

Mesa Redonda: Hierro en la infancia

Metabolismo del hierro en el niño

H. GONZÁLEZ GARCÍA

Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESUMEN

El hierro es un elemento esencial para la vida, pero también potencialmente peligroso en exceso. En esta revisión se exponen los conocimientos actuales sobre la regulación del metabolismo del hierro en el niño, que es necesaria para atender sus necesidades fisiológicas. Se abordan los principales factores de la homeostasis del hierro: la absorción intestinal, la circulación sanguínea, los mecanismos de incorporación del metal en las células, la regulación del tráfico sistémico y la regulación intracelular. Finalmente, se revisan las implicaciones de las nuevas moléculas que intervienen en el metabolismo férrico, descritas en la última década, en la deficiencia y el exceso de hierro en la infancia y su influencia sobre el neurodesarrollo, el crecimiento, determinadas patologías y sus aplicaciones diagnósticas y clínicas.

Palabras clave: Homeostasis del hierro; Infancia; Ferroportina; Transportador de metales divalentes; Hefciclina; Receptores de transferrina; Hierro no unido a transferrina; Hierro plasmático lábil; Proteínas reguladoras de hierro.

ABSTRACT

Iron is an essential element for life, but when it is in excess, it is also potentially dangerous. This review explains the current knowledge on the regulation of iron metabolism in the child, this being necessary to attend to their physiological needs. The main factors of iron homeostasis are addressed: intestinal absorption, blood circulation, mechanisms of incorporation of the metal into the cells, regulation of systemic trafficking and intracellular regulation. Finally, the implications of the new molecules

described in the last decade that intervene in iron metabolism on iron deficiency and excess in childhood and their affect on neurodevelopment, growth, certain conditions as well as their diagnostic and clinical applications are reviewed.

Key words: Iron homeostasis; Childhood; Ferroportin; Divalent metal transporter; Hefciclina; Transferrin receptors; Non-transferrin bound iron; Labile plasma iron; Iron regulatory proteins.

INTRODUCCIÓN

En el medio ambiente predominan las formas oxidadas de hierro (Fe), férricas (Fe⁺⁺⁺), que son poco solubles y oxidantes, generadoras de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de radicales libres (hidroxilo), muy tóxicas para los sistemas biológicos, que se han visto forzados a generar y sintetizar moléculas fijadoras, o quelantes, con la capacidad de captar, transportar y almacenar este elemento sin provocar efectos indeseables. El Fe interviene como cofactor en las hemoproteínas que participan en el metabolismo del oxígeno (oxidases, peroxidases, catalasas e hidroxilasas); en el transporte de electrones (citocromos) y fijando reversiblemente el oxígeno para su transporte y almacenamiento (hemoglobina y mioglobina). Participa en un conjunto de reacciones bioquímicas de gran importancia, como las que intervienen y controlan el flujo de electrones, rutas bioenergéticas, las enzimas que generan óxido nítrico y síntesis de ADN, y de esta forma es vital para la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular de diversos tejidos, entre ellos el tejido nervioso (mielinización y función transmisora) y el sistema inmunitario⁽¹⁻³⁾.

Correspondencia: Hermenegildo González García. Expósitos, 13, 2º B. 47003 Valladolid.
Correo electrónico: hermeneg@gmail.com

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

En el organismo el hierro se transporta y almacena en estado férrico, mientras que actúa en estado ferroso (Fe^{++}). No existe un mecanismo fisiológico de eliminación y las pérdidas diarias se producen por descamación celular en mucosas y piel, caída de faneras, sudoración, saliva, bilis y otras secreciones. La transferrina plasmática es la proteína transportadora de hierro en la circulación. Los receptores de transferrina (Rc-Tf) se hallan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo. Los depósitos fisiológicos de hierro, en forma de ferritina y hemosiderina, se encuentran dentro de las células del sistema mononuclear fagocítico del bazo, hígado y médula ósea. En estados de sobrecarga férrica, el exceso se deposita además en otros órganos y tejidos, causando severo daño celular por su efecto oxidante⁽²⁾. Fisiológicamente el hierro se halla unido a proteínas, ya que en estado libre tiene la habilidad de generar, en conjunción con el oxígeno, radicales hidroxilos, peróxidos, superóxidos y radicales libres que pueden causar daño por peroxidación de los lípidos de membrana y otras ferro-proteínas celulares, así como al propio ADN⁽³⁾. En la última década se han descubierto cerca de una decena de nuevas moléculas relacionadas con la homeostasis del hierro, destacando la hepcidina, la proteína y gen HFE, numerosos transportadores de membrana del hierro, el hierro no ligado a transferrina, el hierro plasmático lábil y las proteínas reguladoras de hierro intracelular⁽¹⁾.

NECESIDADES DE HIERRO DURANTE LA INFANCIA

El adulto normal posee en su organismo aproximadamente 4 g de hierro, distribuidos por una parte en el *compartimento funcional* formando parte de la hemoglobina circulante (1.800 mg), en la médula ósea para la eritropoyesis (300 mg), en la mioglobina de los músculos (300 mg) y el hierro plasmático unido a transferrina (3 mg); y por otra en el *compartimento de depósito* en el sistema mononuclear fagocítico (600 mg) y el hígado (1.000 mg). Las pérdidas diarias se estiman en 1-2 mg, lo que establece unas necesidades de hierro de 10 a 20 mg al día, puesto que el porcentaje de absorción del hierro dietético es del 10%⁽¹⁾.

El hierro corporal total del recién nacido es de 75 mg/kg de peso, proveniente del aporte transplacentario, predominante en el tercer trimestre de embarazo, por lo que los recién nacidos a término poseen aproximadamente 250 mg de hierro y a los 6 meses 500 mg⁽⁴⁾. La declinación normal de la concentración de hemoglobina después del nacimiento, con destrucción progresiva de hemoglobina fetal para que sea sustituida por hemoglobina adulta, que supone el tránsito desde la poliglobulia fisiológica neonatal hasta la anemia fisiológica del lactante, causa un incremento significativo de los depósitos de hierro en los primeros meses de vida, de tal manera que el recién nacido a término y sano puede duplicar su peso al nacer con esta reserva férrica. Sin embargo, a partir de los 6 meses se establece una verdadera *dependencia nutricional* para el hierro durante la infancia, cuando

el organismo infantil ha de ir aponiendo, por el crecimiento, desde los 0,5 g de hierro hasta los 4 g del adulto, estableciéndose requerimientos de 1 mg al día y, como la absorción intestinal es del 10%, unas necesidades diarias de aproximadamente 10 mg, prácticamente iguales a las de un adulto. La leche materna es pobre en hierro (0,2-0,4 mg/L) y aunque este se utiliza satisfactoriamente, los lactantes alimentados con leche materna durante más de seis meses, sin recibir aportes suplementarios, presentarían riesgo de carencia de hierro^(1,4,5).

ABSORCIÓN INTESTINAL

En la dieta el hierro se presenta en forma de hierro no hemínico, inorgánico, en sales ferrosa o férrica y como forma hemínica proveniente de la hemoglobina y mioglobina. El ion férrico es insoluble a $\text{pH} > 3$, pero en el estómago se forman complejos solubles, aumentando la disponibilidad para su absorción a nivel duodenal. Además en el lumen intestinal se forman cantidades variables de ion ferroso (Fe^{++}) por acción de agentes dietéticos como el ácido ascórbico. En la membrana apical del enterocito una enzima, la citocromo b duodenal (CytbD), con actividad de ferroreductasa, reduce al ion Fe^{+++} a Fe^{++} y éste es transportado a través de la membrana por *la proteína transportadora de metales divalentes (DMT-1)* (Fig. 1), una de los transportadores solubles de membrana (SLC: *solute carrier*) conocida también como SLC11A2, que además es la misma proteína que la Nramp-2 (proteína natural de resistencia asociada a macrófago). La DMT-1 transporta también, de forma competitiva, otros iones divalentes como Zn, Cd, Pb, Mn, Co, Ni y Cu. Los iones férricos también pueden ser absorbidos directamente por el enterocito, aunque con mucha menor eficiencia, a través de proteínas de membrana perteneciente a la familia de $\beta 3$ integrina, que lo transfiere a una proteína chaperona, en la cara citoplasmática del enterocito, llamada mobilferrina y lo cede a un complejo proteínico-enzimático citoplásmico llamado paraferitina. El hierro hemínico, proveniente de los alimentos cárnicos, es absorbido, en la cara apical de las células enterales como una metalo-porfirina intacta, por una proteína de membrana, aún no caracterizada. En el citoplasma el grupo hemo es degradado por la hemo-oxigenasa, liberando el hierro^(1,4,5) (Fig. 1). Durante la primera época de lactancia, el receptor de lactoferrina, también localizado en la membrana apical, facilita la absorción del hierro unido a lactoferrina⁽⁵⁾.

En el citoplasma, el hierro ferroso proveniente de cualquiera de las vías anteriores puede almacenarse como ferritina en la célula intestinal. También puede llegar al polo baso-lateral del enterocito y ser conducido fuera del mismo, hacia el plasma, a través de un transportador soluble de membrana, la *ferroportina*, también conocida como SLC11A3. Antes de llegar a la circulación, la *hefastina* convierte el ion ferroso a férrico. Esta proteína es análoga a la ceruloplasmina, pero de localización intestinal⁽¹⁾ (Fig. 1).

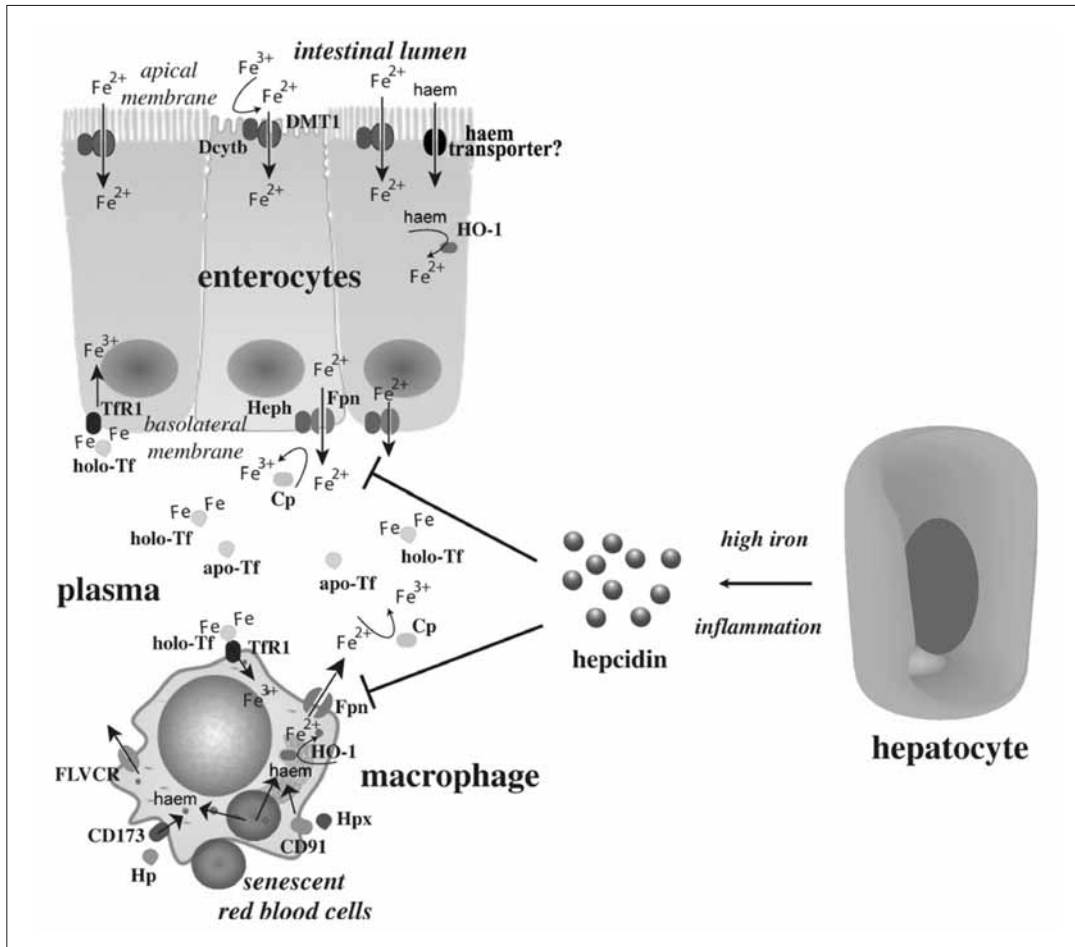


Figura 1. Absorción intestinal y transporte sanguíneo del hierro y regulación del tráfico sistémico de hierro. Explicación en texto. (Tomado de cita bibliográfica 1).

CIRCULACIÓN SANGUÍNEA

El hierro férrico es captado en la circulación inmediatamente por la transferrina plasmática, que le mantiene en estado redox inerte y lo transporta así hasta los tejidos. La transferrina puede unirse a un átomo de hierro (monoférrica), a dos (diférrica) o a ninguno (apo-transferrina). En condiciones fisiológicas existen muchas más moléculas de transferrina de las necesarias para transportar el hierro en su interior.

A pesar de que el hierro unido a la transferrina supone una ínfima cantidad del hierro corporal total, este es muy dinámico, se renueva diez veces al día, procedente del hierro de la absorción intestinal y del procedente de la reutilización tras la destrucción de los hematíes viejos en el sistema retículo-endotelial^(1,4).

La lactoferrina sintetiza en los neutrófilos, presente en la leche humana, en el plasma y secreciones, y la ovotransferrina, presente en la clara de huevo, también transporta hierro de forma reversible. Estos miembros de la familia de las transferrinas desempeñan un rol importante en la defensa contra las infecciones, restringiendo la disponibilidad de hierro para el metabolismo microbiano^(5,8).

El hierro circula por la sangre unido básicamente a la transferrina, pero en pequeñísimas proporciones lo hace unido a la

albúmina, a moléculas de bajo peso molecular, al citrato u otras pequeñas proteínas plasmáticas. Este es denominado **pool de hierro no unido a transferrina (NTBI: non-transferrin bound iron)** que aparece con un índice de saturación de transferrina (IST) del 45%. Una porción de NTBI, denominada **hierro plasmático lábil (LPI: labile plasma iron)**, aparece cuando el IST supera el 75%, tiene actividad redox y favorece la formación de especies reactivas de oxígeno que dañan el ADN y los lípidos de las membranas. El NTBI no está sujeto a ningún mecanismo regulador, puede entrar en las células sin necesidad de receptores de transferrina y así dañar directamente a los órganos diana^(1,5-7).

INCORPORACIÓN CELULAR DEL HIERRO POR LOS RECEPTORES DE TRANSFERRINA

Transportada por la transferrina, el hierro alcanza la superficie celular de los órganos diana: células eritroides de la médula ósea, sistema mononuclear fagocítico (macrófagos de la médula ósea, hígado y bazo) y células parenquimatosas del hígado, fundamentalmente, así como las del corazón, riñón, pulmón y glándulas endocrinas, entre otras.

Los *receptores de transferrina* (Rc-Tf) se hallan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo. El número de receptores que contiene cada célula depende de los requerimientos de hierro que tengan las células del tejido. Se han identificado dos tipos de receptores: el Rc-Tf1 y el Rc-Tf2 que se expresa predominantemente en células hepáticas^(1,3,7,8).

Los *eritroblastos* adquieren el hierro de la transferrina a través de los Rc-Tf1, mediante endocitosis. Al completar la invaginación se forman los siderosomas. Dentro de éstos, por acción de una bomba de protones, disminuye el pH a < 3,5 y así se desprenden los átomos de hierro de la transferrina. Una ferricorreductasa, la "Steap3", convierte los iones férricos en ferrosos y éstos a través de los DMT-1 pasan al citoplasma para o bien ser utilizados en la mitocondria donde se forma el hemo o bien ser almacenados en forma de ferritina. Los siderosomas desprovistos del hierro son reciclados hacia la superficie celular donde la transferrina es liberada a la circulación, mientras que los Rc-Tf libres pueden ser reutilizados^(1,6,8).

En los *macrófagos* del bazo, hígado o médula ósea los eritrocitos viejos son removidos por fagocitosis. Dentro del fagosoma, se libera el grupo hemo de la hemoglobina, la cual es catalizada por la hemo-oxigenasa, liberándose el Fe⁺⁺, que mediante la participación de la ferroportina puede salir al citoplasma, donde la ceruloplasmina lo convierte en Fe⁺⁺⁺, fijándose entonces en la transferrina. El hierro almacenado en los macrófagos por lo general es inocuo y reciclable^(1,4-6).

INCORPORACIÓN CELULAR DEL HIERRO INDEPENDIENTE DE LA TRANSFERRINA

Las proteínas β 3-integrina y mobilferrina, mediadoras de la captación de hierro férrico en células de la mucosa intestinal, también han sido caracterizadas en la membrana celular de las células diana para el hierro⁽⁹⁾. Por otra parte, también ha sido descrito un mecanismo para la incorporación celular de iones ferrosos a través de DMT1⁽¹⁰⁾. En presencia de concentraciones adecuadas de transferrina, esta ruta probablemente transporte cantidades mínimas del metal y sirva como un mecanismo para que otros metales ingresen a las células sin competir con el hierro. En aquellas situaciones en que la concentración de hierro en plasma excede la capacidad de unión de la transferrina circulante (hipotransferrinemia o hemocromatosis), la vía independiente de transferrina parece adquirir un papel esencial para la incorporación celular⁽⁹⁾.

REGULACIÓN DEL TRÁFICO SISTÉMICO DE HIERRO

La membrana basolateral del enterocito posee receptores para transferrina que permiten la reentrada del hierro. Cuando esto ocurre, se produce una señal sobre el estatus férrico

del organismo, induciendo la regulación negativa de su captación vía DMT1 e integrina-mobilferrina^(1,8,11). La regulación del transporte apical parece servir de mecanismo de seguridad, mientras que el principal punto de regulación en respuesta a los requerimientos sistémicos lo efectúa la *hepcidina*^(1,8,11,12). La liberación de Fe²⁺ al plasma desde el enterocito y los macrófagos a través de la ferroportina es crucial en la homeostasis del hierro. Este proceso está regulado por la hepcidina, hormona peptídica fabricada en el hígado y liberada al plasma. La hepcidina tiene la propiedad de unirse a la ferroportina y promover su fosforilación, internalización y degradación. La liberación de hepcidina se estimula después del apósito de hierro y durante los procesos de inflamación. Durante la infección este mecanismo es muy probable que sirva para privar a las bacterias del hierro necesario para su crecimiento. Cuando el organismo necesita hierro, disminuye la producción de hepcidina y la ferroportina es re-expresada en la membrana celular y el hierro puede volver a salir a la sangre. Este mecanismo de "feed-back" logra mantener los niveles de hierro en un estrecho rango que permite proveer el hierro suficiente para la eritropoyesis, sin provocar daño oxidativo en el organismo por exceso. La hepcidina responde a señales de estímulo e inhibición. Los estímulos de síntesis de hepcidina son la inflamación (la IL6, que activa la transcripción de la hepcidina a través de STAT3), la sobrecarga de hierro y señales de estrés del sistema retículo-endotelial. La inhibición de la síntesis y liberación de hepcidina se produce por hipoxia, anemia y el déficit de hierro^(1,8,11).

REGULACIÓN DEL HIERRO INTRACELULAR

Para mantener la homeostasis de hierro en las células es necesario el balance coordinado entre su captación, utilización y almacenamiento intracelular. El mecanismo de regulación celular en el hepatocito es complejo e incluye una regulación transcripcional y otra post-transcripcional.

En la *regulación transcripcional* interviene *el nivel de hierro en sangre*. En la membrana del hepatocito hay un sistema multiproteína que incluye BMPs (*bone morphogenetic proteins*) y sus receptores, así como otras proteínas, que sirve de sensor del nivel de hierro en la sangre para el hepatocito. Esta vía de las proteínas BMP regula otros procesos del organismo, como embriogénesis, remodelación y formación ósea, etc. Los ligandos de las BMPs disparan una señal intracelular a través de las proteínas Smad, que llegan al núcleo y activan la expresión de varios genes, incluido el de la hepcidina. Toda esta cascada de señales está regulada por varias proteínas reguladoras entre las que destaca *la hemojuvelina*. Se ha demostrado que el hierro aumenta la señal a través de las BMPs y por tanto aumenta la síntesis de hepcidina y así se disminuye el hierro que sale de las células a la sangre. En este proceso intervienen otras dos proteínas importantes: la HFE y el Rc-Tf2. La *HFE* es proteína

dimérica, semejante a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Su nombre deriva de la contracción: H por HLA-H y FE por el símbolo del hierro. Modula la unión de la transferrina al Rc-Tf1. Parece que este complejo juega un papel importante en la regulación de la expresión de la hepcidina. R ratones y humanos sin HFE tienen reducida la síntesis de hepcidina. Todavía no está muy claro el mecanismo exacto por el que actúa, pero parece que su presencia es necesaria para una respuesta adecuada a las BMPs. Se ha demostrado que la ausencia de *Rc-Tf2* causa disminución en la expresión de hepcidina, se postula que o bien actúa en la misma vía que el complejo HFE-Rc-Tf1 facilitando también la señal de las BMPs, o bien que este receptor forme un complejo que module la expresión de hepcidina en respuesta a los niveles de transferrina unida a dos moléculas de hierro (diférrica)^(1,13).

En la *regulación post-transcripcional* intervienen los *niveles intracelulares del metal*. La expresión de las proteínas clave involucradas en el metabolismo del hierro se controla post-transcripcionalmente por interacciones específicas entre secuencias IRE (*iron responsive elements*) localizadas en los respectivos ARNm y proteínas citoplasmáticas denominadas IRP (*iron regulatory proteins*)^(1,8). Las secuencias IRE están localizadas en las regiones no codificantes o no traducidas (UTRs) situadas en los extremos 5' o 3' de los ARNm y, dependiendo de la posición, difiere el efecto que ocasiona su interacción con las IRP. En células de mamíferos han sido identificadas dos proteínas IRP (IRP1 e IRP2) que actúan como sensores del contenido celular de hierro. Bajo condiciones de depleción del metal, la apoIRP1 puede unirse con alta afinidad a las secuencias IRE. Contrariamente, cuando el aporte de hierro aumenta, la IRP1 adopta una conformación en la cual es incapaz de interactuar con el ARN. La IRP2 tiene capacidad de unirse con elevada afinidad a secuencias IRE localizadas en los mensajeros. En su región N-terminal contiene una secuencia rica en cisteína que es responsable de la degradación de la proteína vía proteasoma cuando los niveles intracelulares de hierro son altos. Por el contrario, cuando el aporte del metal disminuye, se produce la síntesis *de novo* de la IRP2. El sistema IRE-IRP permite a las células regular en forma coordinada la biosíntesis de las proteínas involucradas en la captación (Rc-Tf), utilización (enzima delta-aminolevulinato sintetasa: ALAS) y almacenamiento (ferritina) de hierro, durante las variaciones fisiológicas de su biodisponibilidad^(1,8,14,15).

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS DEL METABOLISMO FÉRRICO EN LA INFANCIA

Los nuevos conocimientos sobre el metabolismo férrico permiten entender la importancia del mantenimiento de un estado férrico suficiente, pero no excesivo. El hierro es una espada de doble filo: por una parte, un nutriente esencial indispensable

para el transporte de oxígeno, el desarrollo cerebral y la defensa celular; y, por otra, un oxidante potente que daña los tejidos, deteriora el crecimiento e interactúa con patógenos humanos, aumentando su virulencia.

Estudios experimentales y observacionales han vinculado la deficiencia de hierro con varias consecuencias adversas sobre el desarrollo del niño, como deficiencias en las funciones cognitivas y en el desarrollo motor⁽¹⁶⁾. Del mismo modo, en los niños suplementados con hierro que disponían de depósitos férricos normales, en diversos estudios se ha observado un retraso en el crecimiento, deterioro cognitivo y motor, así como propensión a la diarrea y el paludismo. Indican una alerta sobre la ausencia de inocuidad de la ferroterapia 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 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^(4,17,18).

Durante las primeras semanas de vida, tanto la deficiencia de hierro como el exceso pueden ocasionar efectos severos sobre el neurodesarrollo, que son permanente aunque posteriormente se normalicen los niveles^(5,19). En el recién nacido se ha demostrado una escasa habilidad para la regulación de la absorción intestinal de hierro, se cree que por inmadurez del sistema de la hepcidina y de los transportadores intestinales, siendo entonces más susceptibles tanto al déficit como al exceso de hierro. Además, el recién nacido presenta niveles bajos de transferrina, ceruloplasmina y albúmina, por lo que ante aportes suplementarios de hierro, procedentes de transfusiones o ingestas excesivas, condicionan antes la saturación de la transferrina y la presencia en plasma de hierro no unido a transferrina y LPI, con la posible aparición de radicales libres⁽⁵⁾. Todavía se conoce poco sobre el sistema de regulación de la hepcidina en el recién nacido y los posibles efectos de patologías frecuentes como el tratamiento de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina, transfusiones y aportes de hierro, o el efecto de la hipoxia neonatal y procesos inflamatorios neonatales sobre este sistema de regulación de hierro⁽⁵⁾.

En la última década, el descubrimiento de las nuevas moléculas relacionadas con la homeostasis del hierro que intervienen en la regulación de su metabolismo ha permitido la caracterización y comprensión de los cuatro tipos de hemocromatosis por alteraciones genéticas que condicionan disminución o ausencia de: la proteína HFE (tipo I), hemojuvenil (tipo IIa) y hepcidina (tipo IIb), Rc-Tf2 (tipo III) y ferroportina (tipo IV). Además, han ayudado a explicar el mecanismo fisiopatológico de la anemia ligada a los procesos crónicos, de las anemias microcíticas hereditarias debidas a defectos en la síntesis del grupo hemo o defectos del metabolismo del hierro (déficit congénito de ceruloplasmina, de transferrina y de DMT1) e identificar nuevas patologías, como las anemias hereditarias refractarias al

hierro (IRIDA) por alteración genética que condiciona aumento de síntesis de hepcidina⁽¹⁾.

Por último, la determinación de los niveles de receptores solubles de transferrina en plasma se está generalizando como marcados de depleción de los depósitos de hierro, en aquellas circunstancias en las que la ferritina se encuentra elevada como reactante de fase aguda por procesos inflamatorios⁽²⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011; 434: 365-81.
2. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001; 33: 940-59.
3. Galaris D, Pantopoulos K. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008; 45: 1-23.
4. Lonnerdal B, Hernell O. Regulación homeostática del hierro y su papel en el estado normal y anormal de hierro en la lactancia y la infancia. *Ann Nestlé (Esp)*. 2010; 68: 98-106.
5. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics*. 2009; 123: 1208-16.
6. Zhang AS, Enns CA. Iron homeostasis: Recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms. *J Biol Chem*. 2009; 284: 711-5.
7. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18: 277-87.
8. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2005; 39: 301-14.
9. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Uzel C, Berry MR. Alternate iron transport pathway. *J Biol Chem*. 1994; 269: 7169-73.
10. Canonne-Hergaux F, Zhang AS, Ponka P, Gros P. Characterization of the iron transporter DMT1 (NRAMP 2/DCT1) in red blood cells of normal and anemic mk/mk mice. *Blood* 2001; 98: 3823-30.
11. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol*. 2000; 64: 287-8.
12. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, McVey Ward D, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090-3.
13. Kautz L, Meynard D, Monnier A, Darnaud V, Bouvet R, Wang RH, et al. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood*. 2008; 112: 1503-9.
14. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol*. 2006; 2: 406-14.
15. Recalcati S, Minotti G, Cairo G. Iron regulatory proteins: from molecular mechanisms to drug development. *Antioxid Redox Signaling*. 2010; 13, 1593-616.
16. Mc Gregor SG, Henninghan HB. Carencia de hierro en la infancia: causas y consecuencias para el desarrollo infantil. *Ann Nestlé (Esp)*. 2010; 68: 107-20.
17. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron status of breastfed infant is improved equally by medical iron and iron-fortified cereal. *Am J Nutr* 2009; 90: 76-87.
18. Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infant: interaction between iron and zinc. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 883-90.
19. Kaur D, Peng J, Chita SJ, et al. Increase murine neonatal iron intake result in Parkinson-like neurodegeneration with age. *Neurobiol Aging*. 2007; 28: 907-13.
20. Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia (II). Etiología, diagnóstico, prevención y tratamiento. *Acta Pediatr Esp*. 2010; 68: 305-11.