

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La deficiencia de hierro y la anemia en niños mexicanos. Acciones para prevenirlas y corregirlas

Iron deficiency and anemia in Mexican children. Preventive and therapeutic interventions

Homero Martínez-Salgado¹, Esther Casanueva^{2†}, Juan Rivera-Dommarco³, Fernando E. Viteri⁴,
Héctor Bourges-Rodríguez⁵

¹Doctor en Ciencias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, RAND, Santa Mónica, CA., ²Doctor en Ciencias, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", ³Doctor en Ciencias, Instituto Nacional de Salud Pública, ⁴Doctor en Ciencias, Universidad de California (Emérito) y Children's Hospital Oakland Research Institute, ⁵Doctor en Ciencias, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F., México.

Resumen

La escasez de hierro es la deficiencia nutricional específica más común en el mundo. En 2006, la prevalencia de anemia entre los niños en México fue de 37.8% en menores de 2 años, 20.0% de 2 a 5 años y 16.6% de 6 a 11 años. Aunque la ingestión de hierro total en niños de 1 a 4 años es adecuada (≈ 6.2 mg/día), la de hierro hemínico es baja y la de inhibidores de la absorción de hierro es muy alta, por lo que la biodisponibilidad general del hierro en la dieta es pobre (3.85%). Para tratar y prevenir la anemia se puede aumentar la ingestión de hierro biodisponible, mitigar sus pérdidas, y aumentar su reserva mediante la ligadura tardía del cordón umbilical. La aplicación de diversas estrategias requiere la acción concertada de diferentes instituciones y sectores gubernamentales, así como de miembros activos de las comunidades, educadores, extensionistas, grupos de riesgo y sus familias, etc.

Palabras clave. Deficiencia de hierro; anemia; niños; México; prevención; control.

Summary

Iron deficiency is the most common nutritional deficiency worldwide. In Mexico, in 2006, 37.8% of children under 2 years of age were diagnosed as anemic. Similarly, 20% of children between 2-5 years of age, as well as 16.6% of children between 5-11 years of age were diagnosed with anemia. Children 1-4 years of age consuming a Mexican diet ingest an adequate amount of iron (≈ 6.2 mg/day), but the intake of heme-iron is low, and ingestion of iron absorption inhibitors is high; thus, the overall iron bioavailability in the diet is poor (3.85%). Strategies to prevent and treat iron deficiency and anemia may be focused on either increasing the amount of ingested iron or lowering iron losses; whereas in the newborn, delayed umbilical cord clamping is advised. These strategies require a comprehensive and concerted approach among institutions, governmental sectors, community active members, educators, risk groups, families, etc.

Key words. Iron deficiency; anemia; children; Mexico; prevention; control.

Solicitud de sobretiros: Dr. Homero Martínez, Senior International Health Researcher, RAND 1776 Main Av. P.O. Box 2138, Santa Monica, CA 90407-2138.

Fecha de recepción: 11-02-2008.

Fecha de aprobación: 18-02-2008.

Generalidades sobre el hierro

El hierro es el nutrimento inorgánico con más amplia distribución entre los seres vivos. De hecho, con excepción de algunas bacterias ácido lácticas y *Borrelia burgdorferi*, espiroqueta causante de la enfermedad de Lyme, todos los seres que dependen de la utilización de oxígeno y todas sus células requieren hierro para vivir.¹ Este nutrimento participa en gran cantidad de reacciones de óxido reducción, de control de la síntesis y de regulación de la actividad de cientos de enzimas, así como en el control de vías metabólicas como la del ciclo del ácido tricarbóxico, el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa, la fijación de nitrógeno y el metabolismo del lactato, piruvato y acetato, entre otras. El hierro en estado “libre” es sumamente reactivo, por lo que en general se encuentra ligado o encapsulado por proteínas, amén de que existen múltiples y muy finos mecanismos para regular su absorción y utilización celular.

El hierro presente en los alimentos se encuentra en forma de hierro hematómico (hierro hem o hemínico) o bien de hierro no-hematómico (no-hem o no-hemínico). El primero se caracteriza por su alta solubilidad, que permite la fácil absorción por la mucosa intestinal que cuenta con receptores específicos para su absorción, lo que hace que su biodisponibilidad sea alta. El hierro hemático se encuentra fundamentalmente en tejidos animales: carne de cerdo, de res, aves y pescados y el no-hemático tanto en alimentos de origen vegetal, como en productos lácteos y huevo. Para su absorción intestinal, este último debe unirse a una molécula transportadora de metales divalentes (DMT-1).

El hierro pasa con facilidad de su forma reducida (hierro ferroso, Fe^{2+}) a su forma oxidada (hierro férrico, Fe^{3+}) y en ambientes reductores (donadores de electrones, como el ácido ascórbico y/o en reacciones enzimáticas de reductasas férricas) de su forma oxidada a la forma reducida. Para su absorción, el hierro no-hemático debe estar en forma reducida. Dado que la mayor parte del hie-

rrero no-hemático de los alimentos se encuentra presente en forma férrica, en el proceso de absorción participa la enzima reductasa férrica (citocromo b duodenal o Dcytb) que se encuentra en la membrana apical del enterocito, que propicia la reducción del hierro férrico a hierro ferroso, permitiendo así el transporte del mismo hacia el interior del enterocito, gracias a la acción de DMT-1.^{2,3} En la membrana basal del enterocito ocurren conversiones rápidas del estado reducido a oxidado, ya que el hierro oxidado es la forma en la cual circula en el organismo unido a la transferrina. Las células del organismo tienen receptores de transferrina para captar el hierro circulante, el cual luego puede cambiar a hierro reducido o no, utilizándose para diversas reacciones o para ser almacenado en forma de ferritina.

Además del estado férrico o ferroso del hierro en la dieta, existen diversos compuestos que facilitan o inhiben su absorción. Los alimentos y bebidas ricos en polifenoles o taninos, tales como las verduras de hoja verde, las especias, el té, café, chocolate y bebidas de cola inhiben la absorción de hierro no-hemático. Lo mismo ocurre con los alimentos que contienen fitatos, particularmente los cereales y sus productos integrales (no refinados). Por otro lado, existen compuestos, como el ácido ascórbico, la vitamina A, los carotenos y los alimentos ricos en hierro hemático, que favorecen la absorción del hierro no hemático. Cabe destacar que la concentración de hierro en la leche humana (≈ 0.3 mg/L) es muy baja y a pesar de que su biodisponibilidad es alta ($\approx 50\%$), es insuficiente para satisfacer las necesidades de hierro del infante (≈ 1 mg/día). De ahí la importancia de permitir la transfusión placentaria, con su aporte de hierro, que ocurre al ligar tardíamente el cordón umbilical.

Prevalencia de deficiencia de hierro y de anemia en México

La anemia por deficiencia de hierro sólo se presenta cuando ésta es grave y prolongada, de ma-

nera que sólo 30 a 40% de personas que sufren de deficiencia de hierro, con limitaciones funcionales por este estado, se muestran anémicos. La población más vulnerable son niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva (particularmente las embarazadas).

La deficiencia de hierro constituye la carencia nutricia más extendida en el mundo y México no es la excepción. En la literatura nacional la deficiencia de hierro constituye la alteración nutricia que más publicaciones ha generado en la literatura nacional.⁴ En el ámbito nacional, los datos más recientes de la prevalencia de deficiencia de hierro y de anemia provienen de las últimas dos encuestas nacionales de nutrición, llevadas a cabo en 1999 y 2006.^{5,6} En la primera de estas encuestas, se analizó una muestra de 931 niños de 1 a 12 años de edad, incluyendo 35 de 0.5 a 2 años, 120 de tres a cuatro años, y 776 de 5 a 11 años de edad; 68% eran del área urbana y 31.2% de la rural; 52.8% eran del sexo masculino. Tomando como criterio para identificar la deficiencia de hierro al porcentaje de saturación de transferrina menor de 16, se encontró una prevalencia de deficiencia de hierro de 66% en los menores de dos

años; de 48.1% en los niños de tres a cuatro años; y de 36.3% entre los niños de 5 a 11 años.⁷ Para identificar anemia, se tomó como punto de corte una hemoglobina (Hb) menor de 95 g/L en niños de 6 a 11.9 meses de edad; de 110 g/L en niños de 12 a 71 meses de edad; y menor de 120 g/L en niños de 6 a 11 años de edad (ambos sexos), ajustando el valor de acuerdo con la altitud sobre el nivel del mar del lugar de residencia de la población.⁸ La prevalencia de anemia en los niños de 6 a 11 meses de edad fue de 13.1%; en los niños de 12 meses a tres años de edad de 48.9% y entre los niños de 14 a 59 meses de edad, de 23.4%, para un promedio nacional de 27.2%. La prevalencia en los niños de 5 a 11 años de vida fue de 19.5%. En la más reciente encuesta nacional de salud y nutrición levantada en el país en 2006, se tomó una muestra mayor de niños: 1 467 de 12 a 23 meses de edad, 1 562 de 24 a 35 meses, 3 589 de 36 a 59 meses y 14 666 de 5 a 11 años de edad. Se tomaron los mismos puntos de corte para identificar anemia, y se encontró una prevalencia de 37.8% en los niños menores de dos años; de 20% entre dos y cinco años de edad; y de 16.6% entre niños de 6 a 11 años de edad (Fig. 1). Así, al comparar los datos de 1999 con los de 2006, se observa que hubo una

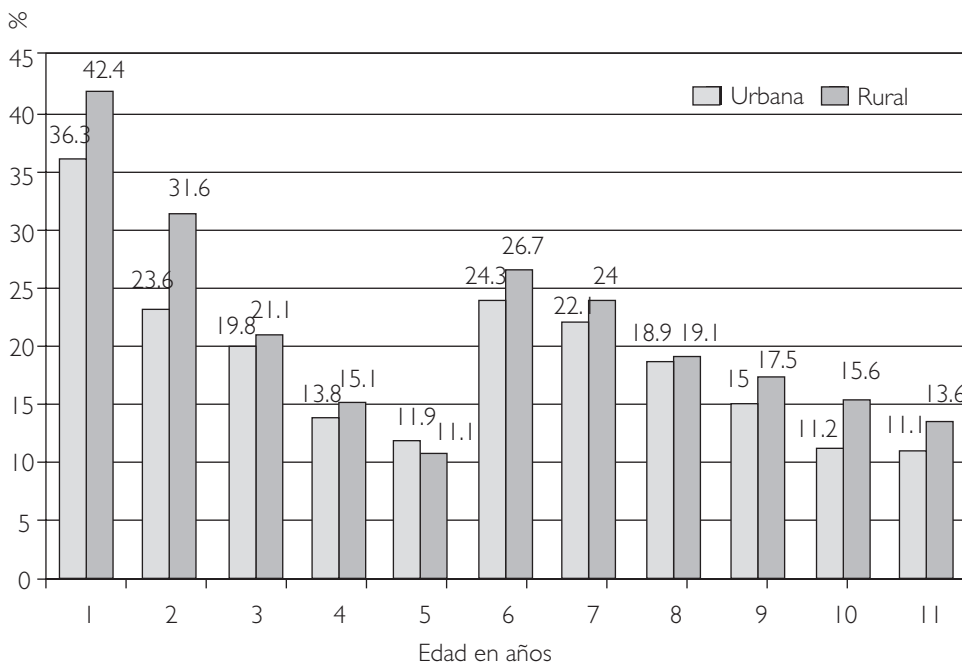


Figura 1. Prevalencia de anemia en niños de 1 a 11 años de edad en México, por áreas urbana y rural. 2006.

disminución de 4.3 puntos porcentuales en la prevalencia de anemia entre los niños menores de cinco años, con la mayor disminución observada en los niños de 12 a 23 meses, y de casi 3 puntos porcentuales en los niños de 5 a 11 años de edad.⁹

Los datos anteriores se complementan con los de una encuesta llevada a cabo en 1999 y 2000 por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en su población derechohabiente menor de dos años.¹⁰ En una muestra de 2 646 niños del Régimen Obligatorio (RO) y 2 309 niños del programa IMSS-Oportunidades (IO), con edades comprendidas entre dos semanas y 23 meses, se estudió la prevalencia de deficiencia de hierro y de anemia. Para identificar la deficiencia se midió la ferritina en el suero, utilizando como único punto de corte el valor de 10 ng/mL. Para definir anemia se utilizó un valor de Hb menor de 135 g/L para niños menores de dos semanas; menor de 125 g/L para niños de dos a tres semanas; menor de 100 g/L para niños de cuatro a siete semanas; menor de 90 g/L de dos a menos de tres meses; menor de 95 g/L de tres a menos seis meses; menor de 105 g/L entre 6 y menor de 12 meses; y menor de 107 g/L para niños entre 12 y 23 meses de edad.¹⁰ En los niños del RO, la prevalencia nacional de deficiencia de hierro fue 32.6%. La mayor deficiencia se encontró en el grupo de 12 a 23 meses de edad (43.6%). La prevalencia nacional de anemia fue de 20.5%, alcanzando su mayor valor (22.7%) entre los niños de 12 a 23 meses de vida (Cuadro 1). En los niños de IO, la prevalencia de deficiencia de hierro fue de 27.8%, con su valor más alto entre los 12 y 23 meses de edad (28.4%). La prevalencia de anemia en estos niños fue de 19.3%, con el valor más alto (21.7%) en los niños de 12 a 23 meses de vida (Cuadro 1).¹⁰

Requerimientos de hierro

Los requerimientos de hierro para compensar las pérdidas orgánicas son bajos, puesto que, con excepción de las pérdidas menstruales en la mujer, usualmente la mayor parte del hierro se conserva en el organismo humano. Se estima que el total de

las pérdidas de hierro por la orina, el tubo gastrointestinal y la piel es, en adultos, de aproximadamente 0.88 a 0.98 mg por día.¹¹ Las pérdidas basales de hierro pueden disminuir a 0.5 mg/día en sujetos con deficiencia de hierro y aumentar a 2 mg/día cuando las reservas de hierro son elevadas.¹¹

Durante el crecimiento en la infancia y la pubertad se requiere de hierro para la síntesis de tejidos. Además, en la pubertad se requiere hierro para reponer las pérdidas menstruales en las mujeres una vez que entran en la menarca y en el hombre, para cubrir la mayor demanda para el crecimiento muscular, el incremento en estatura y el aumento correspondiente del volumen sanguíneo y de la masa total de Hb.

Consecuencias de la deficiencia de hierro y la anemia en los niños

Tanto la deficiencia de hierro sin anemia así como la anemia afectan la calidad de vida en diversas formas, ya que en todas las células (cerebro, músculo, etc.) el hierro es indispensable para la generación de energía. Su deficiencia se manifiesta en menor capacidad de hacer labores que demandan actividad física o mental y en dificultad para mantener la temperatura corporal en ambientes fríos. Por señalar un ejemplo, baste decir que un análisis publicado recientemente, el cual incluyó a 10 países pobremente industrializados, mostró una disminución de 5 y 17% en labores manuales leves y pesadas, respectivamente, y de 4% en labores que demandan atención mental en poblaciones con anemia.¹²

A pesar de su trascendencia y de que la anemia por deficiencia de hierro es una de las entidades más estudiadas en el mundo, se carece de pruebas concluyentes de las consecuencias de la deficiencia de hierro en niños pequeños, lo cual obedece sobre todo a dificultades de orden metodológico, como se ilustra en el cuadro 2. Tomando en cuenta estas limitaciones, en el cuadro 3 se presenta un listado de las consecuencias más relevantes de la anemia por deficiencia de hierro en niños pequeños.

Cuadro 1. Prevalencia de deficiencia de hierro y de anemia en niños de 1-12 meses de edad atendidos por el IMSS, por región, grupos de edad y régimen de atención, 1999

Región/ grupos de edad	n	Núm.	Régimen Obligatorio				IMSS Oportunidades					
			Prevalencia de deficiencia de hierro*		Prevalencia de anemia*		Prevalencia de deficiencia de hierro*		Prevalencia de anemia*			
			%	IC 95%	%	IC 95%	n	Núm.	%	IC 95%	%	IC 95%
Norte												
De 1 a 5 meses	97	49 416	4.3	2.6, 7.1	5.1	2.7, 9.6	142	992	2.3, 15.2	12.2	7.4, 19.4	
De 6 a 11 meses	321	181 422	25.6	18.6, 34.2	14.5	9.0, 22.6	223	1 891	36.9	30.1, 44.2	18.0	7.1, 38.4
De 12 a 23 meses	367	223 234	44.1	26.5, 63.3	15.2	10.6, 21.4	519	5 073	43.3	32.6, 54.6	21.3	8.0, 45.9
Total Norte	785	454 072	31.9	23.5, 41.6	13.8	9.8, 19.2	884	7 956	38.2	31.7, 45.2	19.4	8.2, 39.2
Centro												
De 1 a 5 meses	148	53 494	4.6	1.5, 13.0	4.5	1.4, 14.0	79	2 315	.8	8.1, 22.4	11.2	5.8, 20.4
De 6 a 11 meses	291	115 119	19.4	16.2, 23.0	14.4	9.7, 20.8	273	6 975	9.7	30.4, 69.1	17.8	6.3, 41.1
De 12 a 23 meses	324	151 064	39.0	33.4, 44.8	19.1	13.9, 25.7	612	16 858	8.1	37.5, 58.8	18.3	10.7, 29.5
Total Centro	761	319 677	26.8	22.7, 31.4	15.0	10.0, 21.8	964	26 148	46.7	32.9, 61.1	17.6	9.4, 30.4
Sur												
De 1 a 5 meses	27	14 792	21.0	13.5, 31.3	31.3	20.6, 44.5	36	8 701	1.8	11.5, 37.5	16.1	4.7, 42.5
De 6 a 11 meses	227	78 181	37.3	30.4, 44.8	36.1	20.0, 56.1	135	38 100	24.4	9.7, 49.1	14.9	10.6, 20.5
De 12 a 23 meses	351	110 062	54.4	43.8, 64.6	39.2	23.1, 58.1	290	77 882	24.3	16.9, 33.6	22.5	17.4, 28.6
Total Sur	605 203	035	46.2	37.4, 55.3	37.4	22.6, 55.0	46 1124	684	24.2	16.0, 34.7	19.7	16.4, 23.6
Ciudad de México y AC												
De 1 a 5 meses	67	32 810	7.2	4.6, 11.2	15.6	13.2, 18.3						
De 6 a 11 meses	183	111 755	28.8	17.7, 43.4	27.3	21.0, 34.6						
De 12 a 23 meses	245	140 561	36.7	29.5, 44.4	25.5	22.2, 29.1						
Total Cd. México y AC	495	285 125	28.9	19.1, 41.1	25.1	21.2, 29.3						
Nacional												
De 1 a 5 meses	337	150 512	6.8	4.3, 10.9	9.8	6.3, 14.8	257	12 008	19.7	11.4, 31.8	14.8	5.6, 33.6
De 6 a 11 meses	1 022	486 475	26.7	22.8, 30.9	20.9	17.0, 25.4	631	46 966	28.0	13.2, 49.7	15.5	11.2, 21.0
De 12 a 23 meses	1 287	624 922	43.6	37.1, 50.2	22.7	19.2, 26.6	1 421	99 813	28.4	22.3, 35.5	21.7	17.3, 27.0
Total Nacional	2 646	127 4270	32.6	28.8, 36.6	20.5	17.3, 24.1	2 309 158 788		27.8	20.2, 36.9	19.3	16.1, 23.0

n: tamaño de la muestra; N: expansión poblacional; IC95%: intervalo de confianza al 95%

*Concentración de hemoglobina ajustada por altitud

** Hemoglobina (Hb) < 13.5 g/dL para niños menores de 2 semanas, Hb < 12.5 g/dL para niños de 2 a 3 semanas, Hb < 10 g/dL para menores entre 1 a 2 meses, Hb < 9.0 para niños entre 2 y 3 meses, Hb < 9.5 para niños entre 3 y 6 meses, Hb < 10.5 g/dL para menores entre 6 y < 12 meses y Hb < 10.7 g/dL para niños entre 12 y 23 meses de edad

Cuadro 2. Principales limitaciones en el estudio de las consecuencias de la anemia por deficiencia de hierro en niños pequeños

Limitación	Comentarios
Falta de consistencia en las observaciones	A pesar de que el hierro es probablemente la deficiencia nutricia más investigada, la mayoría de los trabajos para demostrar su efecto carecen de controles adecuados; consideran poblaciones muy pequeñas y seleccionadas o no controlan adecuadamente el efecto de variables confusoras como lo son otras deficiencias nutrimentales o el nivel socioeconómico ³³
Carencia de criterios sensibles y específicos para diagnosticar la deficiencia de hierro	Infecciones frecuentes (vgr. ferritina); la respuesta tardía (vgr. volumen corpuscular medio); la presencia de diversos compuestos (por ejemplo la concentración de protoporfirina zinc eritrocitaria se afecta por la presencia de bilirrubina) o la existencia de ciertas enfermedades (vgr. los receptores de transferrina se alteran en casos de paludismo) ³⁴
Falta de pruebas adecuadas para evaluar las consecuencias de la anemia, particularmente el neurodesarrollo	La escala desarrollo infantil de Bayley, las pruebas de inteligencia de Fagan, Stanford-Binet y Wechsler, entre otras, suelen evaluar la función cognitiva de manera global. Existen pocos estudios que hayan podido explorar los mecanismos a través de los cuales se provoca el daño. Probablemente los estudios con potenciales auditivos evocados constituyen un buen modelo, pero aún son escasos
Escasa aplicación de los estudios realizados con animales	Los resultados difícilmente se pueden extrapolar a los humanos debido a que tanto la duración de los períodos de desarrollo neurológico como las ventanas de vulnerabilidad son diferentes. Adicionalmente, en términos proporcionales los roedores requieren más hierro que los humanos para desarrollar el cerebro, probablemente debido a que su velocidad de crecimiento y maduración es mayor en las primeras etapas de la vida ³⁵

Cuando la mujer presenta anemia por deficiencia de hierro, en el primero y segundo trimestre de la gestación se produce un incremento en la tasa de parto pre-término, bajo peso al nacer y, en casos extremos, se registra aumento de la mortalidad materna e infantil. El grado de afección varía dependiendo de la gravedad de la anemia. Así por ejemplo, en mujeres con deficiencia grave de hierro o anemia grave el riesgo de prematuridad atribuible a la anemia materna va de 23 a 67%, mientras que en casos de anemia moderada este riesgo va de 9 a 30%.¹³ Se ha demostrado que la anemia en la gestación puede condicionar la presencia de anemia en el niño hasta el cuarto año de vida.¹⁴

Los estudios en animales muestran que la anemia en el período prenatal afecta el desarrollo neurológico y en algunos casos este efecto es irreversible. La deficiencia de hierro durante el período embrionario de organogénesis en animales de investigación muestran defectos en la genera-

ción de células cerebrales. Esto se puede deber a que la anemia presente durante la gestación puede producir cambios epigenéticos en los patrones de síntesis de diversos neurotransmisores, ácidos grasos, colesterol y mielina, así como disminución en la síntesis de ADN (debido a que la ribonucleótido reductasa requiere de hierro como cofactor) y la duplicación celular.¹⁵ Sin embargo, estos hallazgos no se pueden corroborar en estudios en seres humanos. En investigaciones realizadas con animales también se ha demostrado que la organogénesis cardiovascular es sensible a la disponibilidad de hierro y que la deficiencia puede alterar la programación fetal aumentando el riesgo de hipertensión.¹⁶ Estudios epidemiológicos en humanos muestran la influencia de eventos en la vida temprana (incluyendo la etapa fetal) que resultan en procesos mórbidos en la edad adulta.¹⁷

En niños en edad escolar, se ha demostrado que la anemia causa disminución en la actividad mo-

tora, el rendimiento escolar y la socialización.¹⁷ Según la edad en la que ocurra la deficiencia y según su gravedad, algunas de las alteraciones en el desarrollo neurológico pueden revertirse con suplementación farmacológica, aunque está documentado que a pesar de corregir la anemia pueden persistir secuelas en el desarrollo.¹⁸ En efecto, aun cuando la relación de causalidad entre la deficiencia de hierro en edades tempranas y los defectos en el desarrollo mental y la capacidad cognitiva no es clara, la literatura sugiere fuertemente que muchos de estos defectos encontrados en el niño pequeño persisten aún en la adolescencia, agravándose en niños de bajo nivel socioeconómico en relación a niños de nivel mediano. La deficiencia de hierro disminuye la inmunidad celular y en consecuencia, incrementa la susceptibilidad a infecciones, particularmente las del aparato respiratorio, las cuales aparecen con mayor frecuencia y con mayor duración en los niños anémicos que en los sanos.^{19,20}

La deficiencia de hierro también tiene efecto sobre la respuesta a la suplementación con otros nutrimentos. Por ejemplo, los niños deficientes de yodo y hierro tienen pobre respuesta a la suplementación sólo con yodo debido a que la peroxidasa tiroidea requiere hierro como cofactor. Por

último la deficiencia de hierro puede magnificar los efectos de la intoxicación con plomo.

Regulación del metabolismo de hierro

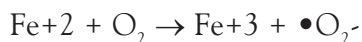
La absorción del hierro se produce en el duodeno y su regulación depende del estado de hierro corporal, de la secreción por el hígado de hepcidina, un péptido que modifica la absorción de hierro para mantener la reserva hepática,^{20,21} así como de la saturación de la transferrina, glicoproteína encargada del transporte de hierro en la circulación. Mediante la acción conjunta de estas señales bioquímicas, que traducen la reserva visceral y la reserva celular de hierro, las células intestinales incrementan o reducen su capacidad de absorción. El hierro de la transferrina es depositado en las células inmaduras de las criptas en la base de las vellosidades, las cuales contienen receptores de transferrina (RTf) y forman una poza metabólica de hierro lábil (PHL) que es acarreada durante su maduración y migración hacia la punta de la vellosidad intestinal de donde se descaama. La PHL baja, en caso de deficiencia, o aumenta en el caso de exceso de hierro y modifica la transcripción de diversos factores que regulan la absorción de hierro de la luz intestinal. Estos factores incluyen la proteína de la hemocromatosis (HFE), la DMT-1, la ferroportina y las proteínas IRP1 e IRP2

Cuadro 3. Consecuencias de la anemia por deficiencia de hierro en niños y peso de la información científica disponible para sustentar estas consecuencias

Consecuencia	Peso de la información científica
Mortalidad neonatal	Suficiente
Bajo peso al nacer y prematuridad	Suficiente. La afección depende de la gravedad de la anemia materna
Problemas para regular la temperatura corporal	Suficiente, en el caso de los adultos; en el niño no se ha investigado
Disminución de la capacidad para realizar actividad física	Suficiente, en el caso de los adultos; en el niño no se ha investigado
Aumento de la susceptibilidad a infecciones	Suficiente, la afección depende de la gravedad de la anemia
Riesgo de intoxicación con plomo	Suficiente
Alteración en el desarrollo social, cognitivo y motor	Suficiente
Daño neurológico	No concluyente
Riesgo de enfermedad crónica	No concluyente (se ha investigado sólo en adultos)

que definen el destino del hierro absorbido, ya sea hacia ferritina, si la PHL está elevada, o hacia la membrana basal y su incorporación a la transferrina circulante, si la PHL está baja. El hierro en la ferritina queda almacenado en el enterocito y se expulsa en las heces cuando éste se descama, y por lo tanto no llega a absorberse o a asimilarse. A la vez, conforme madura el enterocito se hace susceptible al efecto de la hepcidina, que es secretada por el hígado cuando las reservas de hierro están elevadas. Los niveles altos de hepcidina, suprimen la absorción del hierro y los niveles bajos la favorecen. Por otro lado, el incremento de la PHL en el enterocito, causado por el hierro absorbido, inhibe la DMT-1 y el Dcitb en la membrana, también bloqueando la absorción excesiva de hierro, en concierto con la hepcidina. El Fe²⁺ que no es almacenado como ferritina es atrapado por la ferroportina y es transmitido a la transferrina en forma de hierro oxidado. La oxidación del hierro es efectuada por una proteína de la membrana basolateral, la hefaestina.^{2,3,21,22}

La eficiencia de la absorción intestinal de hierro oscila entre 5 y 10%, por lo que en general no es mayor de 1.8 mg/día. El hierro que no está ligado a proteínas o en forma de ferritina u hemosiderina (grupos de ferritina), llamado “hierro libre” o no ligado a la transferrina (NTBI), tiene la capacidad de donar y aceptar protones, haciéndolo susceptible de generar radicales libres de oxígeno al reaccionar con éste. Los radicales libres son altamente dañinos para las moléculas orgánicas; entre los más activos están el anión superóxido (•O₂⁻) y el radical hidroxilo (•OH⁻) que pueden formarse en las siguientes reacciones:



La variabilidad en la eficiencia de la absorción intestinal de hierro puede verse como una forma fisiológica de regular su concentración en el organismo.

Evaluación de la deficiencia de hierro

El estado nutricional en hierro puede ser evaluado por diversos indicadores, los cuales se ven afectados en diferentes momentos a lo largo del continuo que va de la suficiencia de hierro hasta la anemia, la cual representa la etapa más tardía de la deficiencia (Fig. 2). La ferritina en el suero refleja la cantidad de hierro almacenado en las células y es un buen indicador del estado de la reserva de hierro en el organismo, excepto en presencia de procesos infecciosos o inflamatorios y en el embarazo. En el primer caso, la ferritina está elevada al ser una proteína de respuesta aguda a la inflamación, y en el segundo la ferritina sérica cae aun cuando existen reservas hepáticas de hierro y se le está suplementando. La saturación de la transferrina es un indicador de la cantidad de hierro circulante, y permite evaluar el balance entre el aporte de hierro y los requerimientos.¹¹ En este sentido, hay que tomar en cuenta que la anemia se define con base en la concentración de Hb. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia corresponde a una concentración de Hb por debajo de dos desviaciones estándar.

	Exceso	Normal	Balace negativo	Deficiencia de Fe	Anemia
Reserva de hierro					
Fe circulante					
Fe eritrón	4	2 - 3	+1	0	0
Fe médula ósea	>100	>100	50-99	20-49	<20
Hepcidina (ng/mL)	>100	100	<25	20	<10
Ferritina (µg/L)	<8	<8	<8	>8	>8
Receptores de transferrina (RTf) (mg/L)	<100	<200	<600	>600	>1000
(U. esc. logarítmica)	>100	>200	>200	<1000	>20
Absorción Fe* (%)	<5	5-9	10-14	15-19	>20
Fe plasmático (µg/dL)	>150	130-115	114-160	59-40	<40
Saturac. transferrina (%)	>60	35	30-15	<15	<15
Hemoglobina	Alta	Normal	Normal	Normal	Anormal

Figura 2. Valores de diferentes indicadores que participan en el metabolismo del hierro en el organismo, y que reflejan diferentes estadios en la deficiencia de hierro.

(*) Absorción promedio de Fe a partir de una dieta estándar (puesto que hay una alta variabilidad en la dieta).

dar de la media, observada en una población en la que no se espera encontrar problemas de deficiencia de hierro.²³ De igual forma, hay que considerar que diversos factores, además del estado nutricional de hierro, pueden afectar la concentración de cualquiera de los indicadores antes mencionados. Por ejemplo, la concentración de Hb puede verse afectada por la deficiencia de vitamina A, de folatos, de vitamina B12 y de otros nutrientes, como el zinc. Asimismo, la distribución normal de sus valores se ve afectada por aspectos como etnicidad, edad, sexo, altitud sobre el nivel del mar, embarazo o tabaquismo. Dado que la ferritina responde a la fase aguda de inflamación aún en fase subclínica, se recomienda interpretar su elevación, controlando por estos estados, mediante la utilización simultánea de otros indicadores, como la proteína C reactiva. La transferrina puede elevarse cuando se encuentra acelerada la eritropoyesis, como sucede en casos de estados hemolíticos de diverso origen.²³

Estrategias para prevenir la deficiencia de hierro y la anemia

A pesar de que en México la ingestión dietética de hierro total en niños de uno a cuatro años es adecuada (6.24 mg/día), el consumo de hierro hem es bajo (0.3 mg/día) y la ingestión de elementos inhibidores de la absorción de hierro como los fitatos es sumamente alta (669.8 mg/día). Como consecuencia, la biodisponibilidad del hierro en la dieta es pobre (3.85%)²⁴ y ésta es sin duda una de las causas de la deficiencia de hierro en los niños mexicanos y en sus madres. La deficiencia de hierro y la anemia durante el embarazo, así como la ligadura temprana del cordón umbilical resultan en alto riesgo de deficiencia de hierro en el infante.

Existen diversas estrategias que se han empleado en el ámbito internacional para la prevención y control de esta deficiencia, las cuales pueden agruparse de la siguiente manera: En un primer grupo se encuentran aquellas estrategias que van dirigidas a aumentar la ingestión de hierro:

- a) La suplementación farmacológica (preventiva o terapéutica).
- b) La adición de hierro a alimentos y la biofortificación.
- c) La orientación alimentaria (para mejorar el consumo de hierro biodisponible y la combinación en las comidas de alimentos ricos en vitamina C).

En un segundo grupo están las estrategias que se dirigen a reducir las pérdidas o a mejorar la utilización natural del hierro disponible:

- a) El control de infecciones bacterianas (ej. *Helicobacter pylori*), virales (ej. VIH) o parasitarias (como la uncinariasis) e infecciones crónicas recurrentes.
- b) La orientación alimentaria (para modificar la preparación y el consumo de alimentos en las comidas, con el fin de disminuir la presencia de inhibidores de la absorción de hierro).

Una tercera estrategia incluye la ligadura tardía del cordón umbilical al momento del parto. En este sentido, se ha demostrado que cuando el cordón umbilical se pinza por lo menos dos minutos después de que han salido los hombros por el canal del parto, el recién nacido puede obtener hasta 75 mg o más adicionales de hierro, que de otra manera se perderían con la expulsión de la placenta. Esta cantidad de hierro es suficiente para proteger al neonato de caer en deficiencia de hierro durante aproximadamente los primeros seis meses de vida.²⁵

Suplementación preventiva y terapéutica

Existen dos esquemas de suplementación con hierro, que difieren en su objetivo y en la dosis y periodicidad de su administración.

La *suplementación preventiva* tiene como objetivo proveer hierro y otros nutrimentos a grupos de población a riesgo de deficiencia de esos nutrimentos en grupos vulnerables, como es el caso de niños en diversas etapas de crecimiento, mujeres en edad fértil y embarazadas.

El esquema preventivo por lo general se brinda con una periodicidad semanal (también llamada *suplementación intermitente*) y ha mostrado su eficacia y efectividad en grupos con alto riesgo de deficiencia de hierro cuando se utiliza por períodos largos. Además es capaz de corregir la deficiencia de hierro y de otros nutrimentos, así como la anemia por deficiencia de hierro. La *suplementación* semanal tiene la ventaja sobre el esquema diario de no interferir con el crecimiento y de prevenir el estrés oxidativo presente en la *suplementación* diaria a las dosis actualmente recomendadas. En el caso de la mujer embarazada no anémica (puede estar deficiente en hierro o no), la dosis diaria de 60 mg o más de hierro ocasiona estrés oxidativo y hemoconcentración que eleva el riesgo de hipertensión gestacional y bajo peso al nacer, ya sea por nacimiento prematuro o por falla de crecimiento intrauterino (niño con bajo peso para la edad gestacional). Varios autores también han informado menor frecuencia de efectos secundarios con la administración semanal de hierro, tales como la irritación gastrointestinal, el ardor abdominal y el vómito.

La *suplementación terapéutica* se emplea generalmente con el objetivo de corregir rápidamente la anemia. El esquema de administración más utilizado es el diario, con dosis elevadas de hierro. Este esquema es el tradicional, ya que ha mostrado ser eficaz (evaluación de intervenciones bajo condiciones controladas) y efectivo (efecto de programas en condiciones habituales de operación), en casos de deficiencias probadas.²⁶ Sin embargo, las dosis empleadas generalmente son excesivas, ya que la producción de glóbulos rojos y de Hb rara vez se triplica en respuesta a la administración de hierro sobre la producción en condiciones normales. El exceso de hierro produce radicales libres

con daño a membranas celulares y con ruptura del ADN con posibles consecuencias serias más tarde en la vida. La *suplementación* terapéutica diaria de cobertura universal con hierro y ácido fólico no se recomienda en zonas con paludismo hiperendémico. En esta situación, la recomendación de la OMS es realizar un tamizaje para identificar a aquellos niños deficientes de hierro, que pudieran beneficiarse de la *suplementación*, y ofrecer ésta sin ácido fólico agregado, puesto que éste es un nutrimento que favorece la reproducción del parásito causante del paludismo e interfiere con drogas antimaláricas.²⁷

Las dosis generalmente recomendadas de *suplementación* preventiva y terapéutica para niños no están bien establecidas. Se recomiendan las siguientes dosis: *suplementación preventiva*, de 0.7 a 3 mg/kg diariamente ó 3 a 6 mg/kg, semanalmente hasta la edad de tres años, dependiendo de la edad y el peso; no pasar de 30 mg/semana. De tres a seis años, 15 mg diarios o entre 30 a 60 mg una vez por semana. De la edad escolar en adelante se recomienda dar 60 mg por semana. Las *dosis terapéuticas* van, generalmente, de 3 a 6 mg/kg diariamente en el niño hasta 30 mg diarios. De la edad escolar en adelante 60 mg diarios es suficiente. Es de notar que el efecto terapéutico de 60 mg/semana es igual que 60 mg diarios pero la normalización de la Hb es más tardada. Por ejemplo, con la dosis diaria a los tres meses se alcanzan valores normales, mientras que con la *suplementación* semanal se alcanzan en alrededor de cuatro meses.

Adición de hierro a productos alimenticios

Para desarrollar un programa de adición de hierro se necesita elegir un producto que sirva como vehículo, el cual debe ser consumido habitualmente en cantidades y con frecuencia suficientes por la población “blanco” y no alterarse en forma importante por la adición del hierro. Existen dos tipos de programas de adición de hierro a alimentos, los de tipo universal, en los que los vehículos para adicionar hierro son consumidos por amplios

sectores de la población de diversas edades; es el caso de las harinas de trigo y de maíz nixtamalizado, en México, o la sal, diversos condimentos y azúcar en otros países. El segundo tipo de programas son los focalizados, es decir, los que van dirigidos a subpoblaciones bien definidas como los menores de dos años; un ejemplo de estos productos es *Nutrisano*[®] distribuido en nuestro país a niños entre seis meses y cuatro años en familias beneficiarias del programa Oportunidades. Para la selección del compuesto de hierro a utilizar se toman en cuenta el precio, la biodisponibilidad y los efectos sensoriales en los productos a los que se adiciona. El cuadro 4 presenta esta información para los compuestos de hierro más utilizados.²⁸ En México se utiliza actualmente el gluconato ferroso para la adición a la leche LICONSA y el sulfato ferroso encapsulado para la formulación de *Nutrisano*[®] y *Nutrivida*[®] distribuidos por Oportunidades. Además de la adición de hierro al vehículo seleccionado se suelen agregar otras sustancias como el ácido ascórbico que favorece la absorción del hierro.

Un estudio reciente sobre los efectos de harina de maíz adicionada con hierro EDTA (FeNa EDTA) en niños entre tres y ocho años en Kenia, mostró una reducción significativa (89%) de anemia por deficiencia de hierro.²⁸ La efectividad del

FeNa EDTA ha sido igualmente demostrada en estudios poblacionales en Sudáfrica (salsa de soya), Guatemala (azúcar), Vietnam (salsa de pescado) y la India (polvo de curry). En México, varios estudios realizados en niños menores de tres años han mostrado eficacia²⁹ y efectividad³⁰ de la leche LICONSA adicionada con hierro y ácido ascórbico, en la disminución de la anemia y la deficiencia de hierro. También hay datos sobre la eficacia y efectividad²⁹ del producto *Nutrisano*[®], distribuido por el programa Oportunidades que *está* adicionado con hierro y ácido ascórbico, en la disminución de la anemia.

Orientación alimentaria

Sin duda, la estrategia más sostenible y a la vez la más difícil de implementar efectivamente para la prevención de la anemia en niños es la orientación alimentaria, dirigida en este caso a lograr dietas con alto contenido de hierro biodisponible, mediante el aumento en el consumo de fuentes de hierro hematógeno como los tejidos animales (carnes rojas) y facilitadores de la absorción del hierro no hematógeno como la vitamina C (proveniente de verduras y frutas crudas), mediante la disminución del consumo de inhibidores de la absorción del hierro como el

Cuadro 4. Aspectos relevantes de los compuestos de hierro utilizados comúnmente para la adición a productos alimentarios

Compuesto	~Fe %	Biodisponibilidad relativa (humanos)	Cambios organolépticos potenciales	Costo relativo
	Sulfato ferroso	20	100	
Gluconato ferroso	12	89	Mayores	5.1
Fumarato ferroso	33	100	1.3	
Pirofosfato férrico	25	45-58	Menores	2.3
Fe elemental electrolítico	97	75		<1
Fe elemental Carbonil	99	5-20	Despreciables	5-7
Fe elemental H-reducido	97	≈ 20		<1
Fe quelado: Bisglicinato ferroso	26	100 ≈ 160	Menores	7.2-18.5
Fe quelado: FeNaEDTA.3H ₂ O	13	100 ≈ 250	Despreciables	<2-9.2

Adaptada de Hurrell R. J Nutr. 2002; 132: 806S-12S

café y los refrescos de cola y el remojo suficiente antes de cocer alimentos ricos en fitatos como las leguminosas. Aunque el empleo de recipientes de hierro sin recubrimiento para cocinar los alimentos puede aumentar su contenido del nutrimento, se ha postulado la posibilidad de que se sobrepasen los límites de ingestión deseables; lamentablemente, no hay suficiente información en la literatura sobre la efectividad de esta estrategia. En el cuadro 5 se presentan las dosis de hierro alimentario recomendadas para niños menores de cinco años en la guía internacional desarrollada por el Grupo Consultor Internacional sobre Anemias de Origen Nutricio (INACG), la OMS y la UNICEF.³¹

Relación efectividad/costo de diversas estrategias

Existe poca información en la literatura sobre esta relación de diversas estrategias.³¹ El costo de la suplementación farmacológica con hierro, utilizada para la prevención y control de la deficiencia de hierro en niños en edad preescolar, fluctúa entre \$3.17 y \$5.30 US dólares por niño. Estos costos pueden reducirse notablemente hasta en más de 90% al poner la suplementación preventiva semanal en manos de comités comunitarios como maestros en las escuelas, comités de madres, iglesias, sindicatos o agrupaciones de muy diversa índole. Además, para eliminar o bajar el costo de abastecimiento de los suplementos a las comunidades se pueden utilizar medios de transporte de diversos productos ya existentes y que alcanzan a grandes sectores de población (ej. alimentos procesados y diversos productos de primera necesidad).

Existen numerosas estimaciones del costo de programas de adición de hierro, debido a que esta estrategia ha sido la más frecuentemente utilizada para la prevención y control de la anemia por deficiencia de hierro. Sus costos fluctúan entre \$ 0.09 y \$1.00 US dólar por niño, dependiendo del país, del vehículo y la forma de hierro utilizados.³²

Cuadro 5. Ingestiones diarias recomendadas (IDR mg/día) de hierro para distintas edades

Edad	Biodisponibilidad del hierro de la dieta %			
	5	10	12	15
6 a 11 meses ^a	18.6	9.3	7.7	6.2
12 - 36 meses ^b	11.6	5.8	4.8	3.9
4 - 6 años ^b	12.6	6.3	5.3	4.2
7 - 10 años ^b	17.8	8.9	7.4	5.9

(Valores tomados de varias fuentes)
^a Para los niños ≤ 6 meses se considera el hierro contenido en la leche humana (ver texto)
^b Estimados generales de la ingestión mínima continuada con una eficiencia de utilización del hierro alimentario de 10% mantiene el nivel nutricio deseable de hierro del individuo

La prevención de la deficiencia de hierro y la anemia en el niño: una responsabilidad plural

La necesidad de combatir la deficiencia de hierro en nuestro país y de dar prioridad a su prevención es indiscutible y en el caso del niño es evidente que conviene hacerlo desde las etapas tempranas de su gestación y, mejor aún, previo al embarazo. También es evidente, dada la elevada prevalencia de este padecimiento, que los esfuerzos realizados hasta ahora han sido insuficientes y que urge reforzarlos. Para abordar la prevención de la deficiencia de hierro hace falta:

- Crear la suficiente conciencia pública nacional sobre la prioridad que merece atenderla y prevenirla.
- Unificar criterios y conceptos en diversos aspectos científicos de importancia operativa.
- Procurar la coordinación debida de las actividades preventivas que se propongan.

El conocimiento de cualquier problema es fundamental para resolverlo y por ello se requiere informar sobre la deficiencia de hierro, de manera amplia y en la medida que sea pertinente, a

los profesionales de la salud y a la sociedad misma. Sería ideal que la prevención de la deficiencia de hierro formara parte de manera explícita de una política de estado en materia de nutrición y alimentación, para lo cual habría que promover dicha política en el ámbito legislativo. En este terreno, sería necesario revisar los programas de estudio de Medicina, Nutriología, Enfermería, Magisterio y de Asistentes en Salud (quienes son al final quienes implementan los programas en colaboración con las comunidades) para que cubran en forma debida este problema de salud pública y elaborar tanto materiales de difusión para los profesionales como de divulgación para la población en general. Es muy deseable involucrar a los sectores industriales y comerciales en este esfuerzo.

Hay una serie de conceptos y criterios técnicos en relación con el diagnóstico, tratamiento y prevención de la deficiencia de hierro que necesitan consensarse, por ejemplo en lo que toca a la suplementación de hierro (edades, cantidades, formas químicas de hierro, etc.), a la orientación alimentaria que debe darse y a los programas de adición de hierro a vehículos idóneos que no son muchos.

En la actualidad hay numerosas instituciones federales y estatales que de alguna forma tienen relación directa con el tratamiento y prevención de la deficiencia de hierro, entre ellas las del sector salud que incluye la Secretaría de Salud, a las instituciones de seguridad social y a las Secretarías estatales de salud, pero también deberían estar involucradas la Secretaría de Educación Pública, la Secretaría de Desarrollo Social, el sistema DIF, LICONSA y DICONSA, entre otras; por otro lado, existen ONG y programas del sector privado que en algún grado inciden en este problema. Es evidente la necesidad de que se abra un "frente de acción" múltiple con la participación simultánea y coordinada de todos estos organismos. El liderazgo para lograr este frente corresponde seguramente a la administración pública, pero las academias y asociaciones profesionales en el área de la salud tienen también un papel fundamental, en forma particular, en resolver las cuestiones técnicas en relación con la enseñanza, la investigación, la educación continua, la búsqueda de consensos, la divulgación, la generación de normas y la asesoría a los organismos operativos y a la industria de alimentos; estas tareas son parte de los propósitos y atribuciones de dichas asociaciones y la deficiencia de hierro les ofrece una oportunidad para ejercerlas.

Referencias

1. Posey J, Gherardini F. Lack of a role for iron in the Lyme disease pathogen. *Science*. 2000; 288: 1651-3.
2. Heinrich H, Bartels H, Goetze C, Schafer KH. Normal range of intestinal iron absorption in newborns and infants. *Klinika Wochenschr*. 1969; 47: 984-91.
3. Latunde-Dada G, Van der Westhuizen J, Vulpe C, Anderson GJ, Simpson RJ, McKie AT. Molecular and functional roles of duodenal cytochrome b (dcytb) in iron metabolism. *Blood Cell Molec Dis*. 2002; 29: 356-60.
4. Rosado J, Bourges H, Saint-Martin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: deficiencia de minerales. *Salud Publica Mex*. 1995; 37: 130-9.
5. Oláiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
6. Rivera J, Sotres-Álvarez D, Habicht JP, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican Program for Education, Health and Nutrition (Progesa) on rates of growth and anemia in infants and young children. A randomized effectiveness study. *JAMA*. 2004; 291: 2563-70.
7. Villalpando S, García-Guerra A, Ramírez-Silva C, Mejía-Rodríguez F, Matute-Chem G, Shamah Levy T, et al. Iron, zinc and iodide status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years of age. A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex*. 2003; 45: S520-S9.
8. Villalpando S, Shamah-Levy T, Ramírez-Silva C, Mejía-Rodríguez F, Rivera-Dommarco J. Prevalence of anemia in children 1 to 12 years of age. Results from a nationwide probabilistic survey in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2003; 45(Supl 4): S490-S8.

9. Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, González-de Cossío T, Hernández-Prado B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2001.
10. Duque-López M, Flores-Hernández S, García-Morales R, Mendoza ME, Méndez I, Flores-Huerta S, et al. Prevalencia de anemia, de deficiencia de hierro, ácido fólico y cinc, en menores de 2 años, usuarios de los servicios de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H, editores. Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños menores de 2 años en México. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2004.
11. Bothwell T, Charlton R, Cook J, Finch C. Iron metabolism in man. Oxford: University Press; 1979.
12. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy*. 2003; 28: 51-75.
13. Khan K, Wojdyla D, Say I, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367: 1066-74.
14. Lozoff B, Kacirotti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1412-21.
15. Beard J, Connor J. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*. 2003; 23: 41-58.
16. Andersen H, Gambling L, Holtrop G, McArdle HJ. Maternal iron deficiency identifies critical windows for growth and cardiovascular development in the rat post implantation embryo. *J Nutr*. 2006; 136: 1171-7.
17. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*. 2001; 131: S649-S68.
18. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: A systematic review of randomized controlled trials. *Pub Health Nutr*. 2005; 8: 117-32.
19. De Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, Ahluwalia N. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infection: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 234-41.
20. Leong WI, Lönnnerdal B. Hcpidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr*. 2004; 134: 1-4.
21. Nemeth E, Tuttle M, Powelson J, Vaughn MB, Donovan AQ, Ward DM, et al. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090-3.
22. Frazer D, Wilkins S, Becker E, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D, et al. Hcpidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123: 835-44.
23. WHO. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
24. Rodríguez S, Hotz C, Rivera J. Bioavailable dietary Iron is associated with hemoglobin concentration in Mexican preschool children. *J Nutr*. 2007; 137: 2304-10.
25. Chaparro C, Neufeld L, Tena-Álvarez G, Aguía-Liz R, Dewey K. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1997-2004.
26. Beaton GH, McCabe G. Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anaemia in developing countries: An analysis of experience-final report to the micronutrient initiative. Montreal: Micronutrient Initiative; 1999.
27. World Health Organization. Report of the World Health Organization Technical Consultation on Prevention and Control of Iron Deficiency in Infants and young Children in Malaria-Endemic Areas. *Food Nutr Bull*. 2006; 28: S489-S627.
28. Andang'o P, Osendarp S, Ayah R, West CE, Mwaniki DL, de Wolf CA, et al. Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1799-806.
29. Villalpando S, Shamah T, Rivera J, et al. Fortifying milk with ferrous gluconate and zinc oxide in a public nutrition program reduced the prevalence of anemia in toddlers. *J Nutr*. 2006; 136: 2633-7.
30. Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Lara Y, Monterrubio E. Effectiveness of an iron fortified milk distribution program on iron status and anemia in infants and young children in Mexico. San Francisco, CA: Experimental Biology; 2006. p. 375-6.
31. Stoltzfus RJ, Dreyfuss M. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington DC: International Nutritional Anemia Consultative Group, World Health Organization and UNICEF, International Life Sciences Institute; 1998.
32. Stoltzfus R, Mullany L, Black R. Iron deficiency anemia. En: Ezzati MLA, Rodgers A, Murray C, editores. Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 163-209.
33. McCann J, Ames B. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficit in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 931-45.
34. Zimmermann M, Hurrell R. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007; 370: 511-20.
35. Beard J, Zhan C, Brigham D. Growth in iron-deficient rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1995; 209: 65-72.