

Anemia por deficiencia de hierro en niños: un problema de salud nacional*

Anemia due to iron deficiency in children: a national health problem.

Octavio Martínez-Villegas,¹ Héctor A Baptista-González²

Resumen

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro se manifiestan en todas las etapas de la vida, los grupos más vulnerables son niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva con gran repercusión médica y social; ambos trastornos deben ser entendidos dentro del continuo de la vida del ser humano porque una etapa previa resulta fundamental para explicar las variaciones en edades posteriores. Diferentes condiciones fisiológicas y patológicas favorecen la anemia por deficiencia de hierro; en México, sin duda, la ingesta alta de fitatos en niños de uno a cuatro años es un factor de riesgo. Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la anemia, edad, comorbilidades, cronicidad y velocidad de inicio. La ferritina sérica es la prueba más específica que refleja las reservas de hierro en el organismo. La deficiencia de hierro y la anemia no se alivian con el tratamiento farmacológico a base de los diferentes componentes con hierro, es importante entender los problemas que aquejan al grupo etario particular y los antecedentes de ese grupo. En México la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro continúan siendo un problema de salud pública, existen diferentes estrategias que se han implementado para prevenirlas; sin embargo, en los últimos años ha disminuido su interés a tal grado de no aparecer ya en las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición, hecho que limita la evaluación de la efectividad de las intervenciones para atacarla.

PALABRAS CLAVE: Hierro; anemia; deficiencia de hierro; anemia ferropénica; niños; México.

Abstract

Iron deficiency and iron deficiency anemia occur in all stages of life, the most vulnerable groups are children, adolescents and women in reproductive age, with great medical and social impact; both disorders must be understood within the continuum of the human being's life, since a previous stage is fundamental to explain variations in later ages. Different physiological and pathological conditions favor iron deficiency anemia; in Mexico, undoubtedly the high intake of phytates in children is a risk factor. Clinical manifestations depend of the severity of anemia, age, comorbidities, chronicity and speed onset. Serum ferritin is the most specific test that reflects reserves of iron in the body. Iron deficiency and iron deficiency anemia are not solved with pharmacological treatment based on different components with iron, it is important to understand the problems that afflict the particular age group and antecedents of that group. In Mexico iron deficiency and iron deficiency anemia continue to be a public health problem, different strategies have been used to prevent them; however, in recent years interest has decreased to such a degree that they no longer appear in the National Health and Nutrition Surveys, which limits evaluation of effectiveness about interventions to attack it.

KEYWORDS: Iron; Anemia; Iron deficiency; Iron deficiency anemia; Child; Mexico.

* Presentado en el Simposio del LX Congreso Nacional de Hematología, 24-28 de abril de 2019. Chihuahua, Chihuahua, México.

¹ Pediatra hematólogo, Investigador en Ciencias Médicas B. Hospital General UMAE, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Hematología perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México.

² Pediatra hematólogo, Investigador en Ciencias Médicas C. Hematología perinatal, Instituto Nacional de Perinatología. Medicina Transfusional y Banco de Sangre, Médica Sur, Ciudad de México, México.

Recibido: 19 de marzo 2019

Aceptado: 25 de marzo 2019

Correspondencia

Octavio Martínez Villegas
tallo28@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Martínez-Villegas O, Baptista-González HA. Anemia por deficiencia de hierro en niños: un problema de salud nacional. Hematol Mex. 2019 abril-junio;20(2):96-105.
<https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3098>

ANTECEDENTES

El hierro (Fe) es el metal más abundante en el planeta, además, es el nutriente que más seres vivos utilizan. Participa en reacciones bioquímicas: flujo de electrones, síntesis de ADN; como cofactor: oxidasas, peroxidasas, catalasas, hidroxilasas; transferencia de electrones: citocromos. En el humano se encuentra en dos compartimientos: uno funcional en forma de hemoglobina, mioglobina, transferrina, enzimas, y uno de depósito: ferritina, hemosiderina.

El balance de Fe es esencial para la vida celular, diferentes mecanismos homeostáticos participan para prevenir el exceso que generaría especies reactivas de Fe; estos mecanismos hacen que el hierro sea reutilizado limitando su captación del medio ambiente; sin embargo, es fácil que sobrevenga deficiencia. La deficiencia de Fe hace referencia a la merma de los depósitos de Fe principalmente de los macrófagos y hepatocitos, cuando ésta es grave y prolongada se manifiesta como anemia debido a que grandes cantidades de hierro se utilizan para la síntesis de hemoglobina y producción de 200 mil millones de eritrocitos diariamente.¹ La deficiencia de hierro se manifiesta en todas las etapas de la vida; sin embargo, los grupos más vulnerables son niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva, en este último particularmente las mujeres embarazadas.²

La deficiencia de hierro puede manifestarse de manera absoluta y de manera funcional; la primera se debe a la disminución parcial o total de las reservas de hierro, la segunda ocurre cuando las reservas son normales o altas, pero el suministro a la médula ósea es inadecuado.³ Debido al ciclo cerrado del Fe la mayor parte se conserva dentro del organismo, los requerimientos de Fe para compensar las pérdidas orgánicas diarias son bajos, van de 0.88 a 0.98 mg por día, estas pérdidas pueden disminuir en individuos defi-

cientes de Fe a 0.5 mg/día e incrementar hasta 2 mg/día cuando las reservas de Fe son elevadas. La pubertad es una etapa de crecimiento y desarrollo acelerado en la que se incrementan los requerimientos de Fe para la síntesis de tejidos; además, en las mujeres inicia la menarca, en los hombres aumenta la masa muscular, en ambos hay incremento en la estatura, del volumen sanguíneo y de la masa eritrocitaria total, por lo que en esta etapa los requerimientos de Fe aumentan considerablemente.²

Epidemiología

De acuerdo con el reporte de 2016 de Carga Mundial de Enfermedad, la deficiencia de Fe se encuentra entre las primeras cinco causas principales de años vividos con carga de discapacidad.⁴ De acuerdo con una encuesta realizada en 2010, la anemia todavía afecta a una tercera parte de la población, de la cual la mitad corresponde a anemia por deficiencia de Fe y se estima en alrededor de 1.24 billones de individuos afectados, por supuesto, existen grandes diferencias entre países de bajos y altos ingresos.⁵ La prevalencia de anemia es un indicador del estado de salud poblacional, la OMS ha definido que prevalencias menores a 5% son indicativas de buen desempeño, prevalencias de 5 a 19.9% son indicativas de un problema leve, de 20 a 39% de un problema moderado y $\geq 40\%$ de un problema grave.⁶ En México de acuerdo con la última encuesta nacional de salud y nutrición 2012 (ENSANUT) se midió la concentración de hemoglobina (Hb) en 65,294 individuos y se definió anemia de acuerdo con criterios de la Organización Mundial de la Salud (**Cuadro 1**).

La prevalencia de anemia en preescolares fue de 23.3%, que representa 2,084,738 niños, la mayor prevalencia se observó en el grupo de 12 a 24 meses de edad, con 38% con predominio del género masculino. Con respecto al grupo de los escolares, la prevalencia fue de 10.1%, que

representa a 1,661,761 niños, la mayor prevalencia fue en el grupo de cinco años sin predominio de género. En ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los niños del área rural con la urbana.

Cuadro 1. Criterio para definición de anemia de acuerdo con ENSANUT 2012

Grupo de población	Grupo de edad	Punto de corte de Hb (g/dL)
Preescolares	12 a 59 meses	< 11
Escolares	5 a 11 años	< 11.5
Mujeres no embarazadas	12 años y más	< 12
Mujeres embarazadas	12 a 49 años	< 11
Hombres	12 a 14 años	< 12
	15 años y más	< 13

La prevalencia global de anemia según se presenta en las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (1999, 2006, 2012), muestra disminución en todos los grupos de edad y género (**Figura 1**). En esta comparación gráfica, los grupos de edad más afectados son los preescolares y las mujeres, particularmente las embarazadas. En la comparación de las encuestas, a pesar de la disminución de la prevalencia, persisten esos mismos grupos como los más afectados. Resalta de manera particular la elevada prevalencia de anemia en las embarazadas adolescentes.

Factores de riesgo

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro deben entenderse dentro del continuo de la vida del ser humano, porque una etapa previa resulta fundamental para explicar las variaciones en edades posteriores. No

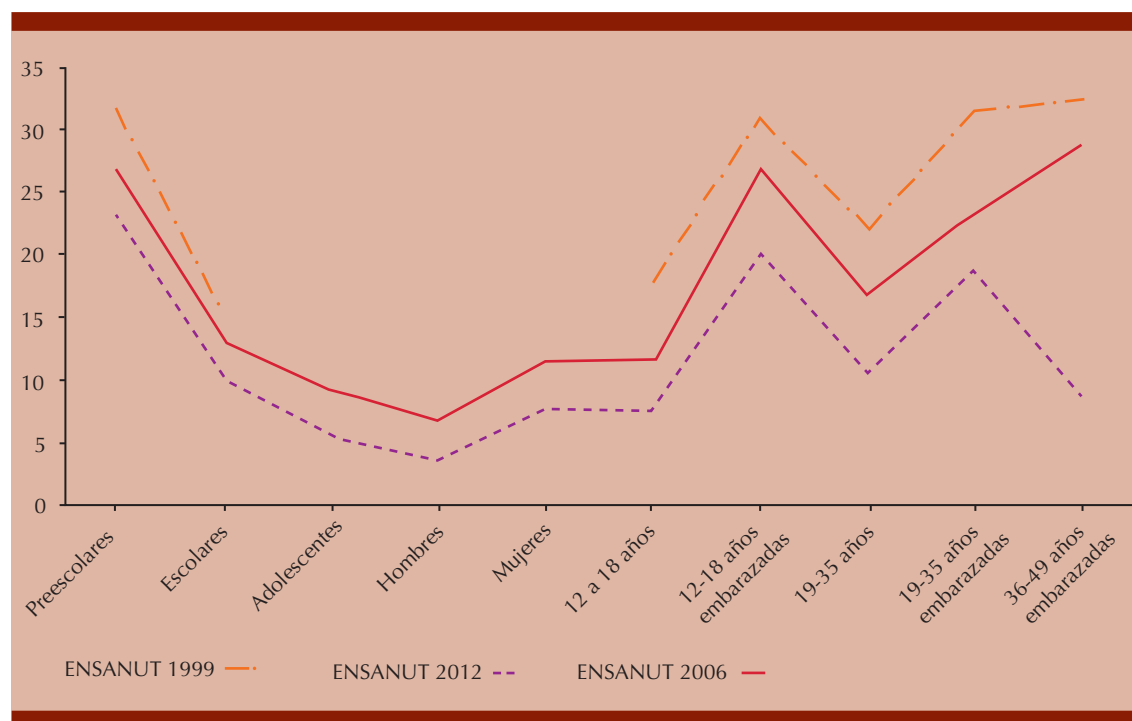


Figura 1. Diferencia en la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en México de acuerdo con las Encuestas Nacionales de Nutrición y Salud.

hay suficiente evidencia que en ausencia de enfermedad una sola variable, por ejemplo, el consumo de leche de vaca en el primer año de vida sea determinante para provocar deficiencia de hierro, pero, sin duda, alguna será variable contribuyente, pero no variable causal (**Figura 2**).

El hematólogo y el personal de salud que atiende la deficiencia de hierro consideran que es causada por un mecanismo biológico único, minimizan su visión al no considerar las determinantes sociales de la deficiencia de hierro, entendidas como las que ejercen su influencia en los diferentes componentes de lo que se

deriva un mejor o peor estado de salud de la población, como la biología humana, el entorno social, económico y cultural, modos o estilos de vida y la organización y funcionamiento de los servicios de salud.

Diferentes condiciones fisiológicas y patológicas favorecen anemia por deficiencia de Fe (**Cuadro 2**), por ejemplo, cuando la absorción de Fe por la dieta es menor que las pérdidas y requerimientos basales en periodos de crecimiento rápido, como los niños menores de cinco años y la adolescencia;^{7,8} durante el embarazo, una condición fisiológica en donde hay incremento

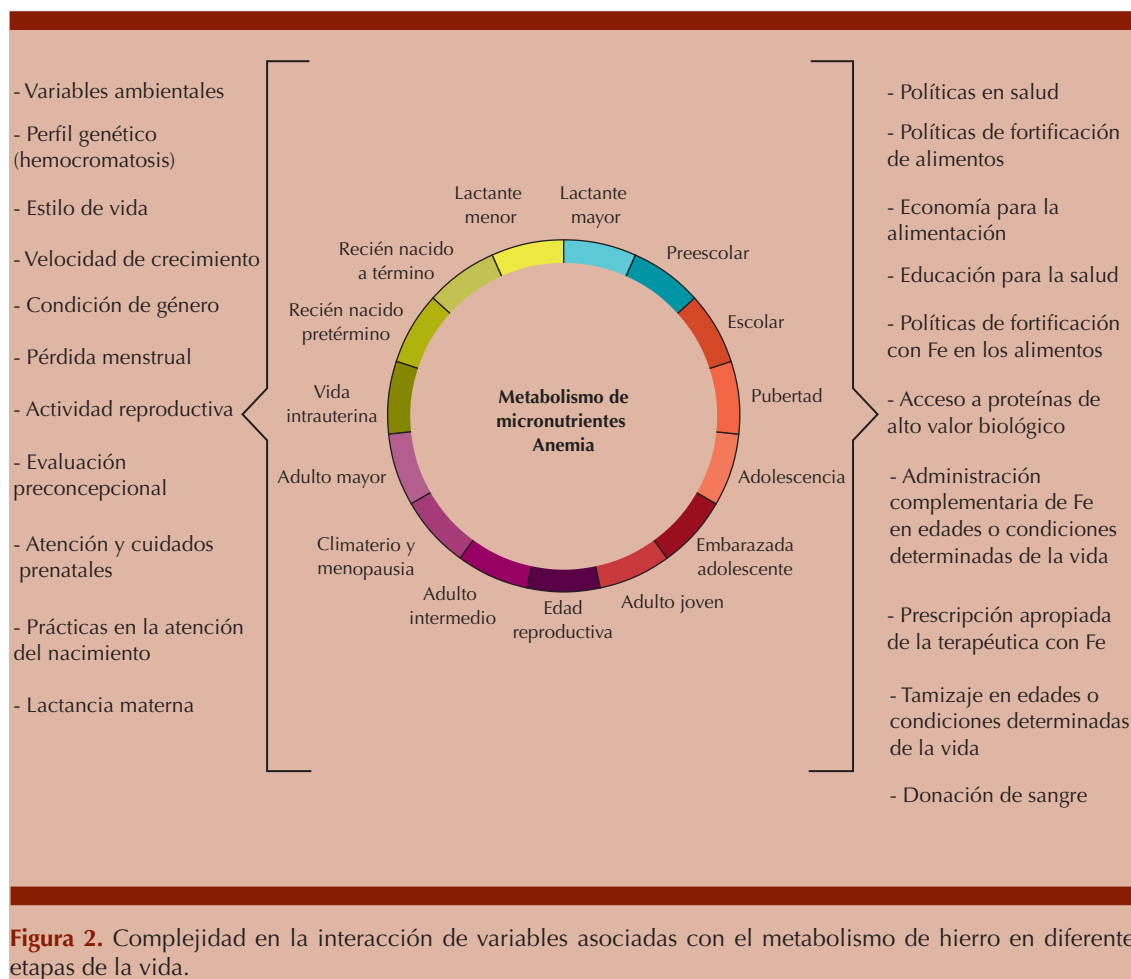


Figura 2. Complejidad en la interacción de variables asociadas con el metabolismo de hierro en diferentes etapas de la vida.

Cuadro 2. Condiciones fisiológicas y patológicas que favorecen la deficiencia de hierro

Fisiológicas	Patológicas			
	Pérdidas	Malabsorción	Enfermedad crónica	Genéticas
Preescolares	Gastrointestinal	Enfermedad celiaca	Insuficiencia cardíaca	Anemia por deficiencia de
Adolescencia	Por parásitos	Gastrectomía	Cáncer	Fe resistente a Fe
Embarazo	Uterina	Resección intestinal	Enfermedad renal	Anemia por deficiencia del
Donación de sangre	Cirugía	Bypass gástrico	Artritis reumatoide	transportador de metales
Atleta	Muco-cutánea	Alimentos	Obesidad	divalente 1
	Hemodiálisis	Antiácidos		

en los requerimientos de Fe, no así en la lactancia.⁹ Un aspecto que debe resaltarse es que en México los niños de uno a cuatro años tienen un consumo de Fe hemo bajo (0.3 mg/día), además, la ingestión de alimentos inhibidores de la absorción de Fe, como los fitatos, es alta (669.8 mg/día), por lo que a pesar de que la ingesta de Fe sea alta (6.24 mg/día), su biodisponibilidad en la dieta es baja (3.5%), éste es, sin duda, un factor de riesgo importante en nuestro país.¹⁰

Expresión clínica

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la anemia, edad, comorbilidades, cronicidad y velocidad de inicio. En algunos casos la anemia es asintomática y se diagnostica por hallazgo al observar la cantidad de hemoglobina en un estudio de citometría hemática. La deficiencia de Fe afecta células epiteliales con alto nivel de proliferación (**Cuadro 3**). La pérdida de las papilas gustativas ocurre en pacientes con deficiencia leve-moderada y es buen indicador del grado de deficiencia.³

La anemia por deficiencia de hierro tiene gran efecto médico y social: deterioro del rendimiento cognitivo de niños pequeños,¹¹ resultados adversos durante el embarazo para el feto y la madre,¹² disminución de las capacidades físicas y laborales en adultos y deterioro cognitivo temprano.^{13,14} En los niños puede persistir hasta los 10 años de edad y si no se corrige antes de

dos años el daño es irreversible.¹⁵⁻¹⁹ Cuando una mujer embarazada cursa con anemia por deficiencia de Fe durante el primero y segundo trimestres, se incrementa el riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y en casos graves hay aumento de la mortalidad materna e infantil.⁸ Se ha demostrado que la anemia en la gestación puede condicionar anemia en el niño hasta el cuarto año de vida.²⁰ La deficiencia de Fe disminuye la inmunidad celular, en consecuencia, se incrementa la susceptibilidad a infecciones, principalmente de las vías respiratorias.²¹

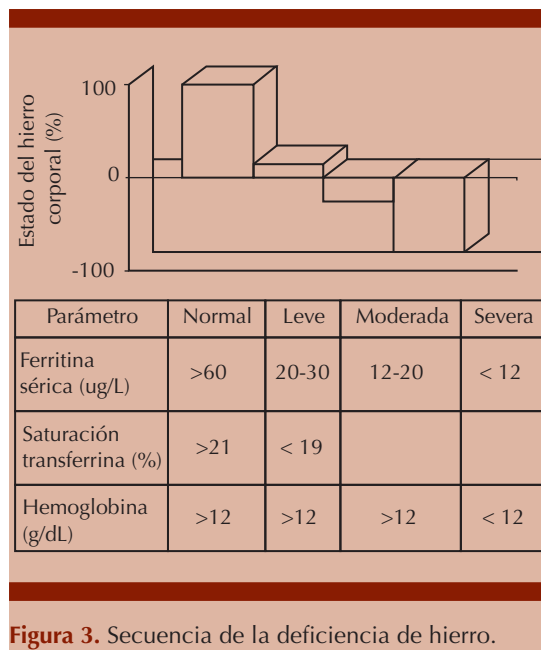
Evaluación en las pruebas de laboratorio

Es de elevada importancia entender que el significado clínico de la anemia es el resultado final de la DeFe, que previamente se han presentado los cambios en los índices eritrocitarios, el agotamiento del hierro circulante y, por último, la deficiencia de la reserva corporal de hierro. De esta manera se distinguen tres etapas clínicas, que son evaluadas por diferentes marcadores serológicos y hematológicos (**Figura 3**): la deficiencia de la reserva de hierro, la deficiencia de hierro funcional y la anemia por deficiencia de hierro.

El diagnóstico de anemia se establece después de observar el descenso de dos desviaciones estándar el valor de hemoglobina en la citometría hemática tomando en cuenta la edad, género y altitud sobre el nivel del mar.²² El diagnóstico

Cuadro 3. Síntomas de anemia por deficiencia de Fe y prevalencia³

Muy frecuentes	Frecuentes	Raros
Palidez (45-50%) Fatiga (44%) Disnea (ND) Cefalea (63%)	Alopecia (30%) Glositis atrófica (27%) Síndrome de piernas inquietas (24%) Piel seca y áspera Cabello seco y quebradizo Soplo cardíaco (10%) Taquicardia (9%) Disfunción neurocognitiva Angina de pecho Vértigo	Inestabilidad hemodinámica (2%) Síncope (0.3%) Coiloniquia Síndrome de Plummer-Vinson (< 0.1%)

**Figura 3.** Secuencia de la deficiencia de hierro.

de deficiencia de Fe es un poco más complejo, se usan diferentes indicadores que reflejan la cantidad de Fe en el organismo, los índices eritrocitarios que corresponden al volumen corpuscular medio (VCM) y concentración media de hemoglobina (CMH) son accesibles, baratos, disponibles en todos los centros hospitalarios de primer nivel; sin embargo, pueden existir variaciones entre diferentes laboratorios y no muestra alteraciones en etapas muy tempranas de la deficiencia.²³ La ferritina sérica es la prueba

más específica que refleja las reservas de Fe en el organismo, esta prueba es accesible y su medición está estandarizada; independientemente del estado de Fe en el organismo la ferritina puede incrementarse en trastornos inflamatorios agudos o crónicos, cáncer o en enfermedades hepáticas, en estos casos se debe echar mano de otras pruebas, como la concentración sérica de Fe y transferrina o la capacidad de fijación de Fe, que es necesaria para calcular la saturación de transferrina. En los casos de deficiencia de Fe, el Fe sérico es bajo, la capacidad de fijación de Fe es alta, la saturación de transferrina es baja (razón entre el Fe sérico y la fijación total de Fe $\leq 16\%$); los receptores solubles de la transferrina están incrementados, la ventaja que tiene esta prueba es que no se altera con la inflamación; sin embargo, en los procesos en los que hay incremento en la eritropoyesis se eleva; una limitación que tiene esta prueba es que aún no hay puntos de corte establecidos.²² Otro valor que permite determinar la cantidad de Fe en el organismo es la hemoglobina contenida dentro de los reticulocitos, además, muestra el Fe disponible para la eritropoyesis tres a cuatro días previos a su medición,²⁵ un valor menor de 27.2 pg es diagnóstico; el acceso a este estudio es limitado y en pacientes con VCM incrementado o talasemias se encuentran valores normales falsos.²²

El marcador aceptado para determinar la evaluación de las reservas de Fe es la ferritina sérica; sin

embargo, no se tienen definidos los puntos de corte para señalar la intensidad de la deficiencia en la reserva corporal de Fe. De acuerdo con el diseño de diferentes estudios clínicos, los puntos de corte han variado de menores de 60 µg/L hasta menores de 12 µg/L²⁶ en mujeres embarazadas y menores de 15 µg/L hasta menores de 10 µg/L en niños europeos.²⁷

Tratamiento

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro no se alivian con el tratamiento farmacológico a base de los diferentes componentes con hierro. Es importante entender los problemas que aquejan al grupo etario particular y a los antecedentes de ese grupo.

El objetivo del tratamiento es proporcionar el Fe suficiente para llevar a intervalos de referencia la cifra de hemoglobina y reponer las reservas, en consecuencia, eliminar los síntomas y mejorar la calidad de vida; se ha demostrado que dosis bajas de Fe son mejor toleradas que el esquema clásico de dosis altas, reduciendo así la toxicidad mediada por radicales libres de oxígeno y los síntomas clásicos, como náusea, vómito, estreñimiento o diarrea.²⁸⁻³¹ Existen dos tipos de tratamiento:

- Activo o terapéutico, se da a los pacientes con deficiencia de Fe. Las dosis recomendadas van de 3 a 6 mg/kg/día máximo 30 mg diarios hasta la edad preescolar y hasta 60 mg diarios en niños de la edad escolar en adelante.
- Preventivo, se proporciona a las poblaciones en riesgo y en las regiones con alta prevalencia de anemia por deficiencia de hierro. La dosis profiláctica de 30 mg a la semana en niños hasta la edad preescolar y 60 mg semanales a partir de la edad escolar con sulfato ferroso es suficiente.¹

Estrategias para prevenir la deficiencia de Fe y la anemia

Existen varias estrategias que se implementan en todo el mundo y son las siguientes:

- Dirigidas a aumentar la ingesta de Fe: farmacológica, adición de Fe a los alimentos y la orientación alimentaria para aumentar el consumo de Fe biodisponible.
- Dirigidas a disminuir las pérdidas y mejorar la utilización natural del Fe disponible: control de infecciones bacterianas, virales o parasitarias y la orientación alimentaria para modificar la preparación y consumo de alimentos en las comidas, con el fin de disminuir la existencia de inhibidores de la absorción del Fe.
- Dirigidas a prevenir la deficiencia de Fe en los lactantes durante los primeros seis meses de vida: incluye la ligadura tardía del cordón umbilical al momento del parto; se ha demostrado que retrasando dos minutos la ligadura después de que han salido los hombros se aportan 75 mg de Fe adicionales al neonato.³²

De acuerdo con el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF por sus siglas en inglés) son insuficientes las evidencias que evalúan el equilibrio entre los riesgos y beneficios de la administración complementaria rutinaria con Fe durante el embarazo o el tamizaje de la anemia ferropénica rutinaria de la embarazada para prevenir los eventos adversos en el pronóstico neonatal y materno. En los mismos términos se encuentra el tamizaje universal para niños 6 a 24 meses de edad. Sin embargo, organizaciones médicas como el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y la Academia Americana de Pediatría, se han pronunciado a favor de tamizar rutinariamente a la embarazada y a los niños de 12 meses de edad.³³

La objeción para las recomendaciones emitidas por estos organismos para ciertos países y regiones se basa en el peso específico que tiene

cada una de las variables que concurren en la deficiencia de hierro a lo largo del tiempo (**Figura 4**). Las políticas de salud, las prácticas en

RN pretérmino	RN término	Lactante menor	Lactante mayor	Preescolar	Escolar	Pubertad	Adolescencia
Maternas Pérdida menstrual. Embarazos, anticoncepción, tabaquismo, dieta, suplementación durante el embarazo. Reserva corporal de Fe	Maternas Pérdida menstrual. Embarazos, anticoncepción, tabaquismo, dieta, suplementación durante el embarazo. Reserva corporal de Fe	Crecimiento Velocidad de crecimiento	Crecimiento Velocidad de crecimiento	Crecimiento Velocidad de crecimiento	Crecimiento Velocidad de crecimiento	Crecimiento Velocidad de crecimiento	
Neonatales Edad gestacional, peso al nacer, vía de nacimiento, pinzado de cordón umbilical	Reserva corporal de Fe al nacimiento Peso al nacer, vía de nacimiento, pinzado de cordón umbilical	Reserva corporal de Fe al nacimiento	Reserva corporal de Fe al nacimiento	Reserva corporal de Fe al nacimiento	Reserva corporal de Fe al nacimiento		
		Prácticas Ablactación Fortificación Suplementación	Prácticas Fortificación Suplementación	Prácticas Fortificación Suplementación	Prácticas Fortificación Suplementación	Prácticas Fortificación Suplementación Dietas de restricción	Prácticas Fortificación Suplementación Dietas de restricción Fitatos (té, café)
		Nutrición Lactancia materna, leche de vaca, proteína animal (carne)	Nutrición Lactancia materna, leche de vaca, proteína animal (carne)	Nutrición Lactancia materna, leche de vaca, proteína animal (carne)		Nutrición Lactancia materna, leche de vaca, proteína animal (carne)	Nutrición Lactancia materna, leche de vaca, proteína animal (carne)
						Género Menarquia y Menorrea Desarrollo muscular Embarazo	Género Menarquia y Menorrea Desarrollo muscular Embarazo

Figura 4. Línea del tiempo en la deficiencia de hierro.

alimentación, administración complementaria y fortificación se agregan a otras variables regionales, como la diferencia en el volumen de pérdida hemática por cada ciclo menstrual.

CONCLUSIONES

En México la deficiencia de Fe y la anemia es un problema de salud pública que persiste a través de los años, es cierto que existen diferentes estrategias que se han implementado para prevenirlas; sin embargo, en los últimos años ha disminuido su interés a tal grado de no aparecer ya en las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición, hecho que limita la evaluación de la efectividad de las intervenciones para atacarla.

El hematólogo debe recuperar su papel central en la implementación de las mejores prácticas para la atención de este problema, entendiendo que no se limita a la administración complementaria y manejo terapéutico con las diferentes presentaciones de hierro medicinal.

REFERENCIAS

1. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133(1):30-39.
2. Homero MS, et al. La deficiencia de hierro y la anemia en niños mexicanos. Acciones para prevenirlas y corregirlas. *Bol Méd Hospital Infantil Méx* 2008;65(2):18.
3. Lopez A, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907-16.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-1259.
5. Kassebaum NJ, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
6. Organization World Health. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. 2019;40.
7. Pizarro F, et al. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991;118(5):687-92.
8. Harvey LJ, et al. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Br J Nutr* 2005;94(4):557-64.
9. Cantor AG, et al. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162(8):566-76.
10. Rodriguez SC, Hotz C, Rivera JA. Bioavailable dietary iron is associated with hemoglobin concentration in Mexican preschool children. *J Nutr* 2007;137(10):2304-10.
11. 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(4):931-45.
12. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood* 2017;129(8):940-949.
13. Andro M, et al. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol* 2013;20(9):1234-40.
14. Falkingham M, et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2010;9:4.
15. Shafir T, et al. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev* 2008;84(7):479-85.
16. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain Dev* 2003;25(1):3-8.
17. Wang B, et al. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001444.
18. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci* 2013;7:585.
19. Congdon EL, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* 2012;160(6):1027-33.
20. Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1412-21.
21. de Silva A, et al. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):234-41.
22. Thomas DW, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161(5):639-48.
23. Jolobe OM. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2000;22(2):79-80.
24. Mast AE, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44(1):45-51.
25. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol* 2006;28(5):303-8.

26. Daru J, et al. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfus Med* 2017;27(3):167-174.
27. van der Merwe LF, Eussen SR. Iron status of young children in Europe. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1663S-1671S.
28. Cook JD, Reddy MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995;62(1):117-20.
29. Tolkien Z, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(2):e0117383.
30. Moretti D, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126(17):1981-9.
31. Stoffel NU, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e524-e533.
32. Chaparro CM, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9527):1997-2004.
33. Liang Z, et al. Formation of peptide bound pyrraline in the maillard model systems with different Lys-containing dipeptides and tripeptides. *Molecules* 2016;21(4):463.