere un abordaje preventivo, de inicio en la etapa prenatal y que se continúe durante el periodo de lactancia y primera infancia⁴¹. Aunque no todos los estudios acerca de la relación entre el estado nutricional del hierro materno y el que presenta el niño al nacimiento han llegado a la misma conclusión, es una opinión generalizada que los recién nacidos de madres con deficiencia de hierro durante la gestación pueden desarrollar ferropenia en los meses posteriores⁴¹. Igualmente, evitar la ligadura precoz del cordón umbilical al nacimiento, esperando 2-3 minutos para hacerla, permite un paso de sangre desde la placenta hacia el recién nacido que tiene influencia significativa sobre los depósitos de hierro observable en los meses posteriores^{41,42}.

Tabla 2 Requerimientos de hierro biodisponible para lactantes y niños pequeños^a y cantidad diaria recomendada^b

Edad	Requerimientos por crecimiento	Pérdidas basales	Requerimientos totales		Cantidad diaria recomendada
			Mediana mg/día	P95 mg/día	
Años	mg/día	Mediana mg/día	Mediana mg/día	P95 mg/día	mg/día
0,5-1	0,55	0,17	0,72	0,93	11
1-3	0,27	0,19	0,46	0,58	7
4-6	0,23	0,27	0,50	0,63	10 (de 4 a 8 años)

Cantidad diaria recomendada: ingesta recomendada para cubrir los requerimientos del 97,5% de la población (media +2 DE), teniendo en cuenta el nivel de biodisponibilidad del hierro dietético.

^a Tomado de WHO³⁹.

^b Tomado de Baker et al³⁷ y National Academic of Sciences⁴⁰.

Ya en la etapa posnatal, las estrategias para la prevención de la anemia por déficit de hierro se basan en 3 pilares: educación nutricional en lo referente a lactancia, diversificación alimentaria y composición de las comidas, la fortificación

de los alimentos y la suplementación medicamentosa. En los países desarrollados, en los que no es excepcional la deficiencia de hierro sin anemia, no se recomienda en el momento actual el cribado universal de ferropenia. De igual

Tabla 3 Grupos de riesgo para el desarrollo de ferropenia y actitud a seguir en cada caso

Periodo	Grupos de riesgo	Recomendación
Perinatal	Prematuridad	Prematuros: 2-4 mg/kg/día entre el aportado por la alimentación y la suplementación medicamentosa, desde el mes de vida y hasta el año. Cribado previo en niños politransfundidos. Cribado periódico a todos los suplementados tras el alta hospitalaria para controlar dosis y duración de la suplementación
	BPEG	Resto: 2-4 mg/kg/día entre el aportado por la alimentación y la suplementación medicamentosa, desde los 4-6 meses. Cribado periódico para controlar dosis y duración
	Gestación múltiple	No sobrepasar una dosis de hierro medicinal de 15 mg/día
	Ferropenia materna grave	
	Diabetes materna	
	Preeclampsia	
	Ligadura precoz del cordón umbilical	
	Hemorragia útero-placentaria	
	Hemorragia neonatal	
	Extracciones sanguíneas múltiples	
Segundo semestre	LM exclusiva después del 6.º mes	Suplementación con 1 mg/kg/día hasta que dicha cantidad sea aportada por la alimentación complementaria
	Introducción tardía de alimentos ricos en hierro hem	Realizar cribado para controlar la duración de la suplementación
	Introducción de LV antes del 12.º mes	
> 12 meses	Bajo nivel socioeconómico	
	Dieta de riesgo: ingesta excesiva de lácteos y escasa de carnes, fruta y verdura	Realizar cribado previo a considerar suplementación farmacológica y actuar en función de los resultados
	Pica	
	Infecciones frecuentes	
	Hemorragias importantes/recurrentes	
	Cardiopatías cianógenas	
Fármacos: tratamiento prolongado con AINE o corticoides por vía oral		

BPEG: bajo peso para la edad gestacional; LM: lactancia materna; LV: leche de vaca.

Tomado de Monteagudo Montesinos⁷⁴ y Sánchez Ruiz-Cabello⁷⁵.

modo, la suplementación medicamentosa sistemática tampoco se realiza en nuestro entorno, fundamentalmente por sus posibles efectos secundarios en niños sin anemia. Como alternativa, optimizar el aporte de hierro a través de la alimentación es una estrategia eficaz para lograr una cobertura adecuada de los requerimientos, evita la necesidad de realizar cribado universal, minimiza el riesgo de sobredosis e interferencia con otros micronutrientes y resulta seguro para niños sin ferropenia⁴³. No obstante, hay algunas circunstancias que suponen un cierto riesgo para el desarrollo de deficiencia de hierro en la época de lactante y primera infancia. En ellas es conveniente la realización de cribado y, en algunos casos, la administración de hierro medicinal (tabla 3).

Fortificación de los alimentos

El enriquecimiento y la fortificación de alimentos de consumo habitual constituyen la estrategia más eficiente, segura y económica para el abordaje de deficiencias nutricionales a nivel poblacional, incluida la ferropenia⁴⁴. Para que resulte efectiva, la población diana debe mostrar mantenimiento o mejoría de su estado nutritivo de hierro durante el tiempo que consuma el alimento fortificado como parte de su dieta habitual⁴⁵. Existen diversas estrategias para la fortificación de los alimentos con hierro. Una de ellas consiste en añadirlo a un alimento básico que sea consumido en cantidades significativas por la mayor parte de la población diana, como algunas harinas o condimentos. Esta práctica se ha demostrado eficaz en áreas donde la prevalencia de ferropenia es elevada^{46,47}. En otras ocasiones, la fortificación puede ir dirigida a un grupo concreto de población que presente un riesgo especial. Así, se ha puesto de manifiesto cómo el consumo de productos básicos en la alimentación infantil fortificados con hierro, como fórmulas infantiles, leche y cereales, resulta eficaz para optimizar las reservas de hierro del organismo en niños menores de 2 años^{43,48,49}. La fortificación de los alimentos constituye una medida básica para facilitar la adecuada cobertura de los requerimientos de micronutrientes del lactante incluso en países desarrollados, donde la prevalencia de lactancia artificial es muy elevada⁵. Un estudio realizado en nuestro país concluyó que la ingesta durante 4 meses de 500 ml diarios de una fórmula suplementada con hierro contribuyó más que la leche de vaca a mantener un mejor estado nutricional del hierro en niños de 1 a 3 años⁴⁸.

La elección del preparado con el que se va a fortificar el alimento es un aspecto crucial para la obtención del efecto deseado. A pesar de que los compuestos solubles en agua, como el sulfato ferroso, presentan una buena tasa de absorción, a menudo las interacciones que presentan con la matriz del alimento le confieren cambios organolépticos inaceptables para el consumidor. Por ello, compuestos insolubles en agua pero solubles en el jugo gástrico y que no confieren importantes cambios en el color y el sabor del alimento, como el fumarato ferroso, son ampliamente utilizados para fortificar, por ejemplo, los cereales para la preparación de papillas del lactante, y su utilidad ha sido documentada^{45,50}. Aún así, existe controversia sobre la eficacia real de la fortificación de este tipo de alimentos tan ampliamente consumidos en nuestro entorno⁵¹. Para la mayoría de los

preparados comerciales de cereales para lactantes y niños de más edad no se dispone de información acerca de la sal ferrosa utilizada para la fortificación, pudiendo ser su grado de absorción muy distinto de unos productos a otros⁵². Por otro lado, los estudios clínicos controlados que estiman la absorción del hierro contenido en los alimentos fortificados pueden obtener resultados que difieren de lo que acontece cuando se utiliza ese alimento en la vida diaria. Numerosos estudios observan la absorción del hierro administrado tras una comida aislada y en periodos muy cortos, pero cuando se utiliza el alimento fortificado como parte de la dieta habitual y por periodos prolongados existen más factores que condicionan su absorción, y además el intestino posee capacidad adaptativa para evitar una posible sobrecarga férrica, modulando progresivamente la absorción⁵³. Son muchos los factores que pueden afectar la biodisponibilidad del compuesto utilizado, como la presencia en la dieta de componentes que aumenten o disminuyan la absorción, las propias características químicas del preparado y la cantidad en que se añade, y el estado nutricional y de salud de la población diana. Además de la propia fortificación del alimento, la adición al mismo de potenciadores de la absorción, como el ácido ascórbico, puede optimizar la eficacia de la suplementación. Por todo ello, en el diseño y la implantación de estas estrategias deben tomar parte investigadores, gestores de adecuadas políticas sanitarias, fabricantes y los propios consumidores^{44,54}.

Suplementación medicamentosa

Actualmente se dispone de evidencia suficiente acerca de la eficacia de la suplementación con hierro en la prevención de la anemia en áreas con alta prevalencia, fundamentalmente países en vías de desarrollo^{55,56}. Sin embargo, no hay en la actualidad un criterio unánime para recomendar la suplementación sistemática con hierro medicamentoso en el lactante y niño pequeño sanos y sin ferropenia. Algunos estudios han documentado efectos beneficiosos de la administración de hierro a los lactantes menores de 6 meses alimentados al pecho, sin observar efectos secundarios relevantes. Se ha referido que la administración de 7 mg/día a estos niños puede entretener la velocidad de descenso de los depósitos neonatales, aunque este efecto es pequeño y no se mantiene en el tiempo una vez finalizado el periodo de suplementación⁵⁷. En un estudio de Friel et al⁵⁸ en el que se administraron 7,5 mg/día, se documenta una mejora en las cifras de hemoglobina a los 6 meses, así como en la agudeza visual y en los valores de algunos índices de desarrollo psicomotor y mental a la edad de 13 meses. A pesar de estos hallazgos, la dosis y el tiempo necesarios para conseguir un efecto significativo sin presentar riesgo de sobredosificación están aún por determinar. Por ello, en el momento actual la suplementación medicamentosa universal del lactante y preescolar sanos no se perfila como una alternativa mejor que las medidas dietéticas, tanto en eficiencia como en seguridad. No obstante, no hay acuerdo unánime y de hecho el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la suplementación con 1 mg/kg/día desde los 4 meses para los lactantes alimentados exclusivamente al seno materno, dado que pueden existir amplias variaciones en el contenido en hierro de la

leche humana³⁷.

Sobre otros posibles efectos de la suplementación con hierro, los datos disponibles a partir de estudios aleatorizados con grupo control no han mostrado un efecto beneficioso de su administración sobre el peso ni el crecimiento en talla en menores de 5 años⁵⁹. Aunque el hierro se incluye frecuentemente como parte de suplementos multivitamínicos en combinación con otros micronutrientes no seleccionados, esta estrategia no parece justificada con vistas a lograr mejores niveles de hemoglobina. Los datos disponibles sugieren, sin embargo, que la combinación con zinc, vitamina A, riboflavina, vitamina B₁₂, ácido fólico y ácido ascórbico podría resultar discretamente beneficiosa, especialmente en países en vías de desarrollo y en poblaciones marginales⁶⁰.

Recomendaciones prácticas para prevenir la ferropenia

Primer año de vida

Aunque la concentración de hierro en la leche materna es relativamente baja (media 0,35 mg/l^{40,61}), su absorción y utilización por parte del organismo del lactante son óptimas. Por ello, el mantenimiento de lactancia materna exclusiva durante los primeros 4-6 meses de vida constituye prácticamente una garantía sobre la óptima cobertura de los requerimientos nutritivos del lactante sano, no siendo recomendable iniciar la oferta de otro tipo de alimentos antes de las 17 semanas de vida, estableciendo el momento de forma individualizada. Como ya se ha comentado, la AAP considera conveniente administrar hierro medicamentoso desde el 4.º mes y hasta que se introduzcan fuentes de hierro de alta biodisponibilidad³⁷. Cuando la lactancia materna no sea posible, debe recomendarse la alimentación con una fórmula enriquecida en hierro¹⁹. La European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recomienda que las fórmulas para lactantes contengan 0,3-1,3 mg de hierro por 100 Kcal⁶² y las fórmulas de continuación, 1-1,7 mg/100 Kcal. Las fórmulas deben contener cantidades correctas de ácido ascórbico para asegurar una biodisponibilidad adecuada del hierro que vehiculicen^{54,63,64}. No se recomienda la administración de leche de vaca como bebida principal antes de cumplir el primer año, ya que no constituye una fuente importante de hierro¹⁹.

La capacidad de la leche materna para cubrir adecuadamente las necesidades nutritivas del lactante se ve limitada a medida que éste crece, lo que coincide con la adquisición progresiva de las habilidades necesarias para ingerir otro tipo de alimentos, que no debe retrasarse más allá de las 26 semanas de vida. Durante el periodo de diversificación alimentaria, más del 90% de los requerimientos de hierro de los lactantes alimentados al pecho deben ser cubiertos por la alimentación complementaria, que debe aportar hierro de suficiente biodisponibilidad^{19,65}. La Organización Mundial de la Salud recomienda que, durante la diversificación, el niño ingiera carne, aves, pescado o huevo diariamente o tan a menudo como sea posible, ya que los alimentos de procedencia vegetal no suministran cantidades adecuadas de algunos micronutrientes, como el hierro y el zinc⁶⁶. De forma similar, la AAP recomienda la ingesta de 2 racio-

Tabla 4 Factores alimentarios que influyen en la absorción del hierro

Favorecedores

Hierro en forma hemo (carne, aves, pescado)
 Vitamina C (frutas, hortalizas)
 Fructosa (frutas, miel, tomate, cebolla)
 Ácido cítrico (naranja, mandarina, limón, pomelo)

Inhibidores

Fitatos e inositol-fosfatos (salvado, avena, arroz, cacao, legumbres)
 Taninos y fenoles fijadores de hierro (cacao, infusiones, espinacas)
 Fosfatos (leche de vaca, lácteos)
 Calcio (leche de vaca, lácteos)
 Fibra (verduras)
 Oxalatos (verduras)

Tomado de Sachdev et al²³ y Comité Nacional de Hematología⁷⁰.

nes diarias de alimentos que constituyan fuentes óptimas de hierro, como los cereales fortificados y las carnes, de forma que se pueda asegurar una ingesta diaria de 1 mg/kg/día^{67,68}. La introducción precoz de la carne, una vez llegado el momento de la diversificación alimentaria, se ha puesto en relación con mejores valores de diversos indicadores del desarrollo psicomotor y del comportamiento⁶⁹. Este alimento constituye un excelente vehículo de diversos micronutrientes y su consumo es eficaz en la prevención de la disminución de los depósitos de hierro en el segundo año de vida⁴³.

Como norma general, es recomendable administrar hierro medicamentoso en dosis de 1 mg/kg/día a aquellos lactantes mayores de 6 meses que no ingieran una cantidad suficiente a través de la dieta⁶⁸.

La mayoría de autores no recomienda actualmente una pauta temporal diferente para la diversificación alimentaria en los lactantes alimentados al pecho y en los alimentados con fórmula, aunque es probable que en estos últimos la ingesta de hierro sea mayor, dada su mayor concentración en las fórmulas artificiales.

Niño mayor de 1 año

Cuando el niño diversifica completamente su alimentación y patrón de comidas, la biodisponibilidad del hierro ingerido va a depender del contenido dietético, de su forma bioquímica, de su interacción con otros componentes de la dieta y de la regulación a nivel de la mucosa intestinal⁷⁰. En la [tabla 4](#) se recogen algunos factores dietéticos facilitadores e inhibidores de la absorción^{23,70}. Debe asegurarse una ingesta adecuada de alimentos que aporten hierro, especialmente del grupo hem, de más fácil absorción ([tabla 5](#)). Además, debe hacerse hincapié en los alimentos que pueden mejorar su absorción y utilización, como frutas y hortalizas, que son buenas fuentes de vitaminas A, C y ácido fólico. Es importante la orientación dietética para adoptar patrones que favorezcan la absorción y eviten la asociación de alimentos ricos en hierro con otros que contengan quelantes ([tabla 6](#))²⁸. La suplementación farmacológica, como ya se ha indicado, debe plantearse en los grupos de riesgo o cuando

Tabla 5 Contenido medio aproximado de hierro de algunos alimentos**Alimentos: mg de hierro por 100 g de porción comestible***Carnes y aves*

Caballo: 7

Buey: 5

Ternera: 1,6-2,6

Lomo de cerdo, pierna de cordero: 1,8

Pollo, conejo: 1,5

Embutidos magros y otros productos cárnicos

Bacon: 1,2

Jamón cocido: 2,1

Jamón serrano: 2,3-3,2

Lomo embuchado: 3,7

Paté: 5,5

Pescados, crustáceos

Pescado azul: 1-1,3

Pescado blanco: 0,7-1,1

*Huevo: 2,2*Tomado de Mataix Verdú et al⁷⁶.

la ingesta recomendada no esté garantizada con la ingesta habitual, incluyendo los alimentos fortificados.

Posibles efectos adversos de la suplementación con hierro

El hierro interviene en algunas funciones esenciales concernientes al desarrollo del niño y, debido a su potencial oxidativo, participa en numerosos procesos biológicos. Del mismo modo, puede contribuir a la generación de radicales libres que afecten de forma negativa la función celular⁵⁵.

La inmadurez de los mecanismos que regulan la absorción intestinal de hierro en la época de lactante podría condicionar una cierta susceptibilidad a producir sobrecarga y daño tisular por generación de radicales libres, en el caso

Tabla 6 Recomendaciones para optimizar el aporte y absorción del hierro dietético

En el lactante, diversificar la alimentación introduciendo de forma precoz alimentos ricos en hierro, como cereales fortificados y carne

Incluir en las comidas ricas en hierro frutas y hortalizas u otras fuentes de vitamina C

No consumir leche en las comidas principales que contengan otros alimentos ricos en hierro

Tomar diariamente al menos una ración de alimentos de origen animal: carne, aves, pescado

Reservar los alimentos que contengan inhibidores de la absorción del hierro para las comidas con menor contenido, y asociarlos entre sí (p. ej., desayuno de leche de vaca con alimentos que contienen cereales no fortificados, como pan o galletas)

Si se toman infusiones, hacerlo fuera de las comidas principales (1-2 h después)

Tomado de Logan et al²⁸.

de suplementar con hierro medicamentoso a niños con reservas adecuadas y sin factores de riesgo. Parece que los niños con algún tipo de predisposición genética, como las mutaciones en el gen de la pantotenato-cinasa 2, presentarían mayor riesgo de sufrir efectos adversos^{55,71}. Por otro lado, un exceso en los aportes de hierro podría interferir con la absorción de otros micronutrientes, como el zinc³⁵. No se dispone de datos suficientes sobre población infantil sana que permitan aclarar estas cuestiones en el momento actual.

Efectos del hierro medicinal sobre el crecimiento

En la revisión publicada por Iannotti en 2006, los autores concluyeron que la administración de hierro a niños con reservas suficientes podría poner en peligro la adecuada ganancia de peso y talla, si bien no todos los estudios aleatorizados y controlados con placebo llegaban a esta conclusión⁵⁵. De hecho, existen estudios en los que se observa mejoría del crecimiento en niños ferropénicos tras recibir suplementación, aunque en la magnitud de este efecto pueden influir factores locales de la población en estudio, como la prevalencia de diarrea, parasitosis y otras enfermedades y las características de la dieta²⁸. Una revisión de 25 estudios publicada por Sachdev en 2006 que incluyó datos de 4.327 niños no encontró evidencia de un efecto positivo sobre el crecimiento, aunque las características de los trabajos eran muy heterogéneas⁷². Estudios a largo plazo publicados con posterioridad no han encontrado influencia positiva ni negativa de la suplementación con hierro sobre el crecimiento, en niños bien nutridos y con adecuadas reservas⁷³. La ausencia de datos que permitan sacar conclusiones con un nivel suficiente de evidencia, obliga a plantear con cautela la conveniencia de la suplementación férrica farmacológica indiscriminada en la población general.

Consideraciones finales

En base a lo expuesto anteriormente, la orientación dietética que, dentro del marco de una alimentación saludable, conduzca a una adecuada cobertura de los requerimientos de hierro del lactante y niño pequeño, debe basarse en los siguientes principios:

1. La ferropenia puede tener importantes efectos en la salud y el desarrollo.
2. La lactancia materna durante los 4-6 primeros meses de edad es el alimento idóneo para un lactante. A partir del 4.º mes, el pediatra debe valorar *individualmente* proseguir con lactancia materna exclusiva o introducir alimentación complementaria, en base a si el lactante pertenece a alguno de los grupos de riesgo (tabla 3).
3. Al introducir la alimentación complementaria, se debe valorar la introducción en primer lugar de los alimentos ricos en hierro, esto es, carnes o cereales fortificados con un compuesto de hierro de fácil absorción.
4. En población de riesgo (tabla 3) se debe valorar la realización de cribado a los 6-12 meses de edad y, en función de los parámetros analíticos (tabla 1), el inicio de tratamiento medicamentoso.

- No se aconseja la suplementación medicamentosa sistémica con hierro a toda la población pediátrica en los primeros años de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo.

Jaime Dalmau Serra (coordinador), Mercedes Gil Campos, Venancio Martínez Suárez, Ana Moráis López, Luis A. Moreno Aznar, José Manuel Moreno Villares, Félix Sánchez-Valverde Visus.

Bibliografía

- International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)/WHO/UNICEF. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, editors. *Guidelines for the use of iron supplements to prevent iron deficiency anemia*. New York: ILSI Press; 1998.
- Domellof M. Benefits and harms of iron supplementation in iron-deficient and iron-sufficient children [discussion 162-5]. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2010;65:153.
- Moy RJ. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:291-8.
- Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*. 2008;138:2534-6.
- Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr*. 2007;85 Suppl:639S-45.
- Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114:104-8.
- Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics*. 2007;120:568-75.
- Durá Travé T, Díaz Vélaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. *An Esp Pediatr*. 2002;57:209-14.
- 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;34:337-45.
- Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1191-5.
- Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA*. 1999;281:2225-30.
- Mateos Gonzalez ME, De la Cruz Bertolo J, Lopez Laso E, Valdes Sanchez MD, Nogales Espert A. Reticulocyte haemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:103-9.
- Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA*. 2005;294:924-30.
- 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;85:931-45.
- Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr*. 2003;133:3121-215.
- Ward KL, Tkac I, Jing Y, Felt B, Beard J, Connor J, et al. Gestational and lactational iron deficiency alters the developing striatal metabolome and associated behaviors in young rats. *J Nutr*. 2007;137:1043-9.
- Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, Sharma S. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev*. 2010;32:213-6.
- Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res*. 2003;53:217-23.
- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:99-110.
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy [discussion 572-91]. *Nutr Rev*. 2006;64:S34-43.
- Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:1108-13.
- Felt B, Jimenez E, Smith J, Calatroni A, Kaciroti N, Wheatcroft G, et al. Iron deficiency in infancy predicts altered serum prolactin response 10 years later. *Pediatr Res*. 2006;60:513-7.
- Sachdev HP, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2005;8:117-32.
- 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.
- Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:329-35.
- Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship [discussion 688-690S]. *J Nutr*. 2001;1312 Suppl2:676S-88S.
- Gera T, Sachdev HP, Nestel P. Effect of iron supplementation in physical performance in children and adolescents: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2007;44:15-24.
- WHO. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control: A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Prentice AM. Iron metabolism, malaria, and other infections: what is all the fuss about? *J Nutr*. 2008;138:2537-41.
- Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ*. 2002;325:1142.
- Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol*. 2007;27:565-71.
- 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:S8-15.
- Daoud AS, Batieha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr*. 1997;130:547-50.
- Maguire JL, De Veber G, Parkin PC. Association between iron deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics*. 2007;120:1053-7.
- Monteagudo Montesinos E, Ferrer Lorente B. Deficiencia de hierro en la infancia (I). Concepto, prevalencia y fisiología del metabolismo férrico. *Acta Pediatr Esp*. 2010;68:245-51.

36. 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.
37. Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126:1040–50.
38. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal*. 2009;7:1423.
39. WHO. Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome: FAO; 2002. p. 195–222.
40. National Academy of Sciences. 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 Academies Press; 2001.
41. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2008;138:2529–33.
42. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004074.
43. Szymlek-Gay EA, Ferguson EL, Heath AM, Gray AR, Gibson RS. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1541–5.
44. Shamah T, Villalpando S. The role of enriched foods in infant and child nutrition. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl1:S73–77.
45. Hurrell R. How to ensure adequate iron absorption from iron-fortified food [discussion S43]. *Nutr Rev*. 2002;60:S7–15.
46. Beinler MA, Velasquez-Melendez G, Pessoa MC, Greiner T. Iron-fortified rice is as efficacious as supplemental iron drops in infants and young children. *J Nutr*. 2010;140:49–53.
47. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)/WHO/UNICEF. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, editors. *Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia*. 1.^a ed New York: ILSI Press; 1998. p. 46.
48. Maldonado Lozano J, Baro L, Ramirez-Tortosa MC, Gil F, Linde J, Lopez-Huertas E, et al. Intake of an iron-supplemented milk formula as a preventive measure to avoid low iron status in 1-3 year-olds. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:591–6.
49. 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.
50. Dary O, Freire W, Kim S. Iron compounds for food fortification: guidelines for Latin America and the Caribbean 2002. *Nutr Rev*. 2002;60:S50–61.
51. Fomon SJ. Iron. En: Fomon SJ, editor. *Nutrition in normal infants*. 1st ed. St. Louis: Mosby; 1993. p. 239–60.
52. Mendoza C, Viteri FE, Lonnerdal B, Raboy V, Young KA, Brown KH. Absorption of iron from unmodified maize and genetically altered, low-phytate maize fortified with ferrous sulfate or sodium iron EDTA. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:80–5.
53. Hunt JR. How important is dietary iron bioavailability? *Am J Clin Nutr*. 2001;73:3–4.
54. Lynch S. Food iron absorption and its importance for the design of food fortification strategies [discussion S42-3]. *Nutr Rev*. 2002;60:S3–6.
55. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1261–76.
56. Nagpal J, Sachdev HP, Singh T, Mallika V. A randomized placebo-controlled trial of iron supplementation in breastfed young infants initiated on complementary feeding: effect on haematological status. *J Health Popul Nutr*. 2004;22:203–11.
57. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:525–32.
58. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr*. 2003;143:582–6.
59. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:191–203.
60. Gera T, Sachdev HP, Nestel P. Effect of combining multiple micronutrients with iron supplementation on Hb response in children: systematic review of randomized controlled trials. *Public Health Nutr*. 2009;12:756–73.
61. Lonnerdal B, Keen CL, Hurley LS. Iron, copper, zinc, and manganese in milk. *Annu Rev Nutr*. 1981;1:149–74.
62. 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;41:584–99.
63. ESPGHAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. II. Recommendations for the composition of follow-up formula and Beikost. *Acta Paediatr Scand*. 1981;287:1–25.
64. ESPGHAN Committee on Nutrition. Comment on the composition of cow's milk based follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:250–4.
65. Hopkins D, Emmett P, Steer C, Rogers I, Noble S, Emond A. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study. *Arch Dis Child*. 2007;92:850–4.
66. PAHO/WHO. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. Washington DC: World Health Organization; 2003. 38 p.
67. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Kleinman RE, editor. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2009. 1470 p.
68. Dee DL, Sharma AJ, Cogswell ME, Grummer-Strawn LM, Fein SB, Scanlon KS. Sources of supplemental iron among breastfed infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2008;122 Suppl2:S98–104.
69. Morgan J, Taylor A, Fewtrell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:493–8.
70. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Paediatr*. 2009;107:353–61.
71. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:33–40.
72. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2006;9:904–20.
73. 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;139:2106–12.
74. Monteagudo Montesinos E, Ferrer Lorente B. Deficiencia de hierro en la infancia (II). Etiología, diagnóstico, prevención y tratamiento. *Acta Paediatr Esp*. 2010;68:305–11.
75. Sánchez Ruiz-Cabello FJ. Grupo PrevInfad. Prevención y detección de la ferropenia. *Rev Paediatr Aten Primaria*. 2004;6:463–7.
76. Mataix Verdú J, García Diz L, Mañas Almendros M, Martínez de Victoria E, Llopis González J, Mataix Verdú J, editors. *Tabla de composición de alimentos*. 4.^a ed. Granada: Universidad de Granada; 2003. 555 p.