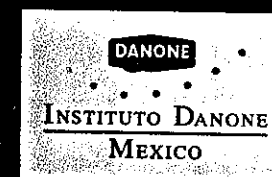


Héctor Bourges R. • Esther Casanueva • Jorge L. Rosado

Recomendaciones de Ingestión de Nutrimentos para la Población Mexicana Bases Fisiológicas

Tomo 1



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Hierro

Juan Rivera Dommarco

Christine Hotz

Sonia Rodríguez Ramírez

Armando García Guerra

Ana Beatriz Pérez Expósito

Homero Martínez

Marco Aurelio González Unzaga

Aspectos históricos	247
Formas químicas del hierro presentes en los alimentos	247
Biodisponibilidad de hierro	247
Estimación de la biodisponibilidad de hierro en la dieta en México	248
Fuentes principales de hierro	248
Formas activas y funciones metabólicas	249
Absorción de hierro	250
Transporte y almacenamiento	250
Excreción	251
Deficiencia de hierro	251
Consecuencias funcionales de la anemia	252
Situación nacional	253
Bases para establecer los valores nutrimentales de referencia	253
Requerimientos fisiológicos y dietéticos	253
Requerimientos basales de hierro	254
Necesidades adicionales de hierro según el estado fisiológico	254
Crecimiento	254
Pérdida de hierro en la sangre menstrual	255
Embarazo	257
Lactancia	257
Cálculo del requerimiento nutrimental promedio (RNP)	257
Cálculo de la ingestión diaria sugerida (IDS)	259
Toxicidad	260
Límite superior de consumo	262
Bibliografía	262

Carne. Es la principal fuente de hierro hematóico, el cual es bien absorbido e incrementa la absorción de hierro no hematóico.¹⁰ La digestión de la carne, pescado y aves libera aminoácidos y polipéptidos en el intestino delgado alto, que forman complejos solubles absorbibles con el hierro no hematóico.^{4,11} La biodisponibilidad del hierro no hematóico varía de alrededor de 3% en ausencia de factores promotores de la absorción hasta aproximadamente 8% en presencia de factores dietéticos promotores, cuando existen adecuadas reservas de hierro (500 mg).¹²⁻¹⁵

Ácido ascórbico. Mejora la biodisponibilidad del hierro, reduciéndolo de Fe^{+3} a Fe^{+2} .¹⁶ Además de ser un agente reductor potente, se une al hierro para formar un complejo de más fácil absorción.^{4,11}

Vitamina A y β -caroteno. Forman un complejo que facilita la solubilidad del hierro en la luz intestinal y disminuye el efecto inhibidor de los fitatos y polifenoles sobre su absorción.¹⁷

Leche de vaca. Contiene bajas cantidades de hierro y ácido ascórbico.¹⁶ Frecuentemente constituye la mayor fuente de energía en los niños de 6 a 36 meses de edad (35% de la ingestión energética total o más), desplazando a otros alimentos con mayor contenido de hierro y mejor absorción.¹⁸ Los principales inhibidores en la leche de vaca son la caseína, el calcio, las proteínas del suero y los fosfatos.¹⁹ Además, la introducción de este alimento en menores de un año de edad puede provocar daño en la mucosa intestinal, produciendo pérdida oculta de sangre en las heces.²⁰ Aunque la cantidad de hierro contenida en la leche humana es baja, su biodisponibilidad es muy elevada, lo que la hace superior a la leche de vaca como fuente de hierro en los primeros meses de vida.²¹

Calcio. Compite con la absorción del hierro en la mucosa intestinal; es decir, disminuye la absorción de hierro. Al parecer, el efecto inhibitorio del calcio no ocurre en la luz del tracto digestivo, sino en las células de las mucosas intestinales.²²

Fitatos. El ácido fítico o hexainositolfosfato tiene una carga altamente negativa y es conocido como quelante de iones minerales. No puede ser digerido en el intestino humano y por lo tanto no es absorbido. El hierro se adhiere fácilmente a los fitatos, lo que provoca que no se absorba en presencia de éstos.¹⁶

Fibra dietética. Las fuentes naturales de fibra dietética, como cereales y frutas, suelen tener un efecto depresor en la absorción de ciertos minerales como el hierro, calcio, zinc y cobre. Sin embargo, al menos parte de este efecto parece deberse a la acción del ácido fítico. No obstante, existe la teoría de que la fibra misma engloba al hierro y hace inaccesible su absorción.^{23,24}

Taninos. Cuando se ingiere té con las comidas, puede reducirse la absorción de hierro hasta en 50% por la formación de compuestos insolubles.¹¹ En América Latina el té se consume con poca frecuencia, mientras que el café es consumido frecuentemente, aún por los niños. Hay indicios de que el café disminuye la absorción del hierro, debido probablemente a la alta concentración de polifenoles (taninos) y otras sustancias tales como el ácido clorogénico.^{25,26}

ESTIMACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE HIERRO EN LA DIETA EN MÉXICO

Recientemente se hizo una estimación de la biodisponibilidad de hierro en la dieta de la población mexicana,²⁷ utilizando información de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999 (ENN-99)²⁸ a la que se aplicó un algoritmo desarrollado por Bhargava, el cual supone que la reserva corporal de hierro va de cero a 25 mg y toma en cuenta el efecto de factores promotores e inhibidores sobre la absorción de hierro.^{13,15,29} Se encontró que la biodisponibilidad se encuentra alrededor de 5% en los grupos de población de preescolares, escolares y mujeres incluidos en la encuesta.

FUENTES PRINCIPALES DE HIERRO

Las mejores fuentes de hierro son las carnes (res, cerdo, vísceras, pescado y pollo), debido a que contienen cantidades relativamente altas de hierro hematóico, el cual, como ya se mencionó, tiene una biodisponibilidad elevada.⁸

Hay alimentos que no contienen hierro hematóico, pero contienen un alto contenido de hierro no hematóico, como son los cereales, leguminosas, algunas oleaginosas y frutos secos. La tabla 1 muestra los alimentos ricos en hierro hematóico y su contenido; en la tabla 2 se presentan algunos alimentos seleccionados de acuer-

do con su contenido de hierro no hemático y su biodisponibilidad según la razón molar Fe/fitatos.

Existen otras fuentes de hierro no provenientes de los alimentos. En un estudio realizado en niños en Etiopía, se encontró que el uso de ollas y sartenes de hierro para cocinar incrementa el contenido de hierro de los alimentos que allí se preparan, en especial si se trata de alimentos con pH ácido. Se encontró un efecto positivo en la concentración de hemoglobina, la cual aumentó significativamente en los niños cuyos alimentos fueron cocinados en recipientes de hierro en comparación con los niños cuyos alimentos fueron cocinados en recipientes de aluminio.³⁰

FORMAS ACTIVAS Y FUNCIONES METABÓLICAS

El hierro es uno de los nutrimentos inorgánicos más abundantes en la naturaleza y en el cuerpo humano, el cual contiene entre 2.5 y 4 g de este mineral.³¹ El 60% del hierro se encuentra en forma de hemoglobina, mientras que otro 25% forma parte de las reservas de este mineral en el organismo. El 15% restante se localiza en la mioglobina muscular y formando parte de algunas enzimas.³²

Tabla 1. Fuentes de hierro hemático en los alimentos.^a

Contenido en 100 g	Alimento
Alto > 3 mg	Visceras: hígado (cerdo, res, pollo), pulmón, riñón Carne seca de res Armadillo, acociles Mariscos: almeja, ostión, camarón seco
Medio 1.2 a 3 mg	Lengua de res Pescado: mojarra Molleja de pollo Iguana, conejo, venado Termera
Bajo < 1.2 mg	Pescado: atún Pescado seco: charal, bacalao Carne de res: filete, aguayón, falda, cecina, sesos Pato

^aAdaptada de INSP¹⁰⁴

En los sistemas biológicos, el hierro se encuentra en estado ferroso (+2), férrico (+3) y ferril (+4). La capacidad oxidativa del hierro permite la transferencia de electrones para formar y deshacer enlaces con otros

Tabla 2. Fuentes de hierro no hemático y su biodisponibilidad.^{ab}

Contenido en 100 g	Alimento
Alto > 7 mg	ALTA BIODISPONIBILIDAD Hojuelas de maíz Queso de tuna Chiles secos: ancho, morita, pasilla, chipotle, mulato, guajillo BAJA BIODISPONIBILIDAD Cereales adicionados listos para comer (altos en fibra), salvado de trigo Soya, frijol blanco, frijol ojo de liebre, alubia Ajonjolí, semilla de calabaza
Medio 3 a 7 mg	ALTA BIODISPONIBILIDAD Amaranto, pasta de trigo adicionada con espinacas o huevo Yema de huevo Semilla de girasol Romeritos, perejil, guaje verde, quelite, ejote, berro Lenteja, garbanzo BAJA BIODISPONIBILIDAD Germen de trigo Frijol azufrado, bayo, negro, haba seca Avellana, cacahuete
Bajo < 3 mg	ALTA BIODISPONIBILIDAD Pan de trigo (dulce y salado) Hojas de chaya, flor de calabaza, flor de colorín, papaloquelite, bledos, poro, huaunzontle Nanche, capulín, zapote borracho Leche fresca de vaca, queso maduro y queso fresco BAJA BIODISPONIBILIDAD Arroz, pasta de trigo no adicionada, tortilla Nuez de castilla

^aBiodisponibilidad de hierro según razón molar Fe/fitatos. Biodisponibilidad alta razón molar Fe/fitatos < 10, biodisponibilidad baja razón molar Fe/fitatos ≥ 10.
^bAdaptada de INSP¹⁰⁴

elementos químicos. El hierro forma enlaces biológicos principalmente con átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, participando de esta manera en un gran número de reacciones bioquímicas.³² Estas reacciones pueden ser de tres tipos: transporte y almacenamiento de oxígeno, transferencia de electrones y oxidación y reducción de sustratos. En los mamíferos, cuatro clases de proteínas llevan a cabo dichas reacciones:

- a) Hemoproteínas no enzimáticas: hemoglobina, mioglobina y citocromos.
- b) Ferroenzimas azufradas: flavonoides y hemoflavonoides.
- c) Proteínas de almacenamiento y transporte de hierro: ferritina, lactoferrina, transferrina y hemosiderina.
- d) Ferroenzimas no azufradas.

Las principales funciones del hierro son el transporte de oxígeno a los tejidos y la transferencia de electrones en el metabolismo energético. También está relacionado con la replicación celular, la acción de algunas hormonas y participa en el sistema inmune.³¹

Por otro lado, el hierro es necesario para la mielinización de la médula espinal y el cerebro y es cofactor de numerosas enzimas participantes en la síntesis de neurotransmisores y de ADN. La deficiencia de hierro pudiera alterar directa o indirectamente la función cerebral, aunque diversos estudios no han sido capaces de demostrar este efecto.

El hierro es un nutrimento indispensable para el funcionamiento celular y a su vez un elemento potencialmente tóxico para las células y tejidos. Por lo tanto, para cubrir las demandas celulares de hierro y prevenir su acumulación se requiere de un sistema de regulación altamente complejo.³²

ABSORCIÓN DE HIERRO

Existen dos rutas diferentes de absorción de hierro en los humanos, las cuales dependen de la forma en la que se encuentre el hierro de los alimentos. La ruta hemática es la utilizada para absorber el hierro proveniente de la hemoglobina y la mioglobina que se encuentra en los tejidos animales consumidos en la dieta. La ruta de absorción no hemática es la utilizada

para la absorción de las sales de hierro contenidas en los vegetales y los productos lácteos.

La mayoría del hierro consumido se encuentra en forma de hierro no hemático, el cual se solubiliza en el medio ácido del estómago y es reducido de la forma férrica (Fe^{+3}) a la forma ferrosa (Fe^{+2}) por sustancias como el ácido ascórbico o enzimas presentes en la superficie de los enterocitos. Posteriormente, el hierro es transportado al enterocito. Algunos estudios recientes sugieren que la proteína DMT-1 funciona como transportador de esta forma de hierro, utilizando un mecanismo dependiente de energía.³³ El hierro no hemático absorbido entra a la "reserva intracelular de hierro".³¹ En la superficie de los enterocitos, el hierro puede formar enlaces con sustancias como los fitatos y otros inhibidores, las cuales impiden su absorción.³⁴

Por el contrario, el hierro hemático se absorbe en condiciones alcalinas y no es afectado de manera importante por factores inhibidores o promotores de la absorción. Esta forma de hierro es absorbida por el enterocito, sin que hasta el momento se haya descubierto ningún receptor ni transportador específico del hierro hemático en humanos. Después de ser incorporado a la célula, el hierro hemático es liberado y se cree que pasa a formar parte de la "reserva intracelular de hierro".³⁵

Existe un mecanismo de regulación a nivel del enterocito que optimiza la incorporación de hierro en el organismo cuando el individuo tiene reservas de hierro disminuidas o agotadas, y limita la absorción cuando las reservas están completas.³² La señal específica entre el estado de nutrición del individuo y el enterocito, responsable de la regulación de la absorción aún no se ha descrito.

TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Una vez incorporado al enterocito, el hierro intracelular se une a la transferrina y es transportado a través del plasma a todas las células corporales. Cuando las reservas de hierro están depletadas, disminuye la saturación de transferrina a menos de 15%; de esta forma, la cantidad disponible de hierro en el plasma es menor. El hierro es almacenado en forma de ferritina o hemosiderina, sobre todo en el hígado, el bazo y la médula espinal.³⁶

EXCRECIÓN

La baja solubilidad del hierro impide que la excreción funcione como un mecanismo para mantener la homeostasis de este nutrimento en el organismo. El hierro se conserva en el cuerpo de manera muy eficiente, por lo que las pérdidas son reducidas (con excepción de las menstruales). El hierro no absorbido se elimina a través de las heces, mientras que el hierro absorbido se elimina a través de la orina, el tracto gastrointestinal y la piel.³⁷

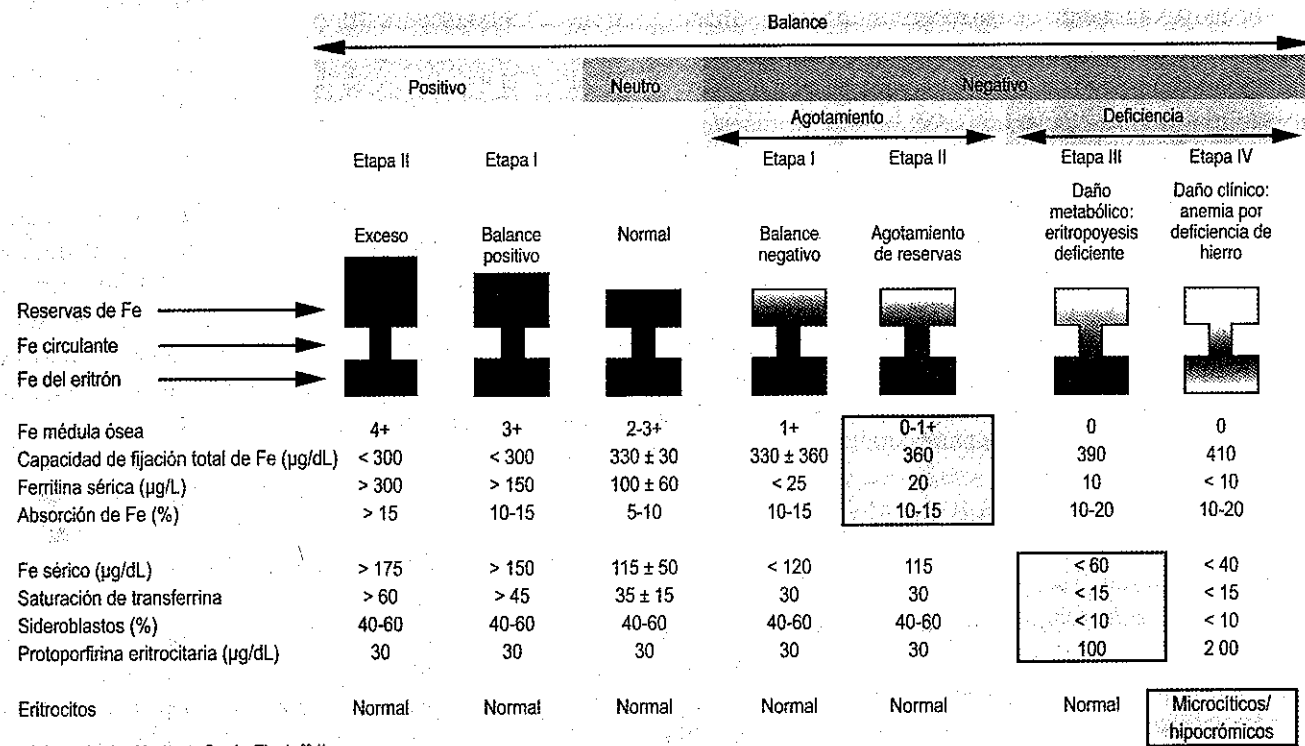
DEFICIENCIA DE HIERRO

El hierro es indispensable para todas las formas de vida y en los seres humanos está involucrado en varios procesos fisiológicos (ver funciones metabólicas). El aporte insuficiente de hierro tiene consecuencias funcionales que son el resultado de: 1) el aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos por baja concentración de la hemoglobina circulante, y 2) disminución en la actividad

funcional de las enzimas y tejidos en los cuales está involucrado el hierro. La anemia es la manifestación más evidente de la deficiencia funcional de hierro y la deficiencia de hierro es considerada la principal causa nutricional de anemia, la cual afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y a niños entre 6 meses y 5 años de edad.³⁸

Para valorar el estado de hierro es necesario tener presente las diferentes etapas secuenciales que llevan a la anemia por deficiencia de hierro³⁹⁻⁴¹ y que se muestran en la figura 1. Las etapas se clasifican según el estado de balance del hierro: negativo, neutro y positivo.

De acuerdo con la gravedad del balance negativo, se presentan cuatro etapas. La *etapa I*, o balance negativo temprano de hierro, se caracteriza por agotamiento de las reservas debido principalmente a una disminución en la absorción de hierro. En la *etapa II*, la concentración de hemoglobina y el transporte de hierro se encuentran dentro de intervalos normales y existe una franca disminución en la concentración de ferritina en el suero, reflejando con esto la disminución de las reservas de



* Adaptada de: Herbert, Cook, Finch³⁹⁻⁴¹

Figura 1. Etapas secuenciales en el estado de hierro.^a

hierro;^{42,43} sin embargo, no existe aún ninguna alteración funcional.

Si continúa, el agotamiento de las reservas de hierro llevará a una franca deficiencia (*etapa III*), también conocida como deficiencia de hierro sin anemia, la cual se identifica por alteraciones funcionales debidas a una reducción progresiva del hierro en el suero y por tanto insuficiente para el funcionamiento de los tejidos. Como consecuencia, puede ocurrir disminución en la saturación de transferrina; el hierro disponible para la eritropoyesis se vuelve insuficiente, lo que provoca aumento en las concentraciones de protoporfirina eritrocítica y disminución leve de la concentración de hemoglobina, pero manteniéndose dentro del intervalo considerado como normal. La *etapa IV*, conocida también como anemia por deficiencia de hierro, se caracteriza por una reducción en la concentración de hemoglobina en la sangre con alteraciones morfológicas de los eritrocitos (microcíticos e hipocrómicos), disminución de las concentraciones de ferritina y hierro en el suero y aumento en la concentración de protoporfirina eritrocitaria y la capacidad de fijación total de hierro. Estos cambios se deben al agotamiento de las reservas de hierro y disminución en las concentraciones de hierro circulante.

El balance positivo de hierro se manifiesta como *hemosiderosis (etapa I)*, que consiste en la acumulación excesiva de Fe en el organismo sin daño en los tejidos. Esto puede deberse al uso incontrolado de suplementos de hierro sin prescripción terapéutica.

La *etapa II* consiste en la acumulación aún mayor de hierro en el organismo con daño tisular (*hemocromatosis*). Existen personas genéticamente susceptibles a este padecimiento, el cual se caracteriza por incremento (al menos dos veces más) en la absorción de hierro que se deposita como hemosiderina en las células del parénquima del hígado y otros órganos, causando así daño a los tejidos. El progreso del balance positivo de Fe va de un estado premórbido (no existe daño o disfunción) a un estado mórbido (daño y disfunción).

La anemia puede diagnosticarse por la medición de la concentración de hemoglobina en la sangre venosa o capilar y se define como la concentración de hemoglobina por debajo de los valores de demarcación establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Los valores de demarcación recomendados son de 110 g/L

para niños de 6 meses a 5 años de edad y para mujeres embarazadas, de 120 g/L para mujeres no embarazadas y de 130 g/L para hombres.^{44,45} Además de la edad, el sexo y el estado fisiológico, otra variable que influye de manera importante en la determinación de los valores de demarcación para definir la anemia es la altitud. Existen varias ecuaciones que permiten identificar distintos valores de demarcación para distintas altitudes.^{46,47} Otros factores que influyen en los valores de demarcación para la anemia son el grupo étnico y el tabaquismo.

La anemia tiene numerosas causas. Las principales son de origen nutricional, entre las que destaca la deficiencia de hierro; otras causas incluyen infecciones y pérdida de sangre. Otras deficiencias de nutrientes además de la de hierro, como las deficiencias de vitaminas A, B₆, B₁₂, riboflavina y ácido fólico, pueden ser causas de anemia; sin embargo, los mecanismos para algunos nutrientes no han sido clarificados. El riesgo de presentar anemia es mayor cuando el individuo está expuesto a infecciones, principalmente malaria o infecciones por helmintos o en la presencia de enfermedades crónicas como el VIH/SIDA.

CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ANEMIA

La anemia por deficiencia de hierro tiene consecuencias funcionales, principalmente en mujeres en edad reproductiva, en especial durante el embarazo, y en niños durante los primeros dos años de vida.

La anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo se ha asociado con incremento en la frecuencia de parto pretérmino, de bajo peso al nacer y de mortinatos,⁴⁸⁻⁵⁰ aunque otros estudios han encontrado resultados contradictorios,^{51,52} posiblemente por diferencias en el diseño.⁵³ En los niños menores de un año y en los preescolares, la anemia por deficiencia de hierro está asociada con retardo moderado en crecimiento⁵⁴⁻⁵⁶ y con alteraciones en las funciones cognitivas y en el desarrollo motor.⁵⁷

La deficiencia grave de hierro se ha asociado con aumento en la mortalidad⁵⁸ y mayor susceptibilidad a infecciones y con daño en el desarrollo mental y en el desempeño físico.⁵⁹⁻⁶¹

SITUACIÓN NACIONAL

Los resultados de estudios comunitarios o en grupos específicos de población realizados desde 1950 a 1995 informan sobre prevalencias de anemia que van desde 10 a 70%.⁶²

Dos encuestas nacionales probabilísticas aportan información con representatividad nacional. En 1988, según la primera Encuesta Nacional de Nutrición,⁶³ la prevalencia de anemia en el ámbito nacional fue de 18.7% para mujeres embarazadas y de 15.3% para no embarazadas, siendo las mujeres indígenas las más afectadas, con una prevalencia de 24%.⁶⁴

La Encuesta Nacional de Nutrición-99 documentó prevalencias de anemia de 20.2% para mujeres en edad fértil; 26.2% para mujeres embarazadas y 20% para mujeres no embarazadas; 27.2% para niños de 1 a 5 años de edad (encontrándose la mayor prevalencia en los niños de 12 a 23 meses, que fue de 48%) y 19.5% para niños de edad escolar.

No se observaron grandes diferencias en las prevalencias de las cuatro regiones estudiadas por la Encuesta Nacional de Nutrición-99, que fueron 27.7% para la región Sur, 27.4% para la región Centro, 27.3% para la Ciudad de México y 25.8% para el Norte. La prevalencia de anemia fue menor en las zonas urbanas (26.1%) que en las rurales (29.5%).^{28,65}

La Encuesta Nacional de Nutrición-99 también obtuvo información sobre deficiencia de hierro, según el indicador saturación de transferrina (< 16%). Se encontró que 80% de las mujeres embarazadas y cerca de 50% de las no embarazadas tenían deficiencia de hierro, asociada frecuentemente a anemia.

Con este mismo indicador se encontró que 66% de los niños de 12 a 23 meses presentaron deficiencia de hierro, la cual disminuyó conforme avanzó la edad hasta llegar a valores de alrededor de 20% en niños de 6 a 11 años.

En niños de 3 a 5 años de edad, la prevalencia fue significativamente mayor en las localidades rurales (48.3%) que en las urbanas (38.2%). Al estratificar por región se encontró que la prevalencia fue muy alta tanto en la región Sur (75.8%) como en la región Norte (73.1%).²⁸

BASES PARA ESTABLECER LOS VALORES NUTRIMENTALES DE REFERENCIA

REQUERIMIENTOS FISIOLÓGICOS Y DIETÉTICOS

Debido a que la proporción de hierro que se absorbe es baja y que además varía de acuerdo con las características de la dieta, para este nutrimento hay que partir del requerimiento fisiológico (cuánto necesita el organismo) y calcular en cada caso la cantidad que se necesita ingerir o requerimiento nutricional promedio (RNP), y con base en éste establecer las recomendaciones de ingestión.

Los requerimientos de hierro absorbido tienen su base en la necesidad de mantener una concentración normal de hierro en su compartimiento funcional y cierta cantidad de hierro en reserva. Hay dos maneras posibles para estimar la cantidad de hierro absorbido necesario para cubrir este requerimiento. Uno es el método factorial, que considera cada una de las posibles pérdidas de hierro del cuerpo y el otro los estudios de balance.

Por varias razones los estudios de balance no se consideran aceptables para estimar los requerimientos de hierro. Una razón es que la proporción de hierro dietético absorbido es muy baja y la estimación de hierro fecal es relativamente imprecisa y muy sensible a las pérdidas de heces fecales durante su recolección. De esta manera, pequeñas pérdidas de heces pueden resultar en sobreestimaciones importantes en el cálculo de la cantidad de hierro absorbido y la varianza puede ser muy elevada a causa del error de medición.

El método factorial se ha aplicado para el cálculo aproximado de los requerimientos de hierro por comités en EUA y Canadá (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine de EUA, FNB/IOM),⁶⁶ en Gran Bretaña⁶⁷ y por un comité internacional FAO/OMS.⁶⁸ Los cálculos más recientes, derivados por el FNB/IOM, aplicaron modelos estadísticos que tomaron en cuenta la distribución no normal de las pérdidas. Los datos de varias fuentes de pérdidas y la forma de sus distribuciones se combinaron en una distribución única usando la simulación de Monte Carlo. La mediana y el percentil 97.5 de las

pérdidas se usaron para estimar los RNP y las IDR, respectivamente.

En los párrafos siguientes se describen las fuentes de pérdida de hierro que se utilizan en el método factorial, así como el cálculo del hierro absorbido necesario para reemplazar las pérdidas.

REQUERIMIENTOS BASALES DE HIERRO

Las pérdidas basales de hierro son las que ocurren para todos los individuos e incluyen las pérdidas en las heces, la orina, el sudor y la piel. Los requerimientos basales de hierro se han derivado de los resultados de un estudio multinacional (EUA, Venezuela y África del Sur) realizado por Green y cols.⁶⁹ En dicho estudio, los sujetos recibieron una inyección de un isótopo radiactivo (⁵⁵Fe). Una vez que el isótopo se distribuyó uniformemente en el cuerpo, se midió la disminución en el enriquecimiento de ⁵⁵Fe en la hemoglobina. Para validar este método, se compararon las pérdidas de hierro estimadas por este método, contra la suma de la pérdida de hierro en las heces, la orina, el sudor y la piel en un grupo independiente de sujetos. Los resultados fueron muy parecidos entre los dos métodos. La pérdida diaria de hierro medida por el estudio de radioisótopos varió de 0.9 a 1.02 mg de hierro por día en las tres poblaciones. Se encontró que el peso corporal afecta la estimación de la disminución en el enriquecimiento de ⁵⁵Fe en la hemoglobina, por lo que los requerimientos se expresan por peso corporal (por ej., 14 g/kg/d). Este valor también puede usarse para calcular las pérdidas corporales basales para mujeres y púberes. Dado que la superficie corporal determina la cantidad de hierro que se pierde por la piel (descamación y sudor), que también se asocia con las velocidades metabólicas y que la relación entre superficie corporal y peso varía con la edad, para extrapolar los requerimientos basales de hierro en adultos a niños entre 1 y 8 años de edad, es necesario ajustarlos para la superficie corporal. Las estimaciones de la superficie corporal fueron derivadas de acuerdo con las recomendaciones de Haycock y cols.,⁷⁰ adoptadas por el FNB/IOM.

El consumo dietético de hierro en menores de 6 meses no se asocia con criterios funcionales de estado de hierro. Se acepta que las reservas hepáticas de hierro

que se acumulan durante las etapas finales del desarrollo fetal, junto con el hierro proveniente de la leche humana, son suficientes para satisfacer los requerimientos para los primeros 6 meses de vida en niños alimentados en forma exclusiva o predominantemente con leche humana. Por lo tanto, el consumo adecuado puede calcularse con base en la cantidad promedio de leche humana consumida durante este periodo (0.78 L/día) y la concentración promedio de hierro en la leche humana (0.35 mg/L), lo que resulta en un consumo diario de 0.27 mg/día. Debido a que este cálculo se basa en el promedio del hierro aportado por la leche humana, debe considerarse como un requerimiento promedio al cual hay que aplicar un factor adicional para la formulación de recomendaciones que cubran las necesidades de la mayor parte de los menores de 6 meses. Estos cálculos suponen la existencia de reservas corporales de hierro al nacimiento. Sin embargo, dichas reservas pueden estar comprometidas en los recién nacidos prematuros o en los hijos de mujeres con deficiencia de hierro.

NECESIDADES ADICIONALES DE HIERRO SEGÚN EL ESTADO FISIOLÓGICO

Es necesario considerar algunas otras fuentes de pérdida de hierro en la estimación de los requerimientos para diferentes grupos de edad o estado fisiológico. Éstos incluyen: requerimientos adicionales para la síntesis de tejidos durante el crecimiento de niños y púberes; pérdidas menstruales en las mujeres; requerimientos adicionales para la síntesis de tejidos fetales, aumento del volumen de sangre durante el embarazo, pérdida de sangre durante el parto y el hierro secretado en la leche humana durante la lactancia.

Crecimiento

Se considera la incorporación de hierro en tejidos durante el crecimiento para todos los infantes, niños y púberes de 7 meses hasta 18 años de edad. La incorporación de hierro durante el crecimiento puede determinarse por el aumento en la masa de hemoglobina y el crecimiento de los tejidos. Es deseable que las reservas corporales de hierro aumenten al principio de la niñez para contribuir a mantener un estado de hierro adecuado durante el crecimiento; con este fin se considera un

monto adicional en la estimación de los requerimientos para niños hasta los 8 años de edad.

El aumento de la masa de hemoglobina puede estimarse tomando en cuenta la velocidad de la ganancia de peso, el volumen de la sangre por peso corporal, la concentración de hemoglobina en la sangre y la concentración de hierro en la hemoglobina. La velocidad de la ganancia de peso varía por edad, y por lo tanto, se puede medir usando datos de referencias de los pesos corporales de población mexicana mayor de un año de edad.^{28,65,71-73} Se estimó la velocidad de crecimiento para niños y púberes usando ecuaciones de regresión lineal de las medianas de los pesos corporales para niños de 1 a 8 años, de 9 a 13 años y de 13 a 19 años de edad. La asociación entre el peso corporal y el volumen de sangre también cambia por edad; las estimaciones del volumen de sangre por edad utilizadas en nuestros cálculos fueron realizadas por Hawkins⁷⁴ y se usaron para niños y púberes hasta 18 años de edad.

La concentración de hemoglobina en la sangre varía según la edad y el sexo; el cálculo de la concentración promedio de hemoglobina en la sangre por edad y sexo utilizada en las estimaciones fue obtenida de Beaton y cols.⁷⁵ El resumen de las medianas de pesos corporales, velocidad de ganancia de peso, volumen de sangre, concentración de hemoglobina y el requerimiento estimado de hierro para el aumento de la masa de hemoglobina por crecimiento se encuentran en la tabla 3.

Las necesidades de hierro debidas a la síntesis de tejidos distintos a la sangre pueden calcularse considerando la velocidad de ganancia de peso (kg/día) y la concentración promedio de hierro en tejidos, las cuales han sido calculadas en 0.7 mg de Fe/kg de tejido para niños de 1 a 8 años de edad y 0.13 mg de Fe/kg de tejido en niños mayores y púberes de 9 a 18 años de edad.⁷⁶ La incorporación de hierro en tejidos distintos a la sangre, para cada grupo de edad, se resumen en la tabla 4.

El IOM y el FNB de los EUA y Canadá juzgan que sería deseable que las reservas corporales de hierro aumentaran alrededor de 12% del total de hierro depositado (hemoglobina + hierro en otros tejidos). Por lo tanto, la información en la tabla 3 sobre el hierro necesario para el crecimiento puede ser utilizada para calcular el requerimiento adicional de hierro para aumentar las reservas según dichas recomendaciones.^{66,77}

Pérdida de hierro en la sangre menstrual

Aunque en varios estudios se han informado la pérdida de hierro en la sangre menstrual,⁷⁸⁻⁸² el FNB/IOM usó los datos de un estudio de Hallberg y cols.^{80,81} para desarrollar un modelo de la pérdida de hierro en la sangre menstrual. Estos datos proporcionaron información adecuada de la distribución de pérdida de hierro en mujeres y púberes suecas. Además, sólo una mujer informó el uso de anticonceptivos, los cuales pueden influir en la magnitud de la pérdida de hierro en la sangre menstrual. Así, los datos de esta población de mujeres

Tabla 3. Datos usados para calcular la cantidad de hierro depositado en hemoglobina durante el crecimiento.

Grupo de edad	Ganancia de peso (kg/d)	Volumen de sangre (L/kg)	Concentración de hemoglobina (g/L)	Masa de hemoglobina (g)	Cambio en masa de hemoglobina (g/d)	Deposición de hierro en hemoglobina (mg/d)
Infantes y niños menores						
6-12 meses	0.013	0.070	120.0	128.4	0.1092	0.37
1-3 años	0.0063	0.076	123.1	130.6	0.0529	0.18
4-8 años	0.0063	0.077	128.1	228.7	0.1000	0.34
Niños mayores y adolescentes						
9-13 años	0.0123	0.066	133.7	406.9	0.1837	0.62
14-18 años	0.0099	0.066	135.6	727.0	0.1405	0.48
Niñas mayores y adolescentes						
9-13 años	0.0114	0.075	135.1	368.4	0.0112	0.38
14-18 años	0.0041	0.075	150.4	493.5	0.0307	0.10

Tabla 4. Resumen de los requerimientos de hierro según fuente y grupo de edad (mg Fe/día).									
Grupos de edad	Sexo	Pérdidas basales. Pérdidas de hierro en las heces, orina, y el legumento (mg/d)	Crecimiento. Deposición de hierro en hemoglobina (mg/d)	Deposición de hierro en otros tejidos (mg/d)	Aumento de las reservas de hierro (mg/d)	Menstruación. Pérdida de hierro en la sangre menstrual (mg/d)	Embarazo. Deposición de hierro en tejidos fetales y placentarios y hemoglobina materna (mg/d)	Lactancia. Secreción en leche humana (mg/d)	Requerimientos totales para hierro absorbido (mg/d)
Infantes									
0-6 meses		—	—	—	—	—	—	—	0.27
6-12 meses		0.26	0.37	0.009	0.051	—	—	—	0.69
Niños menores									
1-3 años		0.33	0.18	0.004	0.022	—	—	—	0.54
4-8 años		0.48	0.34	0.004	0.041	—	—	—	0.87
Niños mayores y adolescentes									
9-13 años	M	0.54	0.62	0.002	—	—	—	—	1.16
	F	0.55	0.38	0.001	—	—	—	—	0.93
14-18 años	M	0.78	0.48	0.001	—	—	—	—	1.26
	F	0.70	0.10	0.001	—	0.45	—	—	1.25
Embarazo									
Primer trimestre		0.70	0.10	0.001	—	—	0.27	—	1.07
Segundo trimestre		0.70	0.10	0.001	—	—	3.8	—	4.60
Tercer trimestre		0.70	0.10	0.001	—	—	4.7	—	5.50
Lactancia									
0-6 meses		0.70	0.10	0.001	—	—	—	0.27	1.07
7-12 meses		0.70	0.10	0.001	—	0.45	—	0.22	1.47
Adultos									
19+ años	M	0.86	—	—	—	—	—	—	0.86
	F	0.69	—	—	—	0.51	—	—	1.20
Postmenopausia		0.67	—	—	—	—	—	—	0.67
Embarazo									
Primer trimestre		0.69	—	—	—	—	0.27	—	0.96
Segundo trimestre		0.69	—	—	—	—	3.8	—	4.49
Tercer trimestre		0.69	—	—	—	—	4.7	—	5.39
Lactancia									
0-6 meses		0.69	—	—	—	—	—	0.27	0.96
7-12 meses		0.69	—	—	—	0.51	—	0.22	1.42

sanas representan la pérdida de hierro en la sangre normal durante la menstruación. El percentil 50 de la pérdida de hierro en la sangre para cada ciclo de menstruación de 28 días fue de 30 mL.⁸⁰ Sin embargo, la distribución de estos datos está muy sesgada, por lo que se construyó una distribución log normal para estimar la mediana de la pérdida, que fue 30.9 mL/ciclo.⁶⁶

La concentración promedio de hemoglobina para mujeres sin anemia es de 135 g/L y la concentración de hierro en hemoglobina es de 3.39 mg/g.⁷⁶ Por tanto, el promedio de la pérdida de hierro en la sangre menstrual para una mujer adulta se estima del siguiente modo:

$$30.9 \text{ mL (pérdida de sangre por ciclo de 28 días)} \times 0.135 \text{ g de Hb/mL de sangre} \times 3.39 \text{ mg de Fe/g Hb/28 días} = 0.51 \text{ mg de hierro/día debido a las pérdidas menstruales.}$$

Se encontró que las púberes tienen pérdidas de hierro en la sangre menstrual significativamente menores que las mujeres adultas.³⁷ Con los mismos datos y procedimientos de modelos que se describieron anteriormente para mujeres adultas, la cantidad media de la pérdida de hierro en la sangre para las púberes se calculó en 27.6 mL/28 días de ciclo menstrual. Debido a que en condiciones normales la hemoglobina aumenta durante la pubertad, se usó una ecuación de regresión derivada por Beaton y cols.⁷⁵ para adolescentes de 14 a 20 años de edad ($131 \text{ g/L} + 0.28 \times \text{edad (años)}$), la cual resulta en una concentración promedio de hemoglobina de 135.6 g/L. Así, se estimó la pérdida de hierro en la sangre menstrual para púberes de 14 a 18 años de edad como sigue:

$$27.6 \text{ mL de pérdida de sangre/ciclo de 28 días} \times 0.1356 \text{ g de hemoglobina/mL sangre} \times 3.39 \text{ mg de hierro/g de hemoglobina/28 días} = 0.45 \text{ mg de hierro menstrual de pérdida/día.}$$

Embarazo

Durante el embarazo se requiere hierro adicional para cubrir el aumento de la masa de hemoglobina asociada con el aumento del volumen de sangre y para cubrir los depósitos de hierro en los tejidos fetales y placentarios.

La FAO/OMS⁶⁸ calculó que se depositan 315 mg de hierro en los tejidos del feto y la placenta. Por trimestre

de embarazo se depositan 25, 75 y 145 mg de hierro en el feto y 5, 25 y 45 mg de hierro en la placenta y cordón umbilical durante el primero, segundo y tercer trimestres de embarazo, respectivamente. Otros autores calculan una mayor cantidad de hierro depositado,^{36,83,84} pero ninguno proporciona cálculos por trimestre de embarazo. Por lo tanto, generalmente se aceptan los cálculos de la FAO/OMS.^{66,68}

El aumento en el volumen sanguíneo ocurre principalmente en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Durante este periodo se sugiere utilizar 500 mg de hierro para el aumento en la masa de hemoglobina. Se supone que los aumentos en la masa de hemoglobina y, por tanto, en los requerimientos de hierro son iguales en el segundo y tercer trimestres.⁶⁸ Es decir, se requerirían 250 mg de hierro por trimestre o 2.7 mg de hierro por día durante los últimos dos trimestres.

Lactancia

Los requerimientos adicionales de hierro durante la lactancia se establecen a partir de la cantidad de hierro secretado en la leche humana. Durante los primeros seis meses de lactancia, se supone que el volumen de leche humana secretada es de 0.78 L/día durante los primeros 6 meses y de 0.64 L/día de 7 a 12 meses de lactancia. Considerando una concentración de hierro en la leche humana de 0.35 mg/L, resulta una secreción de hierro de 0.27 mg/día (0 a 6 meses) y de 0.22 mg/día, respectivamente.

Se supone que la menstruación se restablece después de 6 meses de lactancia exclusiva; así, además de la secreción de hierro en la leche, debe considerarse la pérdida de hierro en la sangre menstrual en la estimación de los requerimientos de hierro para mujeres que lactan durante más de seis meses.

CÁLCULO DEL REQUERIMIENTO NUTRIMENTAL PROMEDIO (RNP)

El requerimiento nutrimental promedio (RNP) de hierro se puede calcular una vez que se conocen los requerimientos fisiológicos de hierro absorbido, para lo cual debe considerarse la proporción de hierro dietético que se absorbe (ver "Biodisponibilidad de hierro"). Se han propuesto varios métodos y algoritmos para estimar la

sanas representan la pérdida de hierro en la sangre normal durante la menstruación. El percentil 50 de la pérdida de hierro en la sangre para cada ciclo de menstruación de 28 días fue de 30 mL.⁸⁰ Sin embargo, la distribución de estos datos está muy sesgada, por lo que se construyó una distribución log normal para estimar la mediana de la pérdida, que fue 30.9 mL/ciclo.⁶⁶

La concentración promedio de hemoglobina para mujeres sin anemia es de 135 g/L y la concentración de hierro en hemoglobina es de 3.39 mg/g.⁷⁶ Por tanto, el promedio de la pérdida de hierro en la sangre menstrual para una mujer adulta se estima del siguiente modo:

$$30.9 \text{ mL (pérdida de sangre por ciclo de 28 días)} \times 0.135 \text{ g de Hb/mL de sangre} \times 3.39 \text{ mg de Fe/g Hb/28 días} = 0.51 \text{ mg de hierro/día debido a las pérdidas menstruales.}$$

Se encontró que las púberes tienen pérdidas de hierro en la sangre menstrual significativamente menores que las mujeres adultas.³⁷ Con los mismos datos y procedimientos de modelos que se describieron anteriormente para mujeres adultas, la cantidad media de la pérdida de hierro en la sangre para las púberes se calculó en 27.6 mL/28 días de ciclo menstrual. Debido a que en condiciones normales la hemoglobina aumenta durante la pubertad, se usó una ecuación de regresión derivada por Beaton y cols.⁷⁵ para adolescentes de 14 a 20 años de edad ($131 \text{ g/L} + 0.28 \times \text{edad (años)}$), la cual resulta en una concentración promedio de hemoglobina de 135.6 g/L. Así, se estimó la pérdida de hierro en la sangre menstrual para púberes de 14 a 18 años de edad como sigue:

$$27.6 \text{ mL de pérdida de sangre/ciclo de 28 días} \times 0.1356 \text{ g de hemoglobina/mL sangre} \times 3.39 \text{ mg de hierro/g de hemoglobina/28 días} = 0.45 \text{ mg de hierro menstrual de pérdida/día.}$$

Embarazo

Durante el embarazo se requiere hierro adicional para cubrir el aumento de la masa de hemoglobina asociada con el aumento del volumen de sangre y para cubrir los depósitos de hierro en los tejidos fetales y placentarios.

La FAO/OMS⁶⁸ calculó que se depositan 315 mg de hierro en los tejidos del feto y la placenta. Por trimestre

de embarazo se depositan 25, 75 y 145 mg de hierro en el feto y 5, 25 y 45 mg de hierro en la placenta y cordón umbilical durante el primero, segundo y tercer trimestres de embarazo, respectivamente. Otros autores calculan una mayor cantidad de hierro depositado,^{36,83,84} pero ninguno proporciona cálculos por trimestre de embarazo. Por lo tanto, generalmente se aceptan los cálculos de la FAO/OMS.^{66,68}

El aumento en el volumen sanguíneo ocurre principalmente en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Durante este periodo se sugiere utilizar 500 mg de hierro para el aumento en la masa de hemoglobina. Se supone que los aumentos en la masa de hemoglobina y, por tanto, en los requerimientos de hierro son iguales en el segundo y tercer trimestres.⁶⁸ Es decir, se requerirían 250 mg de hierro por trimestre o 2.7 mg de hierro por día durante los últimos dos trimestres.

Lactancia

Los requerimientos adicionales de hierro durante la lactancia se establecen a partir de la cantidad de hierro secretado en la leche humana. Durante los primeros seis meses de lactancia, se supone que el volumen de leche humana secretada es de 0.78 L/día durante los primeros 6 meses y de 0.64 L/día de 7 a 12 meses de lactancia. Considerando una concentración de hierro en la leche humana de 0.35 mg/L, resulta una secreción de hierro de 0.27 mg/día (0 a 6 meses) y de 0.22 mg/día, respectivamente.

Se supone que la menstruación se restablece después de 6 meses de lactancia exclusiva; así, además de la secreción de hierro en la leche, debe considerarse la pérdida de hierro en la sangre menstrual en la estimación de los requerimientos de hierro para mujeres que lactan durante más de seis meses.

CÁLCULO DEL REQUERIMIENTO NUTRIMENTAL PROMEDIO (RNP)

El requerimiento nutrimental promedio (RNP) de hierro se puede calcular una vez que se conocen los requerimientos fisiológicos de hierro absorbido, para lo cual debe considerarse la proporción de hierro dietético que se absorbe (ver "Biodisponibilidad de hierro"). Se han propuesto varios métodos y algoritmos para estimar la

biodisponibilidad de hierro, los cuales consideran el contenido de compuestos presentes en la dieta que influyen en la absorción de hierro. Aunque los algoritmos pueden ser muy útiles para comparar la biodisponibilidad relativa de hierro y para describir la importancia de varios factores respecto a la biodisponibilidad entre diferentes tipos de dietas, se considera que no son capaces de predecir con gran precisión la biodisponibilidad absoluta;^{85,86} sin embargo, se han utilizado para cálculos poblacionales. El primer enfoque utilizado para el desarrollo de recomendaciones dietéticas de hierro para la población mexicana fue la aplicación de los algoritmos para estimar la biodisponibilidad de hierro. Al aplicar dichos algoritmos a los datos de consumos dietéticos de hierro, vitamina C y fitatos en la población mexicana,^{27,28} las estimaciones de absorción fueron aproximadamente de 5 a 5.5% para preescolares, escolares y mujeres, los grupos con datos dietéticos disponibles. Los resultados de la aplicación de los algoritmos sugieren que la biodisponibilidad en la dieta usual en México es baja, de acuerdo con las categorías de biodisponibilidad dietética de hierro sugeridos por la OMS (5% baja, 10% moderada y 15% alta).⁶⁸ Sin embargo, al aplicar el porcentaje de absorción resultante (5 a 5.5%) en el cálculo de los RNP, éstos resultan sumamente elevados, al grado de que, con base en los datos de consumo dietético de la ENN-99, solamente 6.8% de la población consume hierro en cantidades similares o mayores a los RNP estimados. Estos resultados sugerirían que un porcentaje muy reducido de la población cubriría sus requerimientos, lo que resultaría en prevalencias de deficiencia de hierro superiores a 90%. Esta prevalencia esperada en los supuestos mencionados no concuerda con los datos bioquímicos de la ENN-99, que encontraron prevalencias en deficiencia de hierro marginal (< 20% de saturación de transferrina) en 55 a 71% en diferentes grupos de la población. Por estas razones se decidió considerar datos de la ENN-99²⁸ sobre consumo de hierro dietético y sobre prevalencia de deficiencia marginal de hierro (< 20% de saturación de transferrina) para diferentes grupos de edad, como un segundo método para establecer la biodisponibilidad probable de hierro en la población. En este análisis es preferible usar una medición de deficiencia de hierro porque refleja una reserva corporal de hierro entre ligera y gravemente baja, en lugar de anemia

medida por hemoglobina, la cual refleja solamente un estado de depleción importante de hierro. En resumen, este segundo método para estimar la biodisponibilidad utiliza las distribuciones de deficiencia y consumo de hierro en la población. A continuación se explica el uso del método mediante el ejemplo de su aplicación en niños de 1 a 3 años: se tomó en cuenta el requerimiento fisiológico de hierro en niño de 1 a 3 años de edad (0.54 mg/día) y se consideró un coeficiente de variación de 15% para este requerimiento. El valor de hierro dietético absorbido que se localiza en menos 2 desviaciones estándar de la distribución de requerimientos fisiológicos es, por lo tanto, de 0.38 mg/día, lo que representa una cantidad de hierro que en teoría no satisface los requerimientos fisiológicos de prácticamente la totalidad (97%) de la población. Se considera válido suponer que la absorción habitual de cantidades inferiores a 0.38 mg/día lleva a la deficiencia de hierro. Los datos bioquímicos obtenidos en la ENN-99 indican que 70% de los niños de esta edad son deficientes en hierro. Es decir, suponemos que 70% de los niños tuvieron absorción habitual de hierro igual o inferior a 0.38 mg/día. De acuerdo con los datos sobre ingestión dietética, 70% de los niños del grupo de edad en cuestión consumen menos de 6.8 mg de hierro por día. Estos datos son congruentes con una absorción estimada de hierro de 5.6% para niños de 1 a 3 años de edad (por ej., 0.38 mg hierro absorbido/6.8 mg hierro total = 5.6%). Aplicando este mismo método a los otros grupos incluidos en la ENN-99 (niños de 4 a 8 años de edad y mujeres de 14 a 18 años y mayores de 19 años de edad), se encuentra que la absorción estimada de hierro es de 7.5% en niños de 4 a 8 años, de 6.5% en mujeres de 14 a 18 años y de 8.4% en mayores de 19 años. Para la formulación de las recomendaciones se decidió utilizar, para los niños mayores de 3 años, los púberes, los adultos y las mujeres no embarazadas, el valor de 7.5%, que es el promedio de la estimación de biodisponibilidad de los grupos mayores a 3 años de edad. Debido a la menor biodisponibilidad encontrada en niños de 1 a 3 años de edad, de acuerdo con el método descrito y a su mayor riesgo de deficiencia de hierro, se consideró apropiado aplicar una proporción de absorción de 5.5% para este grupo. Estos valores de absorción concuerdan con los sugeridos por la OMS para poblaciones con absorciones entre bajas y moderadas.⁶⁸

Se acepta que el método aplicado en la estimación del nivel de absorción no puede ser validado contra datos experimentales, ya que no existen datos derivados de la medición de la absorción de hierro de dietas típicas en México (tanto de dietas totales como de una sola comida), lo cual nos impide validar dicho método. Además, la limitación de tener información dietética de recordatorio de 24 horas de un solo día para cada participante en la ENN-99 no nos permitió relacionar el consumo con el estado bioquímico de hierro individual. Sin embargo, preferimos la situación derivada de la comparación entre la distribución de deficiencia y consumo de hierro en la población por basarse en información sobre el estado de hierro de la población en lugar de aplicar datos que no resulten en RNP creíbles.

En el caso del embarazo, la eficiencia de la absorción es mayor debido al aumento en los requerimientos fisiológicos, particularmente durante los últimos dos trimestres. El FNB/IOM sugiere una biodisponibilidad de hierro de 18% para las mujeres no embarazadas y de 25% para las embarazadas con base en los resultados del estudio de Barrett y cols.,⁸⁷ lo que representa un aumento en la biodisponibilidad de 40% (1.3 veces). Aunque se acepta que el requerimiento es menor durante los primeros dos trimestres, es deseable iniciar con consumos mayores durante los primeros trimestres para aumentar las reservas de hierro desde el primer trimestre y poder afrontar los altos requerimientos del final del embarazo.

El RNP se calculó dividiendo el requerimiento fisiológico de hierro absorbido entre la fracción absorbida de hierro. Los RNP para cada grupo de edad, sexo y estado fisiológico, se calcularon de esta misma forma. La tabla 5 presenta los RNP para la población mexicana. A la selección de nivel de biodisponibilidad para derivar el RNP y la IDS es clave, ya que afecta las recomendaciones. Se aplicó un valor de biodisponibilidad promedio para el país. Sin embargo, se reconoce que existen dietas más refinadas y con mayores cantidades de hierro hemínico, semejantes a las dietas de alta biodisponibilidad. En la tabla 6 se comparan los RNP e IDS establecidos para la población mexicana general y los RNP e IDS si se considera una mayor biodisponibilidad de hierro, aplicando los factores de absorción usados por el FNB/IOM.⁶⁶

Para el caso del hierro se decidió utilizar ingestiones sugeridas (IDS) y no IDR, en virtud de las consideraciones de biodisponibilidad.

CÁLCULO DE LA INGESTIÓN DIARIA SUGERIDA (IDS)

El RNP es suficiente para satisfacer sólo los requerimientos de la mitad de la población; es necesario considerar la variabilidad de los requerimientos entre individuos para recomendar ingestiones suficientes de hierro para cubrir los requerimientos de 97% de la población. Se considera que la variabilidad interindividual en los requerimientos fisiológicos es de $\pm 15\%$ (el coeficiente de variabilidad de la distribución del requerimiento de hierro es de 15%). Por tanto, la IDR puede calcularse agregando al RNP dos desviaciones estándar (DE) de la distribución del requerimiento o, en este caso, multiplicando el RNP por 1.3 (2 DE = 30%). La IDS para cada grupo de edad, sexo y estado fisiológico se resume en la tabla 5.

Tabla 5. Resumen de los valores de absorción, los RNP y las IDS de hierro.

Grupos de edad	Sexo	Nivel de absorción aplicado (%)	RNP (mg/d)	IDS (mg/d)
Infantes				
0-6 meses	M y F	—	—	—
7-12 meses	M y F	5.5	13	16
Niños menores				
1-3 años	M y F	5.5	10	13
4-8 años	M y F	7.5	12	15
Niños mayores y adolescentes				
9-13 años	M	7.5	15	20
9-13 años	F	7.5	12	16
14-18 años	M	7.5	17	22
14-18 años	F	7.5	17	22
Embarazo		25	22	29
Lactancia				
0-6 meses		7.5	14	19
7-12 meses		7.5	20	25
Adultos				
19+ años	M	7.5	11	15
19-50 años	F	7.5	16	21
Posmenopausia		7.5	9	12
Embarazo		25	22	28
Lactancia				
0-6 meses		7.5	13	17
7-12 meses		7.5	19	25

Tabla 6. Comparación de los RNP, IDS e IDR de hierro suponiendo diferentes niveles de absorción y el consumo de hierro en México y en los EUA por grupos de edad y estado fisiológico.

Grupo de edad	Sexo	Requerimientos fisiológicos (mg/día)	Factor de biodisponibilidad				Consumo de hierro (mg/día)	
			Promedio de México ^a		Aplicado en los EEUU ^b		México ^d	EUA ^e
			RNP	IDS	RNP	IDR		
Infantes								
7-12 meses	M y F	0.69	13	16	7	9	—	—
Niños menores								
1-3 años	M y F	0.54	10	13	3	4	4.7	11
4-8 años	M y F	0.87	12	15	5	6	8	13
Niños mayores y adolescentes								
9-13 años	M	1.16	15	20	6	8	9.5	18
9-13 años	F	0.93	12	16	5	7	9.5	14
14-18 años	M	1.26	17	22	7	9	9.5	20
14-18 años	F	1.25	17	22	7	9	—	13
Embarazo	F	5.50	22	29	22	29	—	—
Lactancia								
0-6 meses	F	1.07	14	19	6	8	—	—
7-12 meses	F	1.47	20	25	8	11	—	—
Adultos								
19+ años	M	0.86	11	15	5	6	—	20
19-50 años	F	1.2	16	21	7	9	9.5	13
Posmenopausia	F	0.67	9	12	4	5	—	12
Embarazo	F	5.39	22	28	22	28	—	—
Lactancia								
0-6 meses	F	0.96	13	17	5	7	—	—
7-12 meses	F	1.42	19	25	8	10	—	—

^a El nivel de absorción estimado por el método descrito 6; aplica 5.5% a niños de 7 meses a 3 años de edad, 7.5% a niños mayores, adultos y no embarazadas, y 25% a las embarazadas. ^b Usa el nivel de absorción aplicada por los EUA en la estimación de los RNP: 10% para niños de 7 a 12 meses, 18% para niños mayores, adultos, y no embarazadas y 25% embarazadas. ^c Datos derivados de la ENN-99.²⁸ ^d Datos derivados del NHANES III.⁶⁶

El FNB/IOM usó el método estadístico descrito anteriormente, que considera la forma no normal de la distribución de algunas de las pérdidas de hierro para, con base en simulaciones y utilizando todas las fuentes de pérdida de hierro, crear una distribución combinada de pérdidas. Se usaron los percentiles 50 y 95 de la distribución combinada de pérdidas para obtener el RNP y la IDS de hierro, respectivamente.⁶⁶ Sin embargo, en el análisis presente, elegimos usar un método más sencillo, parecido al método que usó el Comité de Gran Bretaña,⁶⁷ para estimar los requerimientos y recomendaciones de hierro. La mayor fuente de pérdidas de hierro cuya distribución está muy sesgada es la de las pérdidas de sangre menstrual. Por lo tanto, no sería necesario usar el método de modelos empleado por el FNB/IOM para los grupos de edad y sexo distintos a

las púberes y mujeres que tienen pérdidas menstruales. Consideramos que la aproximación de todas las pérdidas de hierro derivadas de la suma de las fuentes de pérdidas individuales y la mediana de la pérdida de hierro por la sangre menstrual, es satisfactoriamente representativa de los requerimientos verdaderos de hierro aun para la mujer que menstrua.

TOXICIDAD

La toxicidad por hierro se presenta cuando existe sobrecarga en el organismo. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto una ingestión diaria máxima recomendable de 0.8 mg de hierro/kg por peso corporal para los adultos, cifra en la cual se incluye a todas las formas de hierro y todas sus fuentes, exceptuando los suple-

mentos prescritos durante el embarazo y la lactancia.⁸⁸ Esta cantidad de hierro difícilmente se ingiere en la dieta diaria y se encuentra muy por debajo de las dosis que ponen en riesgo la vida de un individuo. Como referencia, cabe citar que la dosis letal media (DL50) correspondiente a las sales de hierro por vía oral se encuentra entre 800 y 2 000 mg de hierro por kg de peso corporal en la rata,^{89,90} dosis muy altas en comparación con las que producen la regeneración de hemoglobina en el tratamiento de la anemia, que son de 200 mg de sulfato ferroso (60 mg de Fe elemental por día).⁹¹

Cuando se presenta exceso de ingestión de hierro en presencia de una función hematopoyética normal, la capacidad de unión de la transferrina es rebasada por el exceso de hierro circulante; como resultado, el hierro es depositado en el parénquima celular del hígado, corazón y algunos tejidos, entre los cuales se encuentran el páncreas y la glándula paratiroides. La sobrecarga de hierro en el parénquima puede resultar en daño celular o fibrosis. Cuando la sobrecarga de hierro proviene del catabolismo de eritrocitos o de una transfusión, el hierro se deposita inicialmente en los macrófagos del sistema retículoendotelial y después en el parénquima celular. En la hemocromatosis hereditaria, enfermedad debida a una mutación genética, la absorción del hierro es de 2 a 3 veces mayor a la normal. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por hierro dependen de la magnitud de hierro depositado en los tejidos. Es común encontrar hepatomegalia, artritis, incremento en la pigmentación de la piel y dolor abdominal; la presencia de otros datos clínicos depende de la afección a otros órganos.^{91,92} A consecuencia de los elevados depósitos de hierro, puede desarrollarse fibrosis y cirrosis con alto riesgo de carcinoma hepatocelular. También pueden ocurrir cardiomiopatías, las que incluyen pericarditis y arritmias. Entre las endocrinopatías se encuentran la *diabetes mellitus*, el hipopituitarismo, el hipogonadismo y el hipoparatiroidismo.⁹³ Por otro lado, cabe señalar que las altas dosis de hierro ingerido informadas en la literatura no han mostrado tener efectos negativos en los procesos reproductivos ni consecuencias teratogénicas.^{94,95}

A pesar de que el organismo humano tiene un sistema bastante eficiente de regulación de la absorción del hierro en la luz intestinal en función de sus reservas corporales,⁹⁶⁻⁹⁸ es posible que en determinadas circunstancias

un individuo llegue a presentar un cuadro de intoxicación debido al exceso de hierro corporal. Esto obedece, al menos en parte, a que la adquisición de este mineral en el organismo no es sólo a partir del aporte natural en los alimentos, sino que a éste se suman el hierro adicionado en diversos alimentos como parte de los procesos industriales de adición y el que se administra en forma de suplementos. Así, aunque no es común, es posible que los depósitos corporales de hierro puedan elevarse anormalmente a partir de lapsos prolongados de consumo de dosis altas de hierro en suplementos a pesar de que las dosis máximas de tratamiento (60 mg de Fe por día) son bajas en comparación a las estimadas como potencialmente tóxicas (20 a 60 mg/kg/día). No obstante, en los niños llegan a presentarse casos de toxicidad por ingestión accidental de sobredosis de hierro a partir de suplementos.⁹⁸

La sobrecarga primaria de hierro, en la cual se incrementa la absorción del hierro, tiene un carácter genético, en tanto que la sobrecarga secundaria está relacionada con transfusiones, con el tratamiento en caso de anemia y con incremento en la absorción debida a hiperplasia de la médula ósea.

Entre las causas de la acumulación de hierro en el organismo asociadas a patología se encuentran las genéticas (hipotransferrinemia y aceruloplasminemia), las no genéticas (transfusionales, por hemólisis y las hemoglobinopatías) y otras de origen no determinado, que incluyen algunas hepatopatías.^{91,98} Estas enfermedades conllevan un aumento en la absorción del hierro o su acumulación excesiva.

Aunque no se cuenta con información sobre toxicidad generada a partir del hierro proveniente únicamente de los alimentos, sí se ha informado toxicidad asociada con la utilización de utensilios de hierro en la preparación de alimentos. En informes de la literatura provenientes de África se estimó la ingestión de hierro entre 50 y 100 mg/día, lo que llevó a reservas hepáticas elevadas de hierro y una alta prevalencia de cirrosis hepática en la población.⁹⁹

El exceso en la ingestión de hierro limita la absorción del zinc.¹⁰⁰ La ingestión de hierro en cantidades mayores a 60 mg/día se ha asociado con disminución del zinc en el suero en adultos y con dosis mayores a 18 mg/día en púberes.⁹⁹

Por otro lado, es pertinente considerar los efectos secundarios provocados por la ingestión de suplementos, particularmente de sales como el sulfato y fumarato ferrosos, las cuales están relacionadas con el abandono de los tratamientos de deficiencia de hierro. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran la náusea, el vómito, la diarrea, el estreñimiento y la gastritis.

Se ha identificado una relación entre el alto consumo de hierro, de aproximadamente 30 mg/día de hierro dietario, con la generación de estrés oxidativo, lo cual es un factor potencial de daño celular.¹⁰¹ Aunque no de manera concluyente, el estado de nutrición de hierro se ha asociado con la incidencia de enfermedades degenerativas; las altas reservas corporales de hierro se han relacionado con aumento en la frecuencia de cáncer en diversos tejidos.¹⁰² Aun cuando no hay pruebas concluyentes, se sugiere que el incremento de hierro en regiones específicas del cerebro está relacionado, a través de la generación de radicales libres, con diversos trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso como las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, la corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. También, de manera controvertida, se ha relacionado el riesgo de infarto al miocardio en hombres con concentraciones de ferritina en el suero mayores a 200 ng/m L (razón de momios = 2.2, IC 1.2 a 4, $p < 0.01$).¹⁰³

LÍMITE SUPERIOR DE CONSUMO

Se carece de información nacional suficiente para poder establecer un límite superior de consumo (LSC), por lo que se considera adecuado adoptar el LSC propuesto por el comité del FNB/IOM, que es de 45 mg por día para todos los grupos de edad y estado fisiológico.⁶⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, (eds.): Modern nutrition in health and disease, 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994;185-213.
2. Beaton G. Human nutrition requirement estimates. FAO, 2002;1-22.
3. Beard J. Iron metabolism: a comprehensive review. Nutr Rev 1997;54:295-317.

4. Groff JL, Gropper SS. Microminerals. Iron. En: Advanced nutrition and human metabolism, 2nd ed USA: West Publishing Company, 1995;352-66.
5. Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonhem iron absorption. Am J Clin Nutr 1976;29:859-67.
6. Rossander L, Hallberg L, Björn-Rasmussen E. Absorption of iron from breakfast meals. Am J Clin Nutr 1979;32:2484-89.
7. Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. Am J Clin Nutr 2000;71:1147-60.
8. Ramakrishnan U. Prevalence and causes of nutritional anemias. In: Nutritional anemias. USA: CRC Press, 2000;7-21.
9. Lönnerdal B, Dewey K. Epidemiología de la deficiencia de hierro en lactantes y niños. Anales Nestlé 1995;53:12-19.
10. Galan P, Yoon H-C, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.Max study. Eur J Clin Nutr 1998;52:383-88.
11. Mahan K, Arlin M. Cuidado nutricional en la anemia. En: Nutrición y Dietoterapia, 8va. edición. Ed. Interamericana-McGraw-Hill, 1996;565-76.
12. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, Finch CA: Estimation of available dietary iron. Am J Clin Nutr 1978;31:134-41.
13. Monsen ER, Balintfy J. Calculating dietary iron bioavailability: Refinement and computerization. J Am Diet Assoc 1982;80:307-11.
14. Tseng M, Chakraborty H, Robinson DT, Mendez M, Kohlmeier L. Adjustment of iron intake for dietary enhancers and inhibitors in population studies: Bioavailable iron in rural and urban residing Russian women and children. J Nutr 1997;127:1456-68.
15. Bhargava A, Bouis H, Scrimshaw N. Dietary intakes and socioeconomic factors are associated with the hemoglobin concentration of Bangladeshi women. J Nutr 2001;131:758-64.
16. Lönnerdal B. Dietary factors affecting trace element absorption in infants. Acta Paediatr Scand 1989;351(Suppl):109S-13S.
17. García MN, Layrisse M, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets, Tropper E. Vitamin A and b-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. J Nutr 1998;128:646-50.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: The use of whole cow's milk in infancy. Am J Clin Nutr 1992;89:1105-9.
19. Olivares M, Pizarro F, Pineda O, Name JJ, Hertrampf E, Walter T. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycine chelate bioavailability in humans. J Nutr 1997;127:1407-11.
20. Lawson MS, Thomas M, Hardiman A. Iron status of Asian children aged 2 years living in England. Arch Dis Child 1998;78:420-6.
21. Finch CA, Cook JD. Iron deficiency. Am J Clin Nutr 1984;39:471-7.
22. Hallberg L, Rossander L, Med, Brune M, Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action of importance. Eur J Clin Nutr 1992;46(5):317-27.
23. Cook JD, Noble NL, Morck TA, Lynch SR, Petersburg SJ. Effect of fiber on nonheme iron absorption. Gastroenterology 1983;85:1354-8.
24. Ziegler E, Filer. Hierro. En: Conocimientos actuales sobre nutrición, ILSI, 7ma. edición. Publicaciones científicas No. 565, 1997.

25. Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am J Clin Nutr* 1983;37:416-20.
26. Dewey K, Romero ME, Quan J, Bulux J, Peerson J, Engle P, Solomons N. A randomized intervention study of the effects of discontinuing coffee intake on growth and morbidity of iron-deficient Guatemalan toddlers. *J Nutr* 1997;127:306-13.
27. Rodríguez Ramírez S, Rivera Dommarco J, Barquera S, Téllez M. Ingestión de hierro biodisponible y factores asociados a hemoglobina en niños mexicanos entre 12 y 59 meses de edad. Tesis de maestría en ciencias en nutrición. Escuela de Salud Pública de México: Cuernavaca Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2002.
28. Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, González de Cossío T, Hernández Prado B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado Nutricio de Niños y Mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
29. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *Am J Clin Nutr* 1989;49:140-4.
30. Adish A, Esrey A, Gyorkos W, Jean-Baptiste J, Rojhani A. Effect of consumption of food cooked in iron pots on iron status and growth of young children: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:712-6.
31. Linder MC. Nutrition and Connecticut: Metabolism of Trace Elements in Nutritional Biochemistry and Metabolism. Appleton and Lange, 1991;217-24.
32. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131:568S-80S.
33. Cannone-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, Gros P. Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood* 1999;93:4406-17.
34. Han O, Failla ML, Hill Ad, Morris ER, Smith JC. Reduction of Fe(III) is required for uptake of nonheme iron by Caco-2 cells. *J Nutr* 1995;125:1291-99.
35. Baynes RD, Bothwell TH. Iron deficiency. *Ann Rev Nutr* 1990;10:133-48.
36. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA: Iron Metabolism in Man. Oxford: Blackwell Scientific, 1979.
37. Hallberg L, Rossander-Hulthen L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1047-58.
38. Nestel P, Davidson L. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia. ILSI Research Foundation. Human Nutrition Institute. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), March 2002.
39. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2115-19.
40. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:679-86.
41. Herbert V. Everyone should be tested for iron disorders. *J Am Diet Assoc* 1992;92:1502-9.
42. Dallman PR. Iron deficiency in the weanling: A nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986; (Suppl) 323:59-67.
43. Zhu Y, Hass J. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:334-41.
44. World Health Organization: The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information, 2° ed. Geneva: WHO, 1992.
45. World Health Organization/United Nations University/UNICEF: Iron deficiency anemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001.
46. Ruiz-Argüelles G, Llorente-Peters A. Predicción algebraica de parámetros de serie roja de adultos sanos residentes en alturas de 0 a 2,670 metros. *Rev Invest Clin* 1981;33:191-3.
47. Cohen JH, Hass JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Pan Am J Public Health* 1999;6:392-6.
48. Murphy JF, O'Riordan JO, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation on haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986;1:992-4.
49. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:59-63.
50. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:985-8.
51. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter G, Blankson M. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;77:190-4.
52. Klebanoff MA, Shiono PH, Berendes HW, Rhoads GG. Facts and artifacts about anemia and preterm delivery. *JAMA* 1989;262:511-5.
53. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994;59:492S-501S.
54. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986;61:849-57.
55. Chwang LC, Soemantri AG, Pollitt E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 1988;47:496-501.
56. Lozoff B. Methodologic issues in studying behavioral effects of infant iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1989;50:641S-51S.
57. Pollitt E, Saco-Pollitt C, Leibel RL, Viteri FE. Iron deficiency and behavioral development in infants and preschool children. *Am J Clin Nutr* 1986;43:555-56.
58. Brabin B, Premji Z, Verhoeff F. An analysis of anemia and child mortality. *J Nutr* 2001;131:636S-48S.
59. Dallman P. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987;46:324-9.
60. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997;76:549-54.
61. Ending malnutrition by 2020: An agenda for change in the millennium. Final report to the ACC/SCN by the Commission on the Nutrition Challenge of the 21st Century. *Food and Nutr Bull* 2000;21:(v3).
62. Rosado JL, Bourges H, Saint-Martin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: I. Deficiencia de minerales. *Salud Pública Méx* 1995;37:130-9.
63. Rivera J, Long K, González-Cossío T, Parra S, Rivera M, Rosado JL. Nutrición y Salud: Un menú para la familia. En: Cuadernos de Salud. Problemas Pretransicionales. México: Secretaría de Salud, 1994.
64. Martínez H, González-Cossío T, Flores M. Anemia en mujeres de edad reproductiva. Resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Pública Méx* 1995;37:108-19.

65. Encuesta Nacional de Nutrición-II 1999 (ENN II): Resultados de niños menores de 5 años. Cuernavaca, Morelos, México: SSA, INSP, INEGI, 2000.
66. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary reference intakes of vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2002.
67. Department of Health: Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. London: Her Majesty's Stationery Office, 1991.
68. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization): Requirements of Vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B12. FAO, 1988.
69. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, Finch C Layrisse M. Body iron excretion in man. *Am J Med* 1968;45:336-53.
70. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978;93:62-6.
71. Sepúlveda J, Tapia R, Ruli J. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología, SSA, 1993.
72. Encuesta Nacional de Adicciones (ENA-1988), Secretaría de Salud. México, D.F.: Secretaría de Salud-Dirección General de Epidemiología/ Instituto Mexicano de Psiquiatría.
73. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shama T, Aguilar C, Cravioto P, López MP, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos: México Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
74. Hawkins WW. Iron, copper and cobalt. In: Beaton GH, McHenry EW (eds.): *Nutrition: A comprehensive Treatise*. New York: Academic Press, 1964;309-72.
75. Beaton GH, Corey PN, Steeles C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989;50:575-88.
76. Smith NJ, Rios E: Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* 1974;21:239-80.
77. Dallman P. Biochemical bases for the manifestation of iron deficiency. *Ann Rev Nutr* 1986;6:13-40.
78. Beaton GH. Epidemiology of iron deficiency. En: Jacobs A, Worwood M (eds.) *Iron in Biochemistry and Medicine*. London: Academic Press, 1974;477-528.
79. Cole SK, Billewicz WZ, Thomson AM. Sources of variation in menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:933-9.
80. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand* 1966a;180:639-50.
81. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss: a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966b; 45:320-51.
82. Hefnawi F, el-Zayat AF, Yacout MM. Physiologic studies of menstrual blood loss. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;17:348-52.
83. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257S-64S.
84. Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific. 1971.
85. Cook JD, Dassenko SA, Lynch SR. Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:717-22.
86. Tidehag P, Hallmans G, Wing K, Sjöström R, Agren G, Lundin E, Zhang J-X. A comparison of iron absorption from single meals and daily diets using radio Fe (55Fe, 59Fe). *Br J Nutr* 1996;75:281-9.
87. Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-heme iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* 1994;309:79-82.
88. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Toxicological evaluation of certain foods additives and food contaminants. Cambridge: Cambridge University Press, 1983.
89. Jeppesen R, Borzelleca J. Safety evaluation of ferrous bisglycinate chelate. *Food Chem Toxicol* 1999;27:723-731.
90. Lee R. Iron deficiency and iron deficiency-anemia, 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
91. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Eng J Med* 1999;341:1986-1995.
92. Life Science Research Office: Evaluation of the health of iron and iron salts as food ingredients. Washington, DC: Food and Drug Administration, 1980.
93. Fisch R: Potencial toxicity of iron overload in successive generations of rats. *Am J Clin Nutr* 1975;28:136-9.
94. Conrad M, Crosby W. Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. *Blood* 1963;22:406-15.
95. Gavin M, McCarty D, Garry P. Evidence that iron stores regulate iron absorption-a set point theory. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1376-80.
96. Garry PJ. Iron stores related to iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1483-5.
97. Anderson A. Iron poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1994;6: 289-94.
98. Andrews N, Briges R. Disorders of iron metabolism and siderosis. In: Nathan D, Orkin S (eds.). *Hematology of infancy and childhood*, 5th ed. New York: Saunders, 1998.
99. Sandstrom B. Toxicity considerations when revising the Nordic nutrition recommendations. *J Nutr Metab* 1998;128:372S-4S.
100. Lönerdal B. Iron-zinc-copper interactions. In: US Agency for International Development FAO, (eds.). *Micronutrient interactions*: Washington: ILSI Press, 1996;3-10.
101. Rehema A, Zilmer M, Zilmer K, Kullisaar T, Vihalemm T. Could long-term alimentary iron overload have an impact on the parameters of oxidative stress? *Ann Nutr Metab* 1998;42:40-3.
102. Stevens R, Jones Y, Micozzi M, Taylor P. Body iron stores and the risk of cancer. *N Eng J Med* 1988;319:1047-52.
103. Youdim MB. Deficiency and excess of iron in brain function and dysfunction. *Nutr Rev* 2001;59(8 Pt 2):S83-5.
104. INSP: Compilación de información sobre composición de alimentos consumidos en México. Cuernavaca, México: Centro de Investigación en Nutrición y Salud (CINyS), Instituto Nacional de Salud Pública, 2003 (inédito).