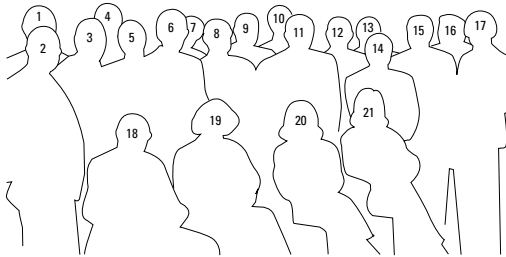


## **AGRADECIMIENTO**

El CESNI expresa su agradecimiento a La Serenisima por haber hecho posible el Taller sobre Desnutrición Oculta en América Latina: Deficiencia de hierro, que contó con la participación de reconocidos expertos en el tema.

El CESNI agradece también el apoyo prestado a la publicación del presente libro que reúne los documentos discutidos durante el Taller. Confiamos en que significará un aporte para la solución de un problema de salud tan vigente en nuestro continente.





- |                       |                         |
|-----------------------|-------------------------|
| 1. Pablo Durán        | 12. Alejandro O'Donnell |
| 2. Ricardo Weill      | 13. Richard Hurrell     |
| 3. Esteban Carmuega   | 14. Miguel Gueri        |
| 4. Raúl Uicich        | 15. Eckardt Ziegler     |
| 5. Fernando Viteri    | 16. Ernesto Pollit      |
| 6. Sean Lynch         | 17. George Brooks       |
| 7. John Beard         | 18. Miguel Layrisse     |
| 8. Thomas Walter      | 19. Isidora Andraca     |
| 9. Pascual Mastellone | 20. Rebeca J. Stoltzfus |
| 10. Jacques Berger    | 21. Lindsay Allen       |
| 11. Manuel Peña       |                         |

# DEFICIENCIA DE HIERRO

DESNUTRICION OCULTA EN AMERICA LATINA

**Alejandro M. O'Donnell**  
**Fernando E. Viteri**  
**Esteban Carmuega**



CENTRO DE  
ESTUDIOS  
SOBRE  
NUTRICION  
INFANTIL

CENTRO ASOCIADO  
DE LA FACULTAD  
DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD  
DEL SALVADOR



## PROLOGO

En casi todo el mundo, y en particular en América Latina, la prevalencia de desnutrición aguda muestra un continuado descenso; en algunos países de nuestra Región prácticamente ha desaparecido. Continúa sin embargo siendo altamente prevalente la desnutrición crónica caracterizada por baja talla, que afecta a millones de nuestros niños.

A la vez se acumulan indicios de la elevada prevalencia de deficiencia de micronutrientes -como hierro, iodo, vitamina A, folatos, algunas vitaminas del grupo B y zinc- que afectan a niños desnutridos y a otros aparentemente sanos, configurando lo que se ha dado en llamar desnutrición oculta.

El mejor conocimiento del metabolismo de estos nutrientes y de las consecuencias funcionales que produce su deficiencia -particularmente en los grupos de mayor riesgo biológico- ha generado gran preocupación en las agencias internacionales y entre neutrólogos y salubristas de todo el mundo.

En la reciente Conferencia Internacional de la Nutrición, casi todos los países reafirmaron su compromiso en disminuir la prevalencia de la deficiencia de estos nutrientes fijándose metas de acuerdo a sus realidades a alcanzar a lo largo del próximo decenio.

De todas las deficiencias de micronutrientes, la de hierro ocupa un lugar preeminente por la cantidad de personas afectadas y por las consecuencias funcionales que produce.

La deficiencia de hierro afecta el desarrollo intelectual de los niños más pequeños, su inmunidad y su actividad física. En los niños más grandes afecta su rendimiento académico. En las embarazadas significa un riesgo para la madre y el niño. En los adultos puede afectar su resistencia al esfuerzo físico, su productividad laboral y por ende el sustento familiar.

Las consecuencias de la deficiencia de hierro a nivel familiar se multiplican al afectar la educabilidad de los niños, hacerlos más propensos a padecer infecciones, a recibir inadecuado cuidado materno por parte de madres con limitaciones físicas y emocionales, y obstaculizar el progreso económico de la familia.

Hoy las posibilidades de prevenir la deficiencia de hierro en los millones de personas que la padecen en Latinoamérica son más optimistas. Existe nueva conciencia del problema en legos y científicos, en el equipo de salud primaria y en los planificadores de salud; también en la industria alimentaria. Y se han estudiado nuevas estrategias de suplementación con criterio preventivo.

Por estas razones CESNI, con motivo del XX Aniversario de su fundación, organizó un Simposio donde se discutieron documentos producidos por reconocidos especialistas en el tema.

Estos documentos, que son capítulos del presente libro, tratan sobre el metabolismo y absorción del hierro, sobre las consecuencias de la deficiencia en el desarrollo intelectual de los niños, sus funciones inmunológicas y sobre las embarazadas y nodrizas. También se discute en profundidad

posibles estrategias para su prevención, sea a través del mejoramiento de la alimentación, de la fortificación de alimentos industrializados, de la desparasitación y a través de novedosos esquemas preventivos de suplementación en hierro a grupos en riesgo. Por último se plantean casos puntuales de algún país, sobre la definición de anemia en personas que viven en las alturas, y la posición de la OPS/OMS sobre la deficiencia de hierro en América Latina.

La organización del Simposio así como la presente publicación representó un gran esfuerzo institucional. En este sentido debemos agradecer a Ana Aracama Zorraquín su tarea en todos y cada uno de los aspectos organizativos de las actividades mencionadas. A Amalia Robredo le agradecemos su trabajo en la organización de los documentos originales, y su trabajo editorial. Al estudio Gaudian, responsable de la diagramación del libro, le agradecemos su comprensión al aceptar numerosas correcciones en las pruebas de galera.

Por último, nuestro profunda gratitud a Mastellone Hnos, prestigiosa empresa alimentaria argentina, por su patrocinio sin el cual nada hubiese sido posible. En especial deseamos reconocer el apoyo prestado por su Presidente, Don Pascual Mastellone.

Todos los que hemos tenido que ver en el largo proceso que culmina en este libro esperamos que resulte de utilidad para erradicar la deficiencia de hierro de nuestros ámbitos y que provea instrumentos útiles para que personas, instituciones, autoridades e industrias implementen acciones conducentes a ello.

Buenos Aires, Marzo de 1997

Alejandro M. O'Donnell  
Fernando E. Viteri  
Esteban Carmuega

## INDICE

<b>Metabolismo del Hierro.</b>	13
<hr/>	
John L. Beard y Domingo J. Piñero.	
<b>Interacción con otros nutrientes.</b>	23
<hr/>	
Sean R. Lynch.	
<b>Hierro, metabolismo muscular y actividad física.</b>	33
<hr/>	
George A. Brooks.	
<b>Hierro anemia e infección.</b>	43
<hr/>	
Tomás Walter, Manuel Olivares, Fernando Pizarro y Carlos Muñoz.	
<b>Desarrollo psicomotor y conducta en lactantes anémicos por deficiencia de hierro.</b>	53
<hr/>	
Isidora de Andraca, Marcela Castillo y Tomás Walter.	
<b>Deficiencia de hierro y deficiencia educacional.</b>	53
<hr/>	
Ernesto Pollitt.	
<b>Embarazo y deficiencia de hierro.</b>	63
<hr/>	
Lindsay H. Allen.	
<b>Resumen y conclusiones de las discusiones de la mesa redonda sobre evaluación del estado de nutrición en hierro.</b>	73
<hr/>	
Fernando E. Viteri.	
<b>Estrategias para la prevención y disminución de la prevalencia de la deficiencia de hierro a través de la alimentación.</b>	83
<hr/>	
Miguel Layrisse y María Nieves García-Casal.	

<b>Estrategias para la prevención de la deficiencia de hierro: fortificación con hierro de los alimentos.</b>	93
---	----

---

Richard Hurrell.

<b>Estrategias para la prevención de la deficiencia de hierro: hierro en fórmulas y alimentos infantiles.</b>	103
---	-----

---

Eckhard E. Ziegler, Samuel J. Fomon.

<b>Nuevo procedimiento para fortificar productos lácteos con sulfato ferroso de alta biodisponibilidad.</b>	113
---	-----

---

José R. Boccio, Marcela B. Zubillaga, Ricardo A. Caro, Carlos A. Gotelli, Mariano J. Gotelli y Ricardo Weill.

<b>Suplementación con hierro para el control de la deficiencia de hierro en poblaciones en riesgo.</b>	123
--	-----

---

Fernando E. Viteri.

<b>Control de la helmintiasis como estrategia para prevenir la deficiencia de hierro.</b>	133
---	-----

---

Rebecca J. Stoltzfus, Michele L. Dreyfuss, Tine Jorgenson, Hababu M. Chwaya y Marco Albonico.

<b>Definición y prevalencia de la anemia en mujeres bolivianas de edad fértil residentes a gran altitud: efecto de una suplementación con hierro-folato.</b>	143
--	-----

---

Jacques Berger, Víctor M. Aguayo, José Luis San Miguel S., Carmen Luján, Wilma Tellez, Pierre Traissac.

<b>Deficiencia de hierro en la Argentina. Qué sabemos y qué puede hacerse.</b>	153
--	-----

---

Alejandro M. O'Donnell, Esteban S. Carmuega, Pablo Durán.

<b>Deficiencia de Hierro en latinoamérica. Estrategias de intervención.</b>	163
---	-----

---

Wilma B. Freire.

## PARTICIPANTES Y AUTORES

Aguayo, Víctor M. Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), Bolivia.

Albonico, Marco; de Carnieri Foundation, Milan, Italia.

\***Allen, Lindsay H.** University of California at Davis, USA. e-mail: lhallen@ucdavis.edu

\***Beard, John L.** Nutrition Department, Pennsylvania State University, S126 Henderson Building South, University Park, PA 16802-6504, USA

\***Berger, Jacques.** Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), Bolivia. e-mail: berger@orstom.orstom.fr

Boccio, José R. Departamento de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

\***Brooks, George A.** Department of Human Biodynamics, University of California at Berkeley, USA.  
e-mail: gbrooks@violet.berkeley.edu

\***Carmuega, Esteban S.** Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil (CESNI). Buenos Aires, Argentina.  
e-mail: cesni@datamar.com.ar

Caro, Ricardo A. Departamento de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Castillo, Marcela. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Chile.

Chwaya, Hababu M. Ministerio de Salud de Zanzibar, República Unida de Tanzania.

\***de Andraca, Isidora.** Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Chile.  
e-mail: iandraca@uec.inta.uchile.cl

Dreyfuss, Michele L. Center for Human Nutrition. School of Hygiene and Public Health de Johns Hopkins University.

\***Durán, Pablo.** Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil (CESNI). Buenos Aires, Argentina.  
e-mail: cesni@datamar.com.ar

Fomon, Samuel J. Division of Pediatric Nutrition, University of Iowa, USA.

Freire, Wilma B. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Washington DC, USA.  
e-mail: wilmafr@paho.org

García-Casal, María Nieves. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.

Gotelli, Carlos A. Centro de Investigación Toxicológica, Buenos Aires, Argentina.

Gotelli, Mariano J. Centro de Investigación Toxicológica, Buenos Aires, Argentina

\***Hurrell, Richard.** Laboratory for Human Nutrition, Institute of Food Science, PO Box 474 Seestr. 72.  
8803 Ruschlikon, Suiza.

Jorgenson, Tine. Schistosomiasis and Intestinal Parasites Unit, World Health Organization, Ginebra, Suiza.



\***Layrisse, Miguel.** Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Centro de Medicina Experimental, Apartado Postal 21827, Caracas 1020 A, Venezuela.

Luján, Carmen. Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), Bolivia.

Piñero, Domingo J. Nutrition Department, Pennsylvania State University, USA

\***Lynch, Sean R.** Medical Service, Eastern Virginia Medical School, Hampton, Virginia 23667, USA.

Muñoz, Carlos. Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Chile

\***O'Donnell, Alejandro M.** Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil (CESNI). Buenos Aires, Argentina.  
e-mail: cesni@datamar.com.ar

Olivares, Manuel. Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Chile

Pizarro, Fernando. Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Chile.

\***Ernesto Pollitt.** University of California at Davis, USA. e-mail: epollitt@ucdavis.edu.

\***San Miguel S., José Luis.** Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA) ORSTOM, CP 9214, La Paz, Bolivia.

\***Stoltzfus, Rebecca J.** Center for Human Nutrition. School of Hygiene and Public Health, Center for Human Nutrition, Johns Hopkins University, 615 North Wolfe Street, Room 2041, Baltimore, Maryland 21205, USA.

Tellez, Wilma. Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), Bolivia.

Traissac, Pierre. Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), Bolivia.

\***Viteri, Fernando E.** University of California at Berkeley, USA. e-mail: viteri@nature.berkeley.edu

\***Walter, Tomás.** Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Chile. e-mail: twalter@uec.inta.uchile.cl

\***Weill, Ricardo.** Centro de Investigación y Desarrollo de La Serenísima. Av. Leandro N. Alem 720, (1001) Buenos Aires, Argentina.

\***Ziegler, Eckhard E.** Division of Pediatric Nutrition, University of Iowa, USA. e-mail: ekhard\_ziegler@uiowa.edu

Zubillaga, Marcela B. Departamento de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

\* Participantes del Taller.

## **PARTICIPANTES INVITADOS**

Peña Manuel. Organización Panamericana de la Salud, Washington, USA. e-mail: penamanu@paho.org.

Guery Miguel. Organización Panamericana de la Salud, 525 23rd Street, N.W., Washington D.C. 20037-2895, USA.

# Metabolismo del hierro

John L. Beard, Domingo J. Piñero

---

## I. PERSPECTIVA HISTORICA

Entre todos los micronutrientes, el hierro posee la historia más larga y mejor descrita. El hierro es el cuarto elemento terrestre más abundante, y abarca aproximadamente el 4,7% de la corteza terrestre, en la forma de los minerales hematita, magnetita y siderita. Compuestos de hierro primordial fueron probablemente responsables de la generación catalítica de parte del oxígeno atmosférico del que dependen las formas modernas de vida (1). El hierro es un nutriente esencial para todos los organismos vivos, con la excepción de ciertos miembros de los géneros bacterianos *Lactobacillus* y *Bacillus*. En estos organismos, las funciones del hierro son llevadas a cabo por otros metales de transición, especialmente manganeso y cobalto, que residen junto al hierro en la tabla periódica. En todas las otras formas de vida, el hierro es bien un componente esencial, o bien un cofactor para cientos de proteínas y enzimas.

Basándonos en extrapolaciones hechas a partir de sociedades aborígenes modernas, el hombre prehistórico tenía una ingesta adecuada de hierro (2). Los antiguos árabes, chinos, egipcios, griegos y romanos, aunque ignorantes de la importancia nutricional del hierro, le atribuían propiedades terapéuticas (3). Por ejemplo, los antiguos griegos administraban hierro a sus soldados heridos para mejorar la debilidad muscular, que probablemente se derivaba de anemia hemorrágica (4). Alquimistas y médicos del siglo XVI prescribían hierro para uso medicinal (5, 6). A las mujeres jóvenes se les daban sales de hierro para tratar lo que se describía entonces como clorosis, un antiguo término para la anemia usualmente debida a deficiencia de hierro o de proteína (4). Distintos médicos de ese tiempo también prescribían píldoras de hierro para la anemia, aunque fueron descortésmente ridiculizados por sus sucesores en la profesión médica (7, 8).

El hierro fue identificado a principios del siglo XVIII como un componente del hígado y la sangre animal (3, 9, 10). El contenido de hierro en la hemoglobina fue estimado en 0,35% en 1825, un valor extremadamente cercano a 0,347% (11), el valor calculado por métodos modernos. Entre 1832 y 1843, la clorosis era definida por bajos niveles de hierro y reducido número de células rojas en la sangre (3, 9, 10). Boussingault describió por primera vez la esencialidad nutricional del hierro en 1872 (12). En 1895, Bunge explicó correctamente la anemia de la clorosis en términos de deficiencia nutricional de hierro (13).

Observaciones clave acerca de la nutrición del hierro fueron hechas durante la primera mitad de este siglo (4, 9, 10, 14). Por ejemplo, Moore descubrió el efecto potenciador del ácido ascórbico sobre la absorción de hierro (15). Más tarde, Granik propuso la teoría del “bloqueo mucosal” para

el control del hierro corporal (16). Aunque estas observaciones fundamentales del metabolismo de hierro y su importancia nutricional fueron hechas hace algún tiempo, los mecanismos moleculares involucrados en el metabolismo de hierro están siendo descritos apenas ahora. Estos mecanismos serán el foco principal de esta revisión.

## II. METABOLISMO ANIMAL

### A. Fuentes Alimentarias

A pesar de la abundancia de hierro en la corteza terrestre, su deficiencia es un serio problema de salud en numerosas partes del mundo. El estado nutricional del hierro en individuos y poblaciones está mayormente en función de la cantidad de hierro dietético, la biodisponibilidad de dicho hierro, y la dimensión de las pérdidas de hierro. Numerosos alimentos que son potencialmente buenas fuentes de hierro tienen, sin embargo, una limitada biodisponibilidad del mismo (17). La biodisponibilidad del hierro está en función de su forma química y de la presencia de componentes alimentarios que inhiban o potencien su absorción (15, 18-24). Las pérdidas basales obligatorias de hierro en humanos son aproximadamente de 1 mg/día, y deben ser reemplazadas por una cantidad equivalente proveniente de la dieta. La dieta típica occidental aporta un promedio de 6 mg de hierro hemo y no-hemo por cada 1000 kcal de ingesta energética (25, 26). El hierro hemo es una importante fuente dietética de hierro, debido a que es absorbido más eficientemente que el hierro no-hemo. Entre 5 y 35 por ciento del hierro hemo de una comida es absorbido, mientras que la absorción de hierro no-hemo puede variar entre 2 y 20 por ciento, dependiendo del estado nutricional de hierro del individuo y de la proporción de inhibidores y promotores en la dieta. Así, aunque constituye cerca del 10% del hierro de la dieta, el hierro hemo puede proveer hasta un tercio del total de hierro dietético absorbido (27).

El hierro no-hemo, que constituye el 90% del resto del hierro dietético, representa 60% del hierro de origen animal, y 100% del hierro que se encuentra en material vegetal. La fortificación intencional de hierro, o la contaminación con hierro durante la preparación de los alimentos, puede llegar a representar entre el 10 y el 15 por ciento del hierro dietético no-hemo (28). El efecto general primario de los productos alimenticios sobre la absorción es inhibitorio. La rata, que ha sido el modelo estándar para el estudio de la absorción de hierro, parece ser menos sensitiva a estos factores que el humano. Por ende, la influencia real de estos factores inhibitorios en humanos pudiera estar subestimada (29). Por otro lado, la contribución de los promotores a la reserva corporal de hierro a largo plazo pudiera ser más limitada de lo que se creía inicialmente (30-32).

Los intentos para mitigar la deficiencia de hierro a través de la fortificación de alimentos y la suplementación dietética han sido ampliamente exitosos en los Estados Unidos. Distintas formas de hierro han sido empleadas para dicho propósito. En los Estados Unidos, la fortificación de alimentos con hierro empezó en los años 40. Desde entonces, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) ha revisado los estándares para el enriquecimiento de los productos cereales con hierro, y ha emitido las normas para la fortificación de fórmulas infantiles. Estas acciones han generado un intenso debate acerca de la potencial sobrecarga de hierro en grupos poblacionales con un estado nutricional de hierro adecuado (33-37).

Aunque la suplementación es lo más adecuado para alcanzar poblaciones específicas a riesgo para deficiencia de hierro, está limitada por la necesidad de dosificar la cantidad y por los potenciales efectos secundarios, todo lo cual lleva a incumplimiento del tratamiento. Estreñimiento y distrés gastrointestinal son algunos de los efectos secundarios de la suplementación con hierro a altas dosis (> 200 mg Fe). La adición de hemoglobina bovina a alimentos (38) y de lactoferrina bovina a fórmulas infantiles (39) parecen ser métodos efectivos de suplementación con hierro, con efectos secundarios mínimos.

## B. Absorción de Hierro

### 1. General

La amplia cantidad de trabajos que han contribuido a nuestro conocimiento de la absorción de hierro no será revisada de nuevo extensamente en este manuscrito. A los lectores interesados los referimos a otros documentos recientes (40, 41). Sin embargo, dirigiremos nuestra atención a algunos de los aspectos de los mecanismos implicados en la absorción de hierro que han sido sugeridos en años recientes.

El proceso de absorción de hierro puede ser dividido en tres etapas: 1) captación de hierro, 2) transporte intraenterocítico, y 3) almacenamiento y transporte extra enterocítico (Figura 1). Durante la fase intestinal de la digestión, el hierro se enlaza a sitios específicos de la membrana de la mucosa, es internalizado y es, luego, retenido en la célula de la mucosa o transportado a la membrana basolateral, donde se une a la transferrina plasmática. El proceso de absorción de hierro está controlado por factores intraluminales, mucosales y somáticos. Una multitud de factores intraluminales afectan la cantidad de hierro disponible para absorción, bien sea como inhibidores o promotores. Factores mucosales incluyen la extensión de la superficie de la mucosa y la motilidad intestinal. Los factores somáticos que influyen en la absorción de hierro incluyen la eritropoyesis y la hipoxia.

### 2. Fase luminal

El hierro no se absorbe en la boca, el esófago o el estómago. Sin embargo, el estómago secreta ácido clorhídrico, que no sólo ayuda a remover hierro enlazado a proteína por medio de la desnaturalización protéica, sino que, además, ayuda a solubilizar el hierro, reduciéndolo del estado férrico al ferroso. La reducción del hierro férrico es necesaria, dado que la mayoría del hierro en la dieta se encuentra en la relativamente insoluble forma férrica ( $K_{sp} = 10^{-17}$  M) que es escasamente absorbida (42, 43). Una acidez estomacal disminuida, debida a un consumo excesivo de antiácidos, a la ingestión de arcilla alcalina, o a condiciones patológicas como aclorhidria o gastrectomía parcial, puede llevar a una absorción disminuida de hierro (44, 45). Las acciones combinadas del jugo gástrico y la pepsina son responsables de la liberación de poco menos de la mitad del hierro dietético conjugado, y de la reducción de un tercio del hierro férrico dietético.

Otros componentes gastrointestinales tienen roles en la absorción de hierro. Las células de los conductos pancreáticos secretan bicarbonato, el cual, al aumentar el pH del lumen tiene el potencial de disminuir la absorción de hierro. Este efecto es contrabalanceado por las proteasas pancreáticas que liberan hierro no-hemo del contenido intestinal. Las alteraciones de este balance, como que se ven en insuficiencia pancreática o fibrosis quística, pueden tener consecuencias potencialmente adversas (46). Se ha sugerido que el consumo de enzimas pancreáticas por estos pacientes pudiera predisponerlos para sobrecarga de hierro (47).

La mayor parte de la absorción de hierro tiene lugar en el duodeno y el yeyuno superior (48, 49). Los factores que aumentan el tránsito intestinal a través de estas áreas disminuyen la absorción de hierro (50). Una multitud de factores dietéticos afectan la absorción de hierro durante esta fase de la digestión. El hierro hemo parece ser afectado solamente por proteínas vegetales, que facilitan su absorción (51, 52), y calcio, que la inhibe (53). En contraste con el hierro hemo, un gran número de factores afectan la absorción del hierro no-hemo (20, 24, 41, 54-56). Los factores intraluminales extrínsecos que disminuyen la absorción de hierro incluyen el salvado (57), la hemicelulosa, la celulosa, la pectina, el ácido fítico, que se encuentra en el trigo y los productos de soya (59, 60), y los compuestos polifenólicos (21). La absorción de hierro también resulta alterada por interacciones con otros iones metálicos o minerales. Generalmente, cantidades muy altas de cationes divalentes en la dieta inhiben la absorción de hierro. Asimismo, la absorción de iones

metálicos o minerales resulta afectada en la misma forma por el hierro. Algunas de las interacciones metales/minerales conocidas, que son significativas desde el punto de vista nutricional, han sido expuestas en otra parte (61-71).

### 3. Mecanismos de absorción de hierro por la célula intestinal

La ruta completa de la absorción del hierro es mayormente desconocida y es actualmente motivo de controversia. Lo que se conoce está resumido en la Figura 1. A concentraciones fisiológicas, la entrada de hierro está mediada por una serie de receptores y proteínas enlazadoras. A concentraciones más altas, el hierro pareciera ser absorbido pasivamente vía un ruta paracelular. Durante la fase intestinal de la digestión, el hierro está presente en el luz como hierro hemo o como quelados de hierro no-hemo. El hierro hemo es directamente tomado por el enterocito y, después de acción enzimática, es procesado en una forma análoga al hierro no-hemo. El hierro no-hemo es transferido a proteínas enlazadoras en la luz. En la superficie luminal del enterocito existen transportadores específicos para el hierro no-hemo (72). El hierro no-hemo es

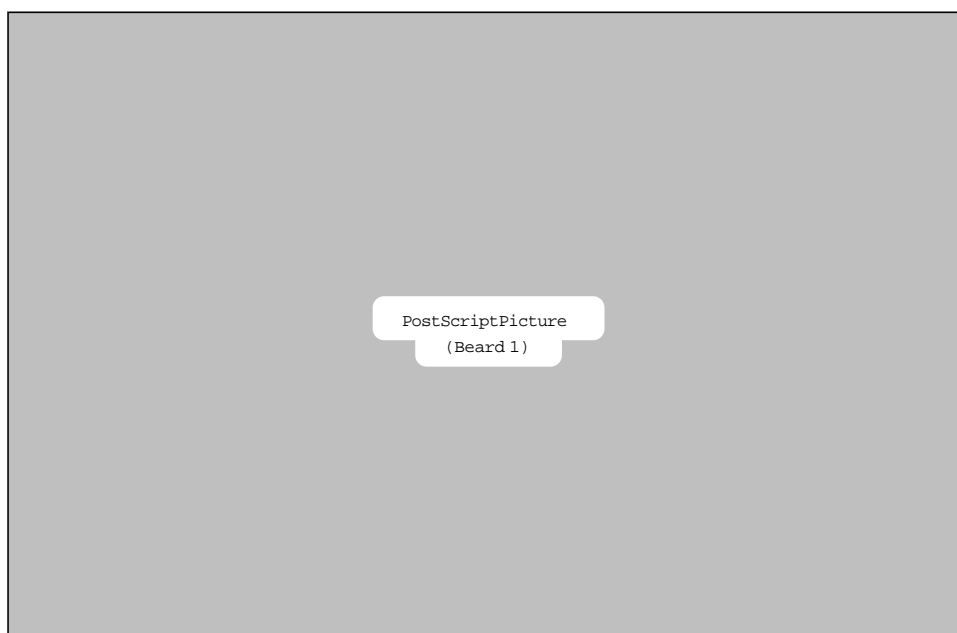
#### FIGURA 1

---

#### Captación y Transferencia de Hierro por el Enterocito

*Hierro no-hemo.* Una sustancia reductora como el ascorbato reduce el hierro ferroso a férrico (1). Sustancias quelantes secuestran y solubilizan el hierro no-hemo, que es luego transferido a una proteína fijadora en la luz (2). La proteína fijadora se une a transportadores específicos en la superficie luminal del enterocito (3). El hierro no-hemo es transportado al interior del enterocito (4). Este hierro es transferido a quelados de hierro de bajo peso molecular o a una proteína similar a transferrina (5). Dicha proteína entrega el hierro a la ferritina de la célula de la mucosa (6) o a la superficie lateral del enterocito (8). El hierro absorbido que no es secuestrado por la ferritina es estregado a la superficie basolateral de los enterocitos (9) y oxidado para ser enlazado a la transferrina

*Hierro hemo.* Hemo se enlaza a su receptor (1h) y es internalizado (2h). Luego de entrar a la célula, el hemo es degradado a hierro, monóxido de carbono y bilirrubina IXa por la enzima hemo oxygenasa (3h). Este hierro entra al pool común intracelular de hierro (enterocito) (4h)(5) y es procesado en la misma forma del hierro no-hemo (6-10).



transportado al interior del enterocito donde es enlazado a una (o diferentes) proteína fijadora de hierro. Este hierro es transferido a la ferritina o transportado a la superficie basolateral del enterocito. Dada la observación de una absorción aumentada de hierro cuando existen depósitos bajos de hierro, y una absorción disminuida cuando hay altas reservas del mineral, es tentador especular que existe una regulación genética de ambos, los receptores y las proteínas fijadoras. Esta regulación pareciera ser ejercida a través de la membrana basolateral en una forma que se corresponde con las reservas corporales totales de hierro. Este hierro intraenterocítico es luego, o bien perdido cuando la célula es descamada, o enlazado a transferrina en la circulación. Las herramientas de la biología molecular están siendo usadas para determinar qué receptores, proteínas enlazadoras y células contribuyen a la absorción de hierro. Desafortunadamente, en este momento, la descripción del proceso de absorción de hierro sigue incompleta.

### **a. Hierro hemo**

El hierro hemo es soluble en medio alcalino; por lo tanto no son necesarias proteínas enlazadoras para su absorción luminal. Transportadores específicos para hemo existen en la superficie del enterocito de ratas (73, 74); sin embargo, las ratas no absorben el hierro hemo tan eficientemente como los humanos (75). Hasta la fecha, un receptor/transportador específico para hemo no ha sido descrito en humanos. Luego de unirse al receptor, la molécula hemo es internalizada. Después de entrar la célula, el hemo es degradado a hierro, monóxido de carbono y bilirrubina IXa por la enzima hemo oxigenasa (27, 76). Esta enzima no es inducida por la administración oral de hemoglobina (una fuente de hemo), pero sí por la deficiencia de hierro (76). Su distribución en el intestino es idéntica a la de las áreas de máxima absorción de hierro hemo (77). Se piensa que el hierro que es liberado del hemo por la hemooxigenasa entra el pool común de hierro intracelular del enterocito.

### **b. Proteínas lumbales enlazadoras de hierro no-hemo**

El hierro ferroso que ha sido liberado por las proteasas gástricas y pancreáticas es rápidamente oxidado a la forma ferrosa en un medio alcalino, y se volvería insoluble y biológicamente indisponible si no fuera por la presencia de moléculas enlazadoras de hierro intraluminal. Varios intentos han sido hechos para identificar estas moléculas. La interpretación de éstos y otros estudios que buscan identificar moléculas enlazadoras de hierro en condiciones fisiológicas, son difíciles debido a la gran cantidad de enlazamiento inespecífico por hierro. Originalmente se propuso que el enterocito, o alguna otra entidad gastrointestinal tal como el estómago o el hígado, sintetizaba transferrina (Tf), y que esa Tf era arrojada hacia la luz intestinal para secuestrar hierro (78). Esta Tf, repleta con hierro dietético, era, luego, absorbida por el enterocito. La proteína transferrina ha sido detectada dentro de células de la mucosa duodenal (79, 80), sin embargo, la mayoría de los investigadores no han podido detectar mRNA para Tf en estas células (81, 82). Aunque un estudio ha afirmado detectar receptores de transferrina (TfR) en la superficie luminal de enterocitos (83), la mayoría de los otros no lo han logrado (84, 85). Además, aún cuando el hierro enlazado a Tf es eficientemente absorbido por la rata (78), no es absorbido de una manera efectiva cuando se le administra a pacientes con aclorhidria (86). En adición a esto, humanos y ratones con hipotransferrinemia terminan con sobrecarga más que con deficiencia de hierro (87). Aunque la absorción intestinal de hierro enlazado a Tf es una hipótesis atractiva, la mayor parte de la evidencia disponible va contra este escenario y sugiere un rol muy limitado para la transferrina en la absorción directa de hierro.

Numerosos investigadores han reportado la presencia de proteínas lumbales enlazadoras de hierro diferentes de Tf. Una de estas proteínas es la mucina, que enlaza ( $K_d = 1.1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) y solubiliza hierro férrico en un medio ácido (88). La mucina también enlaza zinc, pero con menor afinidad (88). Quelados de hierro con histidina, ascorbato y fructosa, que potencian la absorción de hierro *in vivo*, ceden hierro a la mucina a pH neutro, y puede que representen verdaderos

complejos *in vivo*. Quelados más estables de aniones que inhiben la absorción de hierro *in vivo*, tales como carbonato y oxalato, no parecen ceder hierro a la mucina *in vitro*.

Ha sido también descrita una glucoproteína de 160 kDa en vesículas de la membrana de microvellosidades humanas, la cual pudiera participar en el transporte facilitado de hierro (72, 90). Esta proteína está compuesta por tres monómeros idénticos de 54 kDa (89). Otras proteínas enlazadoras de hierro de 35, 95 y 120 kDa han sido aisladas de células epiteliales intestinales de ratas (90, 91).

#### **4. Transporte y almacenamiento intra-enterocítico**

El transporte del hierro absorbido a través del enterocito puede que envuelva una proteína similar a Tf (92). Un candidato para esta proteína similar a Tf es la mobilferrina, una proteína citosólica aislada en mucosa duodenal de rata y humano que puede enlazar hierro ( $K_d = 9 \sum 10^{-5} \text{ M}$ ) (92). Esta proteína es un homólogo de calreticulina, que también puede enlazar calcio, cobre y zinc (93). Las propiedades de mobilferrina de enlazar múltiples iones metálicos han sido sugeridas como la explicación para las interacciones en la absorción de estos elementos. La mobilferrina precipita conjuntamente con las subunidades a y b de integrina durante su purificación, llevando a Conrad a sugerir que la mobilferrina está involucrada en la captación citosólica de hierro proveniente de la integrina fijada a la membrana (91).

En el modelo conceptual de regulación de la absorción de hierro por retroalimentación, un buen estado nutricional de hierro aumenta la cantidad de hierro retenida por el enterocito. Desde este punto de vista, ha sido propuesto que la ferritina actúa como un “desagüe” para hierro en las células de la mucosa intestinal. El hierro que no es transferido al plasma se almacena en la ferritina de las células de la mucosa y se pierde cuando el enterocito muere y es, consecuentemente, descamado (94, 95). Es poco probable que alguna ferritina de la célula de la mucosa alcance la circulación antes de que el enterocito sea desechado. La menor concentración de mRNA para ferritina en el duodeno de individuos con deficiencia de hierro, y los niveles más altos en sobrecarga de hierro secundaria apoyan el papel de la ferritina de la mucosa como un regulador principal de la absorción de hierro (82). Si la ferritina es el “desagüe” para el hierro, una alteración en la regulación de la expresión del mRNA para ferritina en la mucosa pudiera llevar a deficiencia o sobrecarga de hierro. Consistente con esta hipótesis es el hecho de que las concentraciones de mRNA para ferritina y de ferritina en la célula de la mucosa intestinal, son más bajas en pacientes con hemocromatosis familiar, que en pacientes con sobrecarga secundaria de hierro (80, 82, 96).

#### **5. Transferencia extra-enterocítica**

El hierro absorbido es cedido, e inmediatamente fijado por la Tf, en la superficie basolateral del enterocito. Se ha propuesto que la ceruloplasmina es la proteína responsable de la oxidación del hierro, necesaria para su enlace a Tf en la membrana basolateral (97, 98). La evidencia para la implicación de la ceruloplasmina en este proceso es mayormente circunstancial. La deficiencia de cobre produce acumulación de hierro en la mucosa y el hígado, disminución en el transporte de hierro a tejidos periféricos y anemia (99). La explicación clásica para este tipo de anemia ha sido la falta de actividad ferroxidasa I (ceruloplasmina) en la membrana basolateral de la célula de la mucosa. Esta explicación no es completamente correcta dado los pacientes con enfermedad de Menkes o de Wilson, tienen bajos niveles de ceruloplasmina, pero no desarrollan anemia de deficiencia de hierro (99).

#### **6. Regulación de la absorción de hierro**

##### **a. Factores de la mucosa**

Como se mencionó previamente, la mayor parte de la absorción de hierro ocurre en el duodeno y el yeyuno. En caso de deficiencia de hierro estas áreas también se adaptan para promover la absorción de hierro (49). En dichas áreas, la extensión de la superficie mucosal con capacidad



absortiva funcional, es importante para la absorción de hierro. Consecuentemente, la remoción quirúrgica de cualquier parte del duodeno o yeyuno superior, o la presencia de factores que aumenten el recambio de los enterocitos, disminuyen la absorción de hierro (50). Entre los desórdenes clínicos que afectan la absorción de hierro a este nivel están los síndromes de malabsorción, tales como esteatorrea y esprue tropical (50).

### **b. Factores somáticos**

La regulación de la absorción de hierro involucra factores somáticos que señalan al enterocito de la necesidad de absorber hierro. Es claro, entonces, que el estado nutricional de hierro de un individuo está inversamente relacionado con la cantidad de hierro absorbido (100). Investigaciones recientes han mostrado que la deficiencia de hierro es el inductor somático más potente de la absorción tanto de hierro hemo como de no-hemo. El mecanismo o los mecanismos para esta inducción son mayormente desconocidos. Un posible factor contribuyente es la hemo oxigenasa intestinal, que es activada por deficiencia somática de hierro (76).

La hemoglobina y la ferritina sérica tienen, aparentemente, papeles limitados en señalar al enterocito acerca de la necesidad de absorber hierro (82, 101, 102). Se ha sugerido que ferro-Tf plasmática internalizada posiblemente permita al enterocito monitorear el estado nutricional de hierro corporal y, así, regular la absorción de hierro. La exposición a bajas cantidades de ferro-Tf plasmática señalaría al enterocito para regular positivamente la entrada de hierro al cuerpo. Los receptores de Tf sólo se encuentran en la superficie basolateral de los enterocitos (103, 104). La cantidad de Tf y de mRNA para Tf en el enterocito aumenta durante la deficiencia de hierro y disminuye con sobrecarga secundaria de hierro (82, 103, 105). La hemólisis aguda, que estimula la absorción de hierro, no influye en el número de receptores de transferrina en la membrana basolateral del enterocito (105). Es interesante que los niveles de TfR y de mRNA para TfR en células de la mucosa intestinal son más altos en pacientes con hemocromatosis que en controles apropiadamente pareados (82, 104).

Puesto que la eritropoyesis activa, inducida bien sea por sangramiento (100) o por hemólisis aguda (106), aumenta la absorción de hierro, se ha propuesto que la eritropoyetina es una señal endógena para la absorción de hierro. Existe limitada evidencia para esta hipótesis. De hecho, la aplicación de eritropoyetina humana recombinante a ratas con sobrecarga de hierro no incrementa la absorción intestinal de hierro (107). Más aún, la transfusión de reticulocitos con un gran número de TfR a ratas estimula la absorción de hierro en animales repletos de hierro, independientemente de la producción de eritropoyetina o de una eritropoyesis activa (108).

La hipoxia aumenta la absorción de hierro (109) independientemente del nivel de eritropoyesis (110, 111). Un recambio aumentado de hierro plasmático, que tiene lugar no sólo con eritropoyesis, sino también con desórdenes de eritropoyesis inefectiva como talasemia y anemias hemolíticas y sideroblásticas, está asociado con una mayor absorción de hierro (112). Otros desórdenes clínicos como hemocromatosis, deficiencia congénita de ferroquelatasa, y porfiria cutánea tarda (50), llevan a un aumento en la absorción de hierro por mecanismos todavía por discernir. Finalmente, los procesos inflamatorios pueden disminuir la absorción de hierro (113), probablemente al provocar la producción de citoquinas que tiene un efecto directo sobre la célula de la mucosa.

### **C. Transporte de Hierro**

El hierro libre, además de oxidarse al insoluble estado férrico en un medio abundante en oxígeno, tal como el que se da en condiciones fisiológicas, es una sustancia extremadamente tóxica, capaz de catalizar numerosas reacciones nocivas. Cuantitativamente, la molécula más importante en el transporte de hierro es la transferrina. No sólo es responsable de llevar hierro desde la superficie



basolateral del enterocito a los tejidos periféricos sino, también, de la redistribución de hierro a los diferentes compartimientos corporales, y de proteger al hierro de la filtración glomerular. Otros numerosos sistemas pueden hacer pequeñas pero importantes contribuciones al transporte de hierro a los tejidos, incluyendo hemo-hemopexina, ferritina, lactoferrina, y el todavía por caracterizar pool de hierro de bajo peso molecular.

La transferrina es una cadena protéica única, de 80 kDa, compuesta de dos mitades sitios fijadores de hierro. Cada sitio fija hierro férrico ( $K_d = 10^{-22}$  M) en un complejo ternario de ligandos protéicos, bicarbonato y agua. La transferrina puede también fijar manganeso y aluminio en condiciones fisiológicas (114). Algunos investigadores han sugerido que los dos sitios de la transferrina pudieran ser funcionalmente distintos, puesto que liberan hierro a diferente pH (115). Sin embargo, evidencia reciente sugiere que son fisiológicamente indistintos (116). *In vivo*, la transferrina está, usualmente, entre 25 y 50 por ciento saturada con hierro (117). Así, bajo circunstancias fisiológicas normales, la capacidad del plasma para fijar hierro excede siempre a la concentración de hierro.

La transferrina pertenece a una familia de proteínas que incluye ovotransferrina, lactoferrina, melanotransferrina (antígeno p97), y una proteína recientemente descrita, hemiferrina (118). En ratas y humanos, el sitio primario de síntesis es el hígado; sin embargo, otros sitios, incluyendo cerebro, riñones, testículos y músculo fetal, también sintetizan transferrina. El gen humano para transferrina ha sido localizado en la región 3q21-25 del cromosoma 3. Este gen contiene 17 exones y 16 intrones. La región codificadora contiene 2,3 kb, la cual es alargada a 3,5 kb por elongación de las regiones intrones. La secuencia 5' del gen humano para transferrina contiene elementos que permiten la regulación de la transcripción por metales pesados, glucocorticoides, y por la señal de reacción de fase aguda (119). El gen de la transferrina es también regulado transcripcionalmente por el factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas (120), y ácido retinoico (121). El hierro regula la expresión del gen de transferrina en el hígado (122) pero no en otros tejidos (81). Usando el gen reporter de la enzima cloranfenicol acetiltransferasa, se ha determinado que la síntesis de transferrina es regulada post-transcripcionalmente por hierro (123).

Además de su papel como proteína almacenadora de hierro, la ferritina puede actuar como un agente de distribución de hierro a nivel celular. Las células de Kupffer liberan parte del hierro que ha sido salvado de eritrocitos senescentes en la forma de ferritina H. Esta ferritina es, al final, limpiada por los hepatocitos. Halliday *et al.* han descrito receptores de ferritina en hepatocitos de rata ( $K_d = 1.0 \sum 10^{-8}$  M) (128), cerdo ( $K_d = 2.9 \sum 10^{-9}$  M) (129), y humanos ( $K_d = 6.0 \sum 10^{-8}$  M) (130). Diferentes sitios específicos de enlace para ferritina H han sido también descritos en células Molt-4 ( $K_d = 6.5 \sum 10^{-7}$  M) (131).

#### **D. Almacenamiento y Movilización de Hierro**

La distribución molecular de hierro en el cuerpo humano ha sido descrita en otra parte (132). La concentración de hierro en el cuerpo es aproximadamente de 30 a 40 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, esa concentración varía en función de la edad y el sexo del individuo, y de los órganos y tejidos específicos para el individuo en cuestión. Cerca del 85-90 % del hierro no almacenado se encuentra en la masa eritroidea. La concentración del depósito corporal de hierro varía de 0 a 15 mg/kg de peso corporal, dependiendo del sexo y el estado nutricional de hierro del individuo. La distribución de este hierro almacenado no es uniforme dado que el hígado contiene cerca del 60 % de la ferritina corporal. El 40 % restante se encuentra en tejido muscular y células del sistema reticuloendotelial (117). Normalmente, 95 % del hierro almacenado en tejido hepático se encuentra en hepatocitos como ferritina. La hemosiderina constituye el restante 5 %, y se encuentra predominantemente en remanentes lisosomales de las células de Kupffer. Sin embargo,

en sobrecarga de hierro, la masa de hemosiderina en el hígado se acumula a 10 veces la tasa de acumulación de la ferritina (133).

### 1. Ferritina

La estructura general de la ferritina se mantiene entre eucariotas superiores, y en humanos está compuesta de 24 subunidades polipeptídicas. Existen, al menos, dos formas diferentes de subunidades polipeptídicas, y combinaciones de estas subunidades permiten considerable heterogeneidad en la estructura de la proteína. La isoforma denominada ferritina H es una proteína de 22 kDa compuesta de 182 aminoácidos. La isoforma L es una proteína de 20 kDa que contiene 174 aminoácidos. El tipo de ferritina parece ser específica por tipo de tejido. Por ejemplo, la forma H predomina en corazón, mientras que la forma L predomina en hígado (134). Existen numerosos pseudogenes para ferritina en múltiples cromosomas. Sin embargo, el gen activamente transcrito para la subunidad H está en el cromosoma 11 (135), y el de la forma L en el cromosoma 19 (136, 137). Los genes tienen 3 kb cada uno, con cuatro exones que son procesados en copias de 1 kb. La síntesis de ambas subunidades de ferritina es estimulada por el hierro (138, 139). La subunidad H parece ser regulada únicamente a nivel de traslación (140). La subunidad L es aparentemente regulada a nivel de transcripción (140, 141) y traslación (138). Acoplando estos dos mecanismos se puede conseguir un cambio de 25 a 50 veces en el nivel de mRNA para ferritina (142). Theil ha propuesto que la expresión diferencial del gen de ferritina juega un papel en el mantenimiento del hierro celular, y que la proporción entre las cadenas H y L de ferritina está relacionada con demandas asociadas con el desarrollo de las células (143).

Teóricamente, hasta 4500 átomos de hierro férrico pueden almacenarse en la ferritina (144). Aún cuando una ferritina con 1200 a 1400 moléculas de hierro parece ser la más eficiente en la adquisición o liberación de hierro, la ferritina se encuentra normalmente saturada en un 20 % *in vivo*, (800 de 4500 sitios para hierro ocupados) (145). La estructura y composición del núcleo mineralizado es similar a un polímero de feridrita ( $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \Sigma 9\text{H}_2\text{O}$ ) con una cantidad variable de fosfato (146). La descripción de la formación del núcleo de hierro de la ferritina ha sido recientemente revisada por Crichton y Ward (146), y sólo será discutida en forma limitada aquí. Primero, el hierro ferroso entra a la proteína a través de canales específicos. Luego, el hierro es oxidado bien en diferentes sitios dentro de la proteína o en la superficie del núcleo. La cadena H posee uno o más sitios con actividad ferroxidasa, y el polímero homogéneo de cadena H de ferritina es capaz de auto cargar hierro (147). La cadena L de ferritina carece de dicho sitio, pero el polímero homogéneo de cadenas L de ferritina es, evidentemente, capaz también de algo de auto carga de hierro a pH fisiológico (148). Además, la cadena L es más eficiente que la H en la formación de un núcleo de mineralización. Por lo tanto, se ha sugerido que existe cooperatividad entre las subunidades H y L en el proceso de cargar hierro (149). Alternativamente, algunos investigadores han propuesto un modelo de carga de hierro para la ferritina en el cual la ceruloplasmina es responsable de la oxidación del hierro y posterior incorporación a la ferritina (150).

El hierro es rápidamente liberado de la ferritina por reducción en el núcleo de hierro. Se ha sugerido que el ácido ascórbico o el mononucleótido de flavina reducido son los reductores endógenos en este proceso *in vivo*. En este momento, sin embargo, la identidad de dicho reductor es desconocida. El ácido ascórbico es usado algunas veces en estudios de oxidación de hierro *in vivo* para movilizar hierro de ferritina cargada de hierro. Algunos autores han sugerido que ingestas excesivas de ácido ascórbico pudieran llevar a una mayor movilización de hierro almacenado, lo cual podría promover daño oxidativo a tejidos (151). Existe muy poca evidencia *in vivo* para sugerir que esto ocurre en individuos con estado normal de hierro o con capacidades normales de manejar hierro. Sin embargo, en individuos talasémicos con carga de hierro, que son tratados con deferoxamina, ácido ascórbico suplementario puede ser tóxico (152).

La tasa de liberación de hierro de ferritina está influenciada por numerosos factores. Por ejemplo,

los últimos átomos de hierro en entrar al núcleo mineralizado de ferritina son liberados más fácilmente que los que fueron cargados primero (153). La cadena H de ferritina también libera hierro más fácilmente que la cadena L (149). Además, el grupo hemo también es capaz de enlazar ferritina (154), lo cual aumenta la tasa de liberación de hierro (155).

Se ha propuesto que la ceruloplasmina es necesaria para la oxidación del hierro derivado de ferritina y para su posterior adhesión a transferrina. Ratas con deficiencia de cobre acumulan hierro hepático en forma de ferritina (156). La perfusión de estos animales con sangre que contiene ceruloplasmina produce una transferencia inmediata del hierro fijado en la ferritina a la transferrina (157).

## 2. Hemosiderina

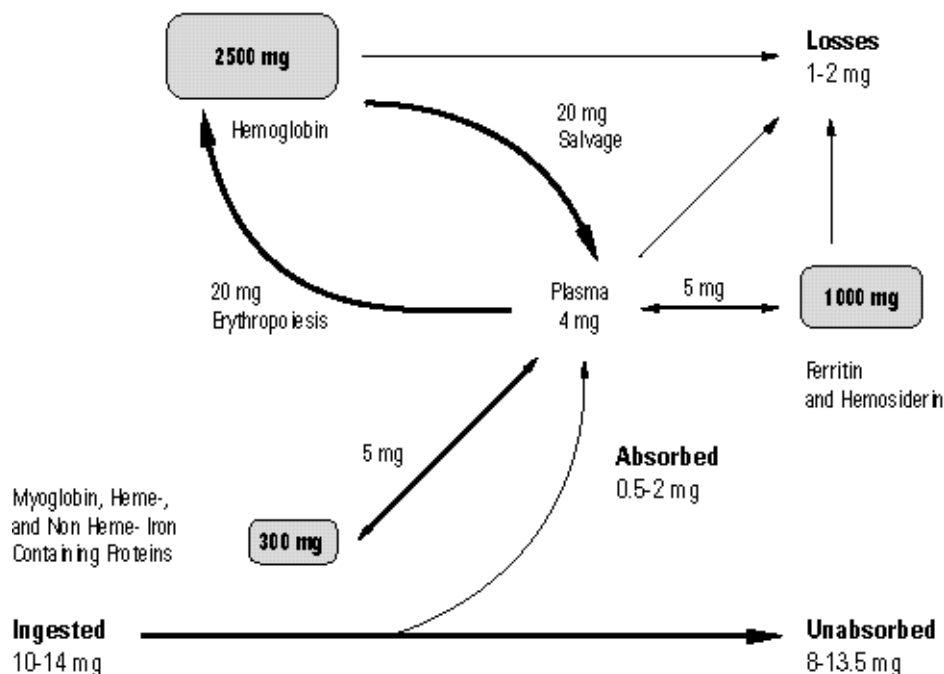
Cuando el contenido promedio de hierro en la ferritina se aproxima a los 4000 átomos por molécula en los tejidos que almacenan hierro, la ferritina es degradada por proteasas lisosomales para formar hemosiderina, una proteína almacenadora de hierro que es insoluble (158). Mediante este proceso, la cubierta proteica de la ferritina es parcialmente degradada de forma tal que tanto como el 40 % de la masa de la hemosiderina está formada por hierro. La descripción del tipo de hierro que está almacenado como hemosiderina depende del origen y las condiciones en que fue obtenida la hemosiderina, e incluyen óxido férrico amorfo, ferridrita, y gotita (146). Estas formas de hierro son menos reactivas químicamente cuando se les compara a las que se encuentran en la ferritina, y puede que estén menos disponibles para su movilización.

## E. Recambio y Redistribución de Hierro

**FIGURA 2**

### Distribución de Hierro e Intercambio entre los Diferentes Pools

(Modificado de (159))



La absorción y la pérdida de hierro están balanceadas en individuos con estado normal de hierro. Sin embargo, alteraciones en este balance ocurren comúnmente durante la menstruación, el embarazo, y los sangramientos gastrointestinales. Para poder cubrir las necesidades de los tejidos, el hierro tiene que ser movilizado desde su almacenamiento o ser reciclado. El recambio de hierro es una forma significativa de reciclar hierro en el cuerpo. Por ejemplo, en un individuo de 70 kg con estado de hierro normal, cerca de 35 mg de hierro por día son intercambiados en el plasma (159) (Figura 2). El recambio de hierro está mediado principalmente por la destrucción de eritrocitos senescentes por parte del sistema reticuloendotelial (159). Los eritrocitos, que contienen cerca del 80% del hierro funcional corporal, tienen una vida media de 120 días en humanos. Al final de su vida funcional, son reconocidos como senescentes por los cambios en la estructura de su membrana y son catabolizados en sitios extravasculares por las células Kupffer y por macrófagos del bazo. Luego de la fagocitosis, las cadenas de globina de la molécula de hemoglobina resultan desnaturalizadas, liberando el grupo hemo. El hemo libre intracelular es finalmente degradado por la hemo oxigenasa, liberando hierro. Cerca del 85 % del hierro proveniente de la degradación de hemoglobina es re-liberado al cuerpo en la forma de hierro unido a transferrina o ferritina. Un 0,66 % del contenido total de hierro es reciclado cada día de esta manera. (159). La degradación de mioglobina y de enzimas contenedoras de hierro aportan contribuciones más pequeñas al recambio de hierro en plasma.

#### **F. Pérdidas de Hierro**

La baja solubilidad del hierro impide que la excreción sea un mecanismo importante en el mantenimiento de la homeostasis de hierro. Así, en contraste con la mayoría de los minerales traza, cuya homeostasis es mantenida por medio de la excreción, el mecanismo primario para mantener la homeostasis del hierro corporal total es la regulación de la cantidad de hierro absorbida, de manera tal que se aproxime a las pérdidas. Las pérdidas de hierro varían considerablemente con el sexo del individuo. En varones, las pérdidas totales de hierro corporal han sido calculadas en 1 mg/día. En mujeres premenopáusicas, estas pérdidas son un poco más altas. La ruta predominante de pérdida es a través del tracto gastrointestinal, y llega a 0,6 mg/día en varones adultos (160). Las pérdidas fecales de hierro provienen de los enterocitos que han sido mudados, de eritrocitos extravasados, y de productos biliares de la degradación del hemo que son pobremente absorbidos. Las pérdidas urogenitales e integumentales en varones adultos han sido estimadas en >0,1 mg/día y 0,3 mg/día respectivamente (160). La pérdida menstrual de hierro, estimada a partir de una pérdida promedio de sangre de 33 mL/mes, equivale a 1,5 mg/día, pero puede ser tan alta como 2,1 mg/día (161). Los anticonceptivos orales reducen esta pérdida (161, 162), y los dispositivos intrauterinos la aumentan (161, 163, 164). El embarazo está asociado con pérdidas de aproximadamente 1 g, conformadas por 230 mg de pérdidas basales de hierro, un incremento en la masa de células rojas equivalente a 450 mg de hierro, 270-300 mg de hierro para cubrir las necesidades fetales, y 50-90 mg de contenido de hierro en la placenta, decidua y líquido amniótico.

Numerosas condiciones clínicas y patológicas van acompañadas por cantidades variables de pérdida de sangre. Estas incluyen hemorragia, infestaciones por lombrices intestinales, ulceraciones pépticas, gástricas o anastomóticas, colitis ulcerativa, neoplasia colónica, alimentación de infantes con leche de vaca, la administración de aspirina, drogas anti-inflamatorias no esteroideas, o corticosteroides, y telangiectasia hemorrágica hereditaria (165-170). Además de estos estados, una cantidad significativa de hierro puede perderse con la donación de sangre (210-240 mg/unidad) (171).

### **III. METABOLISMO INTRACELULAR DEL HIERRO**

### A. Adquisición de Hierro vía el Receptor de Transferrina

Dado que la mayor parte de la adquisición de hierro tiene lugar por medio de la toma de transferrina, nos concentraremos en el papel del receptor de transferrina en mantener la homeostasis del hierro intracelular. El receptor de transferrina es una glucoproteína de 180 kDa compuesta por dos subunidades idénticas de 95 kDa unidas por dos puentes disulfuro (Cys 89 y Cys 98) (172). El gen para el receptor de transferrina ha sido localizado en el cromosoma 3, región q26.2-ter (173, 174). La región promotora de este gen contiene numerosos elementos que responden a metales, y parece ser regulado transcripcionalmente (disminuye dos a tres veces) (175) y traslacionalmente por hierro (176). La transcripción del gen es también regulada negativamente por el ácido retinoico (177) y, en una forma variable, por la 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. Cada subunidad del TfR está compuesta por 760 aminoácidos (178). Secuencias específicas en el dominio intracelular, compuestas por Tyr-Thr-Arg-Phe (YTRF) parecen ser necesarias para la agregación en vesículas cubiertas de clatrina (179). La serina 24 en el dominio citoplasmático del TfR es fosforilada por la protein quinasa C (180). Las consecuencias funcionales de esta fosforilación son desconocidas, pero no es necesaria para la internalización (181). La región de transmembrana del TfR consiste de un dominio hidrofóbico simple (24-28 aminoácidos) sobre la posición 65. El segmento de transmembrana del TfR humano funciona como un péptido de señal, y es necesario para la traslocación a la superficie de la célula (181). Este dominio hidrofóbico está también acilado en la posición Cys-62 y posiblemente en la Cys-67 (172). Esta acilación no parece ser necesaria para el transporte a la superficie celular. El receptor está glucosilado en las posiciones Asn-251, Asn-371 y Asn-727 (178). La glucosilación facilita el enlace Tf-TfR por medio de sus efectos sobre las estructuras terciaria y cuaternaria del receptor. Cada subunidad del receptor enlaza una molécula de transferrina con alta afinidad (183). La afinidad es la más alta para Tf diférrica ( $K_d = 1.1 \sum 10^{-8} \text{ M}$ ) y la más baja para apo-Tf ( $K_d = 4.6 \sum 10^{-6} \text{ M}$ ) (184). Puesto que la concentración en plasma es 30-40  $\sum 10^{-6} \text{ M}$ , los receptores de transferrina de la superficie celular están usualmente saturados con Tf. Por lo tanto, la regulación de la toma de hierro por la célula es regulada mediante la alteración del número de receptores de transferrina presentes en la superficie de la célula. En cualquier momento dado, 1/3 de la masa celular de TfR se encuentra en la superficie de la célula. Esta cifra puede ser aumentada bien sea por translocación inmediata de receptores citoplasmáticos a la superficie o por síntesis *de novo*. El número de receptores en la superficie de la célula está en función del estado intracelular de hierro, el estado proliferativo de la célula, y necesidades metabólicas tales como la producción de hemoglobina y mioglobina. Consecuentemente, los eritroblastos y reticulocitos tienen las cifras más altas de receptores de Tf por célula (1  $\sum 10^5$  y 8  $\sum 10^5$  respectivamente) puesto que sus requerimientos de hierro son muy altos. Cuando estas células maduran a eritrocitos pierden TfR en funcionamiento en su superficie celular (185).

La ferro-Tf entra en la célula por endocitosis mediada por TfR. Algunos investigadores han demostrado que la internalización del receptor de transferrina puede ocurrir con apo-Tf adherida (186), aunque otros han mostrado que sólo ferro-Tf es internalizada (187). Luego de la internalización, el compartimiento endosomal que contiene el complejo Tf-TfR descarta su capa de clatrina. Una bomba de protones endosomal (H<sup>+</sup>-ATPasa) baja el pH en el endosoma a alrededor de 5-6. Este medio ácido baja la afinidad de Tf por hierro. El enlace de cloro a un sitio fijador de aniones de la transferrina unida al receptor facilita la remoción de hierro de la transferrina (188). Adicionalmente, parte del TfR participa también en este proceso (189). Algunos investigadores han descrito una enzima endosomal que usa NADH para reducir el hierro férrico proveniente de la transferrina al estado ferroso (190, 191). Otros han sugerido que el ascorbato pudiera asistir no enzimáticamente en este proceso (192).

Luego que el hierro es removido de la Tf, la porción del endosoma que contiene el hierro se separa del compartimiento que contiene el complejo Tf-TfR. El hierro en el compartimiento endosomal es transportado al citosol a través de la membrana, donde entra un pool de quelados de hierro de

bajo peso molecular (193), o es adherido a una proteína intracelular fijadora de hierro. Evidencia reciente sugiere que la bomba de protones endosomal ( $H^+$ -ATPasa) pudiera participar en el transporte de hierro del endosoma al citosol (194). Este hierro es luego dirigido a uno de tres rutas: proteínas reguladoras de hierro, proteínas que utilizan hierro o almacenamiento.

La porción endosomal que contiene el complejo apo-Tf-TfR viaja hacia el aparato de Golgi donde es empacado, junto con receptores recién sintetizados, y es traslocado a la superficie celular. La afinidad del TfR por apo-Tf a pH 7,4 es menor que a pH 5,5. Consecuentemente, la apotransferrina es liberada cuando el complejo regresa a la superficie de la célula. El ciclo completo del complejo Tf-TfR tiene lugar en cerca de 10 minutos, y puede ocurrir repetidamente hasta 100 veces antes de que la transferrina o su receptor sean degradados. En reticulocitos de ovejas y ratas el receptor puede ser activamente descargado de la superficie celular (195, 196). En plasma humano se encuentra una forma truncada del TfR, al que le faltan las regiones citoplasmática y transmembrana, unido a transferrina (197, 198). No se sabe si el fragmento humano de TfR proviene de una fragmentación alterna del gen del TfR o una división post-traslacional. El fragmento de TfR que circula en plasma puede ser detectado mediante ELISA, y es la base de un nuevo método para determinar el estado de hierro de un individuo.

## **B. Compuestos Intracelulares de Bajo Peso Molecular**

Numerosos investigadores han reportado la presencia de un pool intracelular de compuestos de bajo peso molecular que contienen hierro. La naturaleza de este pool es mayormente especulativa y las sugerencias acerca de su composición varían desde quelados de citrato, nucleótidos, pirofosfato, aminoácidos y/o proteínas a complejos de hierro (199-201). La concentración intracelular de este pool es constante a lo largo de las condiciones que van desde deficiencia a sobrecarga de hierro (200).

## **C. Homeostasis Intracelular de Hierro**

### **1. Elementos que responden al hierro**

La homeostasis intracelular de hierro requiere la regulación coordinada de la síntesis y la acción de las proteínas involucradas en la adquisición, utilización y almacenamiento de hierro. Cuando la disponibilidad de hierro intracelular es limitada, la célula necesita aumentar su adquisición de hierro bien sea a través de la movilización del hierro almacenado o de la adquisición de hierro plasmático. La célula necesita también priorizar su utilización de hierro, de forma tal, que las proteínas contenedoras de hierro que participan en el mantenimiento de la vida reciban hierro en forma preferencial. La mayor parte de este proceso en animales es regulado por hierro a nivel genético (123, 175, 202-205). Además de su papel en la pobremente definida regulación transcripcional de Tf, TfR y ferritina, el hierro participa directamente en su propia homeostasis mediante su enlace a elemento(s) que actúan en forma trans, conocidos como proteínas fijadoras de elementos que responden a hierro (IRE-BP(s)). Durante la deficiencia intracelular de hierro, un IRE-BP se une a elementos que responden a, o regulan, hierro (IRE(s)), que actúan en forma cis, localizados en la región 3' ó 5' que no ha sufrido traslación de algunos mRNA. Estos IREs son una familia de estructuras "stem loop" (206) que están altamente conservadas entre especies (207). Sus estructuras secundaria y terciaria son importantes para el enlace de alta afinidad de IRE-BP. Cinco IREs han sido identificados en la región 3', que no ha sufrido traslación, del mRNA para TfR (176, 208-210). Un único IRE ha sido localizado en la región 5', que no ha sufrido traslación, de los mRNA para ferritina, d-aminolevulinato sintetasa del eritroide (e- $\delta$ -ALAS), y la isoforma mitocondrial de aconitasa (m-aconitasa) (211), el cual reprime la traslación de esos genes cuando se le une una IRE-BP (212-214). Otros mRNA en los que ha sido localizado un IRE incluyen la proteína precursora de amiloide (215, 216). En contraste con la e- $\delta$ -ALAS, que contiene un IRE funcional, el examen del mRNA para la d-aminolevulinato sintetasa (h- $\delta$ -ALAS) no reveló IRE alguno (202). Finalmente,



aunque la síntesis de transferrina pudiera estar regulada por hierro a nivel de traslación (123), ningún IRE ha sido identificado, hasta la fecha, en el mRNA para transferrina. Así, el control traslacional de las proteínas que contienen hierro por medio del sistema IRE-IRE-BP está ampliamente distribuido en animales, pero quizás no sea universal.

## **2. Proteína(s) fijadora(s) de los elementos que responden a hierro**

La(s) proteína(s) fijadora(s) de los elementos que responden a hierro, también conocidas como proteína represora de ferritina (217), factor regulador de hierro (218) o P-90 (219), muestra una amplia distribución tisular (220). El gen para una IRE-BP ha sido localizado en el cromosoma 9 (223), y ha sido clonado para numerosas especies (224). Esta IRE-BP tiene una masa molecular de 98 kDa, muestra un 95% de homología entre cuatro diferentes especies, y tiene considerable semejanza con la m-aconitasa (30%) y la isopropilmalato isomerasa (225). Esta IRE-BP ha sido putativamente identificado como la forma citosólica de la aconitasa (c-aconitasa) (226). La c-aconitasa repleta de hierro es una enzima que convierte citrato a isocitrato. La regulación de la traslación del mRNA por esta IRE-BP no involucra cambios en el nivel de la IRE-BP (225). El desmontaje de su grupo Fe-S (4Fe-4S) a (3Fe-4S) da lugar a la pérdida de la actividad de la aconitasa y promueve un enlace de alta afinidad con el mRNA (226-228). Sin embargo, la reducción simple y la remoción del hierro fijado en el cuarto sitio de coordinación de la c-aconitasa es insuficiente para producir las propiedades de enlace de alta afinidad al mRNA que muestra la IRE-BP nativa. Parece ser que óxido nítrico producido endógenamente sirve para promover el desmontaje del grupo Fe-S de la IRE-BP, y potenciar el mencionado enlace de alta afinidad (229, 230). La IRE-BP es fosforilada por la protein quinasa C que también potencia el enlace de alta afinidad entre IRE-BP y mRNA (231). Tan atractiva como pueda parecer esta hipótesis del cambio 4Fe/3Fe en relación a la señalización del enlace de la IRE-BP al mRNA, otros mecanismos son también posibles, haciendo necesarios más estudios de la región de fijación del IRE con la IRE-BP.

Una segunda IRE-BP que ha sido recientemente identificada, difiere en tamaño (105 kDa) y distribución tisular (cerebro e intestino principalmente) con la IRE-BP mencionada anteriormente (232). La identificación de la localización de los IRE y sus proteínas fijadoras en tejidos y organelos ayudará a clarificar el sistema regulatorio intra y entre órganos y sistemas.

## **IV. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FUNCIONES BIOQUÍMICAS DEL HIERRO**

### **A. Introducción**

El hierro es un elemento de transición del bloque *d*, que puede existir en estados de oxidación cuyo rango va de -2 a +6. En sistemas biológicos, estos estados de oxidación están principalmente limitados a los estados ferroso (+2), férrico (+3), y ferrilo (+4). La interconversión de los estados de oxidación es, no sólo un mecanismo mediante el cual el hierro participa en la transferencia de electrones, sino también un mecanismo mediante el cual el hierro puede enlazar ligandos reversiblemente. El hierro puede enlazar varios ligandos gracias a sus desocupados orbitales *d*. Los ligandos biológicos preferidos por el hierro son los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. El estado del orbital electrónico y del potencial redox biológico del hierro (de +1000 mv para algunas proteínas hemo a -550 mv para algunas ferredoxinas bacterianas) pueden cambiar de acuerdo al ligando al que se encuentre enlazado. Explotando estas características, la naturaleza puede ajustar con precisión la reactividad química del hierro. Por ello, el hierro es particularmente apto para participar en un gran número de reacciones químicas de gran utilidad (233, 234). Es importante recordar que la actividad de muchas de esas enzimas disminuye durante la deficiencia tisular de hierro. Sin embargo, sólo raramente han sido establecidas las conexiones entre los eventos bioquímicos y las manifestaciones clínicas.

Cuatro clases principales de proteínas que contienen hierro llevan a cabo estas reacciones en los

sistemas de los mamíferos: proteínas que contienen hierro (hemoglobina y mioglobina), enzimas que contienen hierro-azufre, proteínas hemo, y enzimas que contienen hierro (enzimas que no contienen ni Fe-S ni hemo). En el grupo de las enzimas que contienen Fe-S, el hierro puede estar unido al azufre en cuatro combinaciones posibles (FeS, 2Fe-2S, 4Fe-4S, 3Fe-4S). Sin embargo, sólo tres de éstas ocurren en humanos. En las hemoproteínas, el hierro está unido a distintas formas de hemo, que difieren no sólo en la composición de sus cadenas laterales sino también sus formas de enlace a las proteínas. En humanos la forma predominante de hemo es la protoporfirina IX (PP-IX).

### **B. Transporte y Almacenamiento del Oxígeno**

El movimiento del oxígeno desde el medio hasta las oxidasas terminales es una de las funciones claves de hierro, en la cual, el dióxigeno es enlazado al anillo de porfirina de las moléculas que contienen hierro, bien sea como parte del grupo prostético de la hemoglobina en los eritrocitos, o del facilitador de la difusión del oxígeno en los tejidos, la mioglobina. La hemoglobina es una proteína tetramérica con dos pares de subunidades idénticas (2a, 2b, PM 64Kd), con 141 ó 142 aminoácidos en la cadena a y 146 en la cadena b. Cada subunidad posee un grupo prostético, Fe-PP-IX, cuyo hierro ferroso enlaza dióxigeno en forma reversible. Las cuatro subunidades no están unidas covalentemente, pero reaccionan cooperativamente con el dióxigeno con modulación específica del pH, la  $p\text{CO}_2$ , los fosfatos orgánicos, y la temperatura. Estos moduladores de la afinidad de la hemoglobina por el hierro determinan la eficiencia del transporte de oxígeno desde la interfase de los capilares de los alveolos en los pulmones, hasta la interfase eritrocito-capilar-tejido en los tejidos periféricos. El efecto alostérico de disminuir el pH, el bien conocido efecto Bohr, disminuye la afinidad de enlace del hierro hemo con el dióxigeno, vía protonación de la His-146 en las cadenas beta y de la Val-1 en las cadenas alfa, en la presencia de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{CO}_2$ . El  $\text{CO}_2$  forma una base de Schiff con los aminoácidos terminales de cada cadena y disminuye la afinidad del dióxigeno. Esto favorece la cesión del oxígeno a los tejidos donde el pH es más bajo y la  $p\text{CO}_2$  más alta que en la sangre arterial. El 2,3-difosfoglicerato es el producto de una ruta lateral en el eritrocito, y se une a una región específica de la cadena beta para disminuir la afinidad del enlace Hb- $\text{O}_2$ . Este desvío de la curva de disociación hacia la izquierda es evidente en situaciones de mayor necesidad de entrega de oxígeno, como en anemia, donde el contenido sanguíneo de hemoglobina está significativamente reducido y un mayor gasto cardíaco es sólo parcialmente compensatorio.

La mioglobina es una hemoproteína citoplasmática de cadena simple de un peso molecular de 17Kd, que aumenta la tasa de difusión del dióxigeno desde los eritrocitos en los capilares al citoplasma y las mitocondrias de las células. La concentración de mioglobina en músculo está drásticamente reducida en deficiencia de hierro, limitando así la tasa de difusión del oxígeno desde los eritrocitos a las mitocondrias (235).

### **C. Transporte de Electrones**

Los citocromos contienen hemo como sitio activo, con el anillo Fe-porfirina actuando para reducir el hierro ferroso a férrico con la aceptación de electrones. Las proteínas que contienen hierro-azufre también actúan como transportadoras de electrones vía la acción del hierro enlazado a 2 ó 4 átomos de azufre y la cisteína de las cadenas laterales. Las 40 diferentes proteínas que constituyen la cadena respiratoria contienen 6 diferentes hemoproteínas, 6 centros Fe-S, 2 centros de Cu, y también ubiquinona para conectar el NADH al oxígeno. Varios cientos de actividades enzimáticas han sido asociadas con la familia de enzimas del citocromo P450. Algunas poseen limitada especificidad de sustrato, pero la mayoría exhibe amplia especificidad de sustrato, por lo que se les ha denominado oxidasas de función mixta. Al menos 39 genes para el sistema P450 han sido identificadas en ratas y 28 en humanos, y es muy posible que se identifiquen aún más. (236). El sistema enzimático microsomal P450 participa en la biosíntesis de hormonas esteroideas tales como pregnenolona, corticosterona, aldosterona, y 1,25-OH vitamina D<sub>3</sub>. Dicho sistema



enzimático participa también en el metabolismo de xenobióticos, tales como drogas e hidrocarburos aromáticos. Una enzima perteneciente a este sistema es la colesterol 7 $\alpha$ -monooxigenasa, la enzima limitante en la síntesis de ácidos biliares. La formación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), tromboxano (TBX<sub>2</sub>) y leucotrienos (LT) son funciones de este sistema enzimático. Con la excepción de la glutatión peroxidasa, todas las peroxidases conocidas de mamíferos contienen hierro. La catalasa degrada el peróxido de hidrógeno que es formado como un producto lateral de algunas reacciones de oxidación. La mieloperoxidasa genera el anión hipoclorito, que es un importante compuesto citotóxico producido por los neutrófilos. La tiroperoxidasa es responsable, no sólo de la organización del iodo, sino también de la conjugación de los residuos de tirosina iodados en la tiroglobulina. La sintetasa del óxido nítrico (NO), una molécula efectora de potente actividad biológica, es una proteína con características de citocromo P450 que aparece en al menos cuatro isoformas. Al menos dos de éstas, las NO sintetasa I y II, contienen hierro en la forma de protoporfirina IX (237, 238). Ellas pudieran también contener un hierro no-hemo catalíticamente activo (239).

## **V. FUNCIONES FISIOLÓGICAS DEL HIERRO Y SIGNOS DE DEFICIENCIA DE HIERRO**

Las manifestaciones físicas de deficiencia franca de hierro son glositis, estomatitis angular, coiloniquia (uñas en cuchara), esclerótica azul, síndrome de Plummer-Wilson y anemia. Las alteraciones del comportamiento como la pica, que está caracterizada por el consumo anormal de sustancias no alimenticias tales como tierra (geofagia) y hielo (pagofagia), aparecen frecuentemente en la deficiencia de hierro. Las manifestaciones fisiológicas de la deficiencia de hierro han sido notadas también en la función inmune, el desempeño cognitivo, el funcionamiento termorregulatorio, el metabolismo energético y el desempeño en el trabajo y el ejercicio (235, 240). Varias de estas manifestaciones de deficiencia de hierro son eventos no exclusivos mutuamente, y no ocurren independientemente unas de otras. Más aún, varias de estas manifestaciones tienen lugar sólo durante ciertas etapas de la deficiencia de hierro.

La progresión de la deficiencia de hierro ocurre en dos etapas relacionadas con la depleción de las reservas de hierro previa a la depleción del hierro funcional: 1) Depleción de las reservas de hierro en la médula ósea, el bazo y el hígado. 2) Eritropoyesis disminuida debido al balance negativo, llevando a anemia y a una disminución de la actividad de las enzimas dependientes de hierro. Clínicamente, la deficiencia de hierro es frecuentemente diagnosticada en virtud de la anemia secundaria a la prolongada eritropoyesis disminuida. La depleción del pool de reserva de hierro generalmente no influye el funcionamiento fisiológico normal, con contadas excepciones (241, 242). En los estudios en que dichas alteraciones fueron detectadas, se encontraron correlaciones entre asimetría en el electroencefalograma (una anomalía del SNC) y niveles de ferritina plasmática dentro del rango adecuado. Sin embargo, casi todas las consecuencias funcionales están más estrechamente relacionadas con anemia más que con deficiencia de hierro en tejidos. Buenos ejemplos de esto son la disminución en el contenido muscular de mioglobina, de la actividad de la citocromo oxidasa y del transporte de electrones.

Varias de las consecuencias más conocidas de la deficiencia que ocurre luego de la depleción de las reservas de hierro, son: la disminución en los siguientes parámetros: la concentración de hemoglobina, la concentración corpuscular media de hemoglobina, el tamaño y el volumen de las células rojas nuevas, la concentración de mioglobina, y las cantidades de ambos, los citocromos que contienen Fe-S y los que contienen hemo. La difusión de dióxigeno de la Hb al tejido está limitada en esta situación, debido a la presencia de menos eritrocitos circulando empaquetados juntos en los capilares, una difusión de membrana aumentada y una concentración disminuida de mioglobina tisular. La heterogeneidad de la distribución de mitocondrias alrededor y junto a las paredes

capilares es bien conocida, pero no ha sido bien estudiada en individuos deficientes en hierro o en un modelo animal. La entrega de oxígeno a los tejidos por parte de las células rojas está bajo una compleja regulación, tanto a nivel sistémico como a nivel local. El lector debe considerar que la meta final de esta regulación es igualar la entrega de oxígeno con las necesidades de los tejidos. En anemia severa, el transporte de oxígeno es, claramente, limitante para la función oxidativa en toda circunstancia excepto en condiciones de reposo (235), a pesar de una desviación significativa de la curva de disociación Hb-O<sub>2</sub> hacia la derecha (menor afinidad), y del aumento en el gasto cardíaco en un intento de aumentar TaO<sub>2</sub>. La extracción tisular de oxígeno está aumentada debido a esta compensación, y los valores venosos de PO<sub>2</sub> son significativamente menores en individuos anémicos. Mientras que la compensación de la afinidad Hb-O<sub>2</sub> es razonable a nivel del mar, una compensación diametralmente opuesta tiene lugar en individuos anémicos a elevada altitud (4000 m). La curva de disociación de Hb-O<sub>2</sub> está desviada hacia la izquierda en esas condiciones hipóxicas e hipobáricas, para aumentar la carga pulmonar de O<sub>2</sub> a expensas de la entrega a los tejidos (243). La muy significativa disminución en mioglobina, y otras proteínas que contienen hierro, en músculo esquelético en la anemia por deficiencia de hierro, contribuye en forma significativa a la disminución en la capacidad aeróbica del músculo (235). Un estudio reciente, usó resonancia magnética nuclear con <sup>31</sup>P para evaluar el estado funcional de la bioenergética en músculo gastrocnemio proveniente de ratas deficientes en hierro y repletas, (244) en condiciones de reposo y luego de 10 segundos de contracción a 2Hz. Los animales deficientes en hierro mostraron un claro aumento en la degradación de fosfocreatina y una disminución en el pH, cuando se los comparó con los controles, a la vez que una recuperación más lenta de las concentraciones de fosfocreatina y Pi después del ejercicio. Luego de la repleción por 2-7 días con hierro dextran no hubo una mejora substancial en estos indicadores de la energética mitocondrial en músculo. Estos autores concluyen que “factores tisulares”, tales como una disminuída actividad enzimática mitocondrial, un menor número de mitocondrias, y una morfología alterada de la mitocondria, pudieran ser responsables por dichas observaciones. No es raro que la relación P:O sea normal en deficiencia de hierro a pesar de la alteración tan significativa en la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria que contienen hierro.

Se ha descrito una curva más típica de restauración para la enzimas que contienen hierro y para las enzimas oxidativas durante experimentos de repleción de hierro (245). Las enzimas piruvato y malato oxidasa disminuyeron a un 35% de lo normal en músculo deficiente en hierro, y mejoraron a un 85% de lo normal a los 10 días de tratamiento. La 2-oxoglutarato oxidasa había disminuído a 47% de lo normal y mejoró a 90%; en contraste, la succinato oxidasa bajó a 10% de lo normal en deficiencia de hierro y mejoró a sólo el 42% de lo normal después de 10 días. Las enzimas citoplasmáticas hexoquinasa y lactato deshidrogenasa no resultaron afectadas por el estado de hierro. La disminución de 50-90% en los citocromos mitocondriales, tanto en las enzimas contenedoras de Fe-S como en las contenedoras de grupo hemo, es consistente con numerosas observaciones durante las dos últimas décadas (235). Lo que parece determinar el alcance de la disminución en la actividad asociada con la deprivación de hierro, es la tasa de recambio para esa proteína contenedora de hierro en particular durante el tiempo de la deprivación celular de hierro.

La última etapa de la deficiencia de hierro coincide con el agotamiento de las reservas y la insuficiencia de hierro para cubrir los requerimientos diarios. Este nivel de eritropoyesis deficiente en hierro lleva a un compromiso significativo de la función celular en numerosos órganos (235). La tasa a la que organelos celulares y tejidos individuales desarrollan una “verdadera” deficiencia de hierro dentro de esos tejidos, depende de la tasa de recambio de las proteínas que contienen hierro, la tasa de crecimiento celular, y los mecanismos intracelulares para reciclar hierro (235).

Cierto número de consecuencias funcionales de la deficiencia de hierro han sido descriptas en la literatura científica y médica, y no serán cubiertas aquí. Al lector se le recomiendan algunas

revisiones recientes (235, 240).

## VI. EVALUACION DEL ESTADO DE HIERRO

El estado nutricional del hierro puede variar desde sobrecarga a anemia por deficiencia de hierro. Históricamente, diferentes métodos han sido usados para evaluar el estado de hierro de un individuo, incluyendo ingesta dietética, hematocrito, hemoglobina, hemoglobina celular media, volúmen celular medio, índice eritrocítico medio, protoporfirina eritrocítica media, coloración de hierro en médula ósea, hierro sérico, capacidad fijadora total de hierro, transferrina sérica, saturación de transferrina, ferritina sérica y TfR sérico. Estos métodos varían considerablemente en su sensibilidad y selectividad. Las pruebas de diagnóstico más comúnmente aceptadas y sus valores asociados están resumidos en el Cuadro 1 (246, 247).

### A. Hemoglobina/Hematocrito

Varias revisiones del metabolismo de hierro en la última década (235, 248, 249) han notado que el

#### CUADRO 1

#### CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

(Adaptado de (246, 247))

Parámetros	Sobrecarga de hierro	Normal	Depleción de hierro	Eritropoyesis deficiente en hierro Anemia	por deficiencia de hierro
Morfología del eritrocito	Normal	Normal	Normal	Normal	Microcítica/ Hipocrómica
Hemoglobina (g $\Sigma$ L <sup>-1</sup> )					<120 (mujeres) <135 (hombres)
Hematocrito					<0,35 (mujeres) <0,40 (hombres)
Hierro plasmático (mg $\Sigma$ dL <sup>-1</sup> )	>175	115 $\pm$ 50	115	<60	<40
Protoporfirina eritrocítica (mg $\Sigma$ dL <sup>-1</sup> )	30	30	30	100	200
Hierro medular	4+	2-3+	0-1+	0	0
Sideroblastos (%)	40-60	40-60	40-60	<10	<10
Capacidad total de fijar hierro (TIBC) (mg $\Sigma$ dL <sup>-1</sup> )	<300	300 $\pm$ 30	360	390	410
Saturación de transferrina (%)	>60	35 $\pm$ 15	30	<15	<15
Ferritina plasmática (mg $\Sigma$ dL <sup>-1</sup> )	>300	100 $\pm$ 60	20	10	<10
Cantidad relativa de TfR		1	1,5	3	3-4
TfR (mg $\Sigma$ dL <sup>-1</sup> )		5,36 $\pm$ 0,82			13,9 $\pm$ 4,6

término deficiencia significa diferentes cosas para diferentes personas. Puesto que las secuelas son más frecuentemente identificadas sólo cerca de las etapas finales de la deficiencia de hierro, cuando las reservas de hierro corporal han sido agotadas, para los clínicos, la prevalencia de deficiencia de hierro es lo mismo que la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro. Quizás lo fácil de la evaluación por medio de la medición de la concentración de hemoglobina sea el factor determinante (248), o quizás, el asumir que la deficiencia de hierro produce sus efectos dañinos sólo si la anemia está presente (249), pueda explicar el gran uso de este indicador. La utilización de hemoglobina y hematocrito como índices del estado de hierro debe ser hecha en forma cuidadosa, ya que da lugar a un número significativo de falsos positivos (250). Aunque se ha determinado que un simple duplicado predice con precisión el estado de hierro, variaciones significativas debido a la edad, sexo y raza deben ser tomadas en cuenta para la evaluación clínica del estado de hierro de individuos o poblaciones. La concentración de hemoglobina resulta afectada también en policitemia, deshidratación, fumadores, inflamación crónica, infección crónica, hemorragia, malnutrición proteico-energética, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, deficiencia de ácido fólico, hemoglobinopatías, y embarazo (340). Así, además de la determinación de los niveles de hemoglobina, es necesaria información importante acerca del estado nutricional y de salud del individuo si uno va a usar la hemoglobina para evaluar el estado de hierro.

### **B. Ferritina**

Un balance negativo de hierro de larga data eventualmente lleva a el agotamiento del pool de reserva de hierro, y las concentraciones plasmáticas de ferritina caen dramáticamente. Hasta la fecha, el instrumento más realista para evaluar en un ambiente no clínico las dimensiones del pool de reserva es la medición de la concentración plasmática o sérica de ferritina. La concentración de ferritina en suero refleja el tamaño del compartimiento de reserva si el sujeto no está, al mismo tiempo, en un estado inflamatorio (252). En el rango de 20 a 300 mg/L, cada mg/L representa 10 mg de reserva de hierro (145). La concentración plasmática de ferritina puede aumentar dramáticamente con inflamación aguda o crónica, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, deficiencia de ácido fólico, enfermedad hepática, leucemia, enfermedad de Hodgkin, ingesta de alcohol, e hipertiroidismo (117, 253-55). Además, ahora se sabe que existe un alto coeficiente de variación intraindividual día a día en las concentraciones de ferritina plasmática (25-40%) (250).

### **C. Saturación de Transferrina**

Una vez que el pool de reserva de hierro resulta agotado debido a un balance negativo de hierro, ya sea éste agudo o prolongado, existe una disminución en la saturación de la transferrina, y una cantidad de hierro menor que la adecuada está disponible para las proteínas corporales contenedoras de hierro que son esenciales (256, 257). Los individuos en este estado de carencia de hierro poseen una saturación de transferrina por debajo del 15-16%, y un suministro de hierro a la médula ósea inadecuado para mantener la eritropoyesis normal (257-259). La cantidad de eritropoyesis es, claramente, un aspecto importante en este esquema de transporte de hierro, ya que una eritropoyesis disminuida puede reducir los requerimientos de transporte de hierro en 50-80%.

### **D. Receptor de Transferrina**

La medición de la concentración plasmática del receptor de transferrina tiene valor diagnóstico para la evaluación de la anemia por deficiencia de hierro y de la eritropoyesis inefectiva (260, 262). La cantidad de TfR en circulación varía con el estado de hierro del individuo. Las concentraciones plasmáticas de TfR aumentan aún en deficiencia leve de hierro de inicio reciente (263, 264). La concentración de TfR en plasma está aumentada en b-talasemia, anemia hemolítica autoinmune, anemia falciforme, esferosis hereditaria, enfermedad de la hemoglobina H, policitemia vera, policitemia secundaria, mielofibrosis y leucemia linfocítica crónica (260-262). La concentración de TfR en plasma disminuye en hemocromatosis, anemia aplásica-destrucción de la médula ósea, anemia post-transplante e insuficiencia renal crónica (247, 260-262). Al contrario de lo que pasa con

la ferritina, los niveles plasmáticos de TfR no resultan afectados en forma significativa por la inflamación (264, 265), o por enfermedad hepática (247). Por lo tanto, el receptor de transferrina es particularmente de ayuda en la evaluación del estado de hierro, ya que, al contrario de otros métodos de evaluación, su concentración puede usarse para diferenciar entre anemia por deficiencia de hierro y otras anemias, incluyendo la anemia de enfermedad crónica (247).

## VII. POBLACIONES EN RIESGO DE DEFICIENCIA DE HIERRO

A pesar de la efectividad de las terapias de intervención, la deficiencia de hierro es la principal deficiencia nutricional en los EEUU (266). Entre uno y seis por ciento de la población de los EEUU tiene un estado de hierro deficiente, incluyendo 3,5-12,1% de los varones entre 11 y 14 años, y 2,5-14,2% de las mujeres entre 15 y 44 años (267). Aproximadamente 6-11% de las mujeres en edad reproductiva, 14% de las mujeres entre 15 y 19 años, y alrededor de 25% de las mujeres embarazadas estaban deficientes en hierro en los ochenta en los Estados Unidos y Canadá (267, 268). La fortificación del suministro de alimentos en combinación con la ingesta adicional de hierro proveniente de suplementos, y algunos cambios en los patrones dietéticos, han erradicado efectivamente la deficiencia de hierro en prácticamente todos los segmentos de la población de los EEUU, excepto por las mujeres embarazadas y una pequeña proporción de niños pequeños, adolescentes, y mujeres en edad reproductiva. Grupos especiales, como ciertas poblaciones clínicas, algunos ancianos, y quizás atletas, sin embargo, requieren de una intervención dirigida.

Desde el punto de vista mundial, los números demuestran aún más la inmensidad del problema (269, 270), con un 15 por ciento de la población mundial padeciendo de deficiencia de hierro. La OMS estima que 1300 millones de personas están anémicas, con cerca de la mitad de ellas (500 a 600 millones) con deficiencia de hierro como agente causal. Para las poblaciones a riesgo, la prevalencia de la deficiencia de hierro puede llegar al 50%. Como se ha puntualizado en varias secciones de esta revisión, los requerimientos de hierro están determinados por las necesidades para crecimiento y mantenimiento (271). Existen requerimientos adicionales asociados con condiciones clínicas y patológicas que conllevan pérdida de sangre. Los requerimientos de hierro en infancia, niñez, adolescencia, y durante el embarazo han sido cubiertos en detalle en otro artículos (272, 273). Los mayores requerimientos diarios durante esos períodos de crecimiento acelerado llegan a 1 mg/día en infantes, 10 mg/día en niños, hasta 15 mg/día en adolescentes, y a unos 5-6 mg adicionales por encima del RDA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La rápida expansión del volumen de sangre materna, el crecimiento placentario, y el crecimiento fetal representan una demanda tremenda para las reservas maternas de hierro. No es extraño, para más del 70% de las mujeres, el salir del embarazo con anemia por deficiencia de hierro. Las pérdidas menstruales de sangre durante los años reproductivos elevan los requerimientos de hierro en las mujeres en 5 mg/día, en promedio, por encima de los de los varones. Los requerimientos para varones adultos y mujeres post-menopáusicas es de 10 mg/día.

Los nutricionistas en salud pública están más interesados en cuánta población está a riesgo de depleción de hierro, y están, por lo tanto, más preocupados con un adecuado estado de hierro y con la prevalencia de reservas de hierro deplecionadas. La deficiencia de hierro puede ser definida como el momento en que las reservas corporales de hierro, la ferritina y la hemosiderina, están agotadas de hierro, y es aparente una restricción del suministro de hierro a varios tejidos (117). Conceptualmente, el proceso de agotamiento de las reservas de hierro puede ocurrir rápidamente o muy despacio, y depende del balance entre ingesta y requerimientos de hierro.

Claramente, la entrada de hierro al cuerpo depende de la cantidad de hierro en la dieta además de la presencia en la dieta de numerosos inhibidores y un pequeño número de potenciadores de la

absorción de hierro (249). Los requerimientos de hierro dependen de las necesidades corporales para crecimiento o mantenimiento de tejidos, las cuales varían con el ciclo vital y con ciertos factores ambientales. La sistemáticamente mayor prevalencia de deficiencia de hierro en mujeres que en hombres es probablemente debida a una alteración en la ecuación del balance de hierro y no a algo innato al sexo. El aumento gradual del estado de hierro en mujeres después de la menopausia, independientemente del uso o no de terapia de reemplazamiento de estrógeno, soporta este concepto. Los requerimientos de hierro en embarazo aumentan dramáticamente a aproximadamente 4 mg/día por encima de lo normal, y quizás aún más si el embarazo tiene lugar en adolescentes (273, 274). Los requerimientos de hierro son, por supuesto, mayores en el niño en crecimiento, y dan lugar al concepto de “períodos críticos” durante el crecimiento prenatal y postnatal (275). Es decir, existe un período particular durante el desarrollo temprano, cuando el cerebro y otros órganos específicos son especialmente susceptibles a un estado de deficiencia nutricional. La restauración de una ingesta dietética de hierro normal más tarde, puede que no restaure la función normal o el contenido tisular de esos órganos, y puede que no ocurra un crecimiento tipo “catch-up”.

Una serie de condiciones clínicas y patológicas con pérdidas de sangre asociadas pueden causar deficiencia de hierro. Además, tratamientos que aumentan los requerimientos de hierro, como la terapia con eritropoyetina, pueden llevar a deficiencia de hierro (276, 277).

## VIII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACION

Este capítulo no es una revisión comprensiva de todos los aspectos de la nutrición del hierro en salud y enfermedad. Por el contrario, nuestra intención es revisar el conocimiento actual en aspectos claves del campo de la biología y nutrición del hierro, y de, en el mejor de los casos, estimular nuevos esfuerzos intelectuales por parte de los eruditos en la materia para entender mejor el papel del hierro en la biología humana. Investigaciones científicas que abarcan varias décadas han aumentado nuestro conocimiento del papel de este mineral en diferentes aspectos del metabolismo, pero está claro que todavía quedan numerosas cuestiones. Por ejemplo, ¿cuáles son todos los componentes de la ruta de absorción de hierro? ¿Cuál es el regulador somático de la absorción de hierro? ¿Cuál es la naturaleza de los pool de bajo peso molecular de hierro intra- y extracelular? ¿Cuáles son las completas consecuencias de la deficiencia de hierro, particularmente en lo que se refiere a función cognitiva? ¿Son estas consecuencias reversibles? ¿Cómo surge la hemocromatosis? Finalmente, ¿qué papel juega el hierro, tal y como se encuentra en el cuerpo en estados nutricionales normales, en el estrés oxidativo? Esperemos que los científicos desentrañen algunos de estos misterios en la próxima década.

## REFERENCIAS

1. de Duve, C. Prelude to a cell. *The Sciences*. 30: 22-8, 1990.
2. Eaton, SB, Konner, M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med*. 312: 283-9, 1985.
3. Vannotti, A, Delachaux, A. Iron metabolism and its clinical significance. New York: Grune and Stratton. 1949.
4. Hughes, ER. Human iron metabolism. En: *Metal Ions in Biological Systems. Iron in Model and Natural Compounds*. Sigel, H, Ed. New York: Marcel Dekker. 1977
5. MacKay, C. *Memoirs of Extraordinary Popular Delusions*. London: Richard Bently. 1841.

6. Marks, G, Beatty, WK. *The Precious Metals of Medicine*. New York: Charles Scribner & Sons. 1975.
7. Cule, J. The iron mixture of Dr. Griffith. *Pharm J*. CXCVIII: 399-400, 1967.
8. Fairbanks, VF, Fahey, JL, Bentler, E. *Clinical Disorders of Iron Metabolism*. New York: Grune & Stratton. 1971.
9. McCollum, EV. *A History of Nutrition*. Boston: Houghton Mifflin. 1957.
10. McCay, CM. *Notes on the History of Nutrition Research*. Bern: Huber. 1973.
11. Blood-Inorganic Substances. En: Geigy Scientific Tables. Physical Chemistry, Composition of Blood, Hematology, Somatometric Data. Lentner, C, Ed. 8th ed. West Cadwell: Medical Education Division, Ciba-Geigy Corporation. 1984
12. Boussingault, JB. Du fer contenu dans le sang et dans les aliments. *Acad Sci Paris, Comptes Rendus*. 74: 1353-9, 1872.
13. *Medical Discoveries*. Schmidt, JE, Ed. Springfield: Charles Thomas. 1959.
14. McCance, RA, Widdowson, EM. Absorption and excretion of iron. *Lancet*. 2: 680-4, 1937.
15. Moore, CV, Arrowsmith, WR, Welch, J, Minnich, V. Studies in iron transportation and metabolism. IV. Observations on the absorption of iron from the gastrointestinal tract. *J Clin Invest*. 18: 553-80, 1939.
16. Granick, S. Protein apoferritin in iron feeding and absorption. *Science*. 103: 107-13, 1946.
17. *Iron in Human Nutrition*. National Live Stock and Meat Board. 1990
18. McCance, RA, Widdowson, EM. Mineral metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries. *J Physiol*. 101: 44-85, 1942.
19. McCance, RA, Edgecomb, CN, Widdowson, EM. Phytic acid and iron absorption. *Lancet*. 2: 126-8, 1943.
20. Van Campen, D, Gross, C. Effect of histidine and certain other amino acids on the absorption of iron-59 by rats. *J Nutr*. 99: 68-74, 1969.
21. Disler, PB, Lynch, SR, Charlton, RW, Torrance, JD, Bothwell, TH. The effect of tea on iron absorption. *Gut*. 16: 193-200, 1975.
22. Monsen, ER, Cook, JD. Food iron absorption in human subjects. IV. The effects of calcium and phosphate salts on the absorption of nonheme iron. *Am J Clin Nutr*. 29: 1142-8, 1976.
23. Breddy, M, Chidambaram, MV, Fonseca, J, Bates, GW. Potential role of in vitro iron bioavailability studies in combatting iron deficiency: a study of the effects of phosvitin on iron mobilization from pinto beans. *USAid Cooperative Agreement*. 1: 1-45, 1976.
24. Layrisse, M, Martinez-Torres, C, Leets, I, Taylor, P, Ramirez, J. Effect of histidine, cysteine, glutathione or beef on iron absorption in humans. *Brit J Nutr*. 52: 37-46, 1984.
25. Wretland, A. In: *Iron Deficiency*. Hallberg, L, Ed. London: Academic Press. 1970
26. Takkunen, H, Seppänen, R. Iron deficiency and dietary factors in Finland. *Am J Clin Nutr*. 28: 1141-7, 1975.
27. Bjorn-Rasmussen, E, Hallberg, L, Isaksson, B, Arvidsson, B. Food iron absorption in man. Application of the two-pool extrinsic tag method to measure hemo and non-heme iron absorption. *J Clin Invest*. 53: 247-56, 1974.
28. Cook, JD, Reusser, ME. Iron fortification: an update. *J Food Science*. 48: 1340-9, 1983.



29. Reddy, MB, Cook, JD. Assessment of dietary determinants of nonheme-iron absorption in humans and rats. *Am J Clin Nutr.* 54: 723-8, 1991.
30. Forbes, RM, Erdman, JW. The bioavailability of trace mineral elements. *Ann Rev Nutr.* 3: 213-31, 1983.
31. Cook, JD, Dassenko, SA, Lynch, SR. Assessment of the role of non-heme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr.* 54: 717-22, 1991.
32. Cook, JD, Watson, SS, Simpson, KM, Lipschitz, DA, Skikne, BS. The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. *Blood.* 64: 721-6, 1984.
33. Beard, J. Iron fortification- rationale and effects. *Nutr Today.* 17-20, 1986.
34. Crosby, WH. Yin, yang and iron. *Nutr Today.* 14-6, 1986.
35. Sullivan, JL. Stored iron and ischemic heart disease - empirical support for a new paradigm. *Circulation.* 86: 1036-7, 1992.
36. Lauffer, R. Preventive measures for the maintenance of low but adequate iron stores. En: Lauffer, R, Ed. *Iron and Human Disease.* Boca Raton: CRC Press. 1992
37. Natow, AB, Heslin, J-A. *The Iron Counter.* New York: Pocket Books. 1993.
38. Walter, T, Hertrampf, E, Pizarro, F, Olivares, M, Llaguno, S, Letelier, A, Vega, V, Stekel, A. Effect of bovine-hemoglobin fortified cookies on iron status of schoolchildren - a nationwide program in Chile. *Am J Clin Nutr.* 57: 190-4, 1993.
39. Chierici, R, Sawatzki, G, Tamisari, L, Volpato, S, Vigi, V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin. 2. Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr.* 81: 475-9, 1992.
40. Finch, CA, Huebers, HA. Iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 47: 102-7, 1988.
41. Carpenter, CE, Mahoney, AW. Contributions of hemo and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 31: 333-67, 1992.
42. Wollenberg, P, Rummel, W. Dependence of intestinal iron absorption on the valency state of iron. *Naunyn Schmiedebeugs Arch Pharmacol.* 336: 578-82, 1987.
43. Raja, KB, Simpson, RJ, Peters, TJ. Comparison of  $^{59}\text{Fe}^{3+}$  uptake in vitro and in vivo by mouse duodenum. *Biochim Biophys Acta.* 901: 52-60, 1987.
44. Kelly, KA, Turnbull, EE, Cammock, CT, Bombeck, LM, Nyhus, LM, Finch, CA. Iron absorption after gastrectomy: an experimental study in the dog. *Surgery.* 62: 356-60, 1967.
45. Conrad, ME. Iron Absorption. En: *Physiology of the Gastrointestinal tract.* Johnson, LR, Ed. 2nd ed. New York: Raven Press. 1987
46. Murry, MJ, Stein, N. Does the pancreas influence iron absorption? *Gastroenterol.* 51: 694-700, 1966.
47. Zempsky, WT, Rosenstein, BJ, Carroll, JA, Oski, FA. Effect of pancreatic enzyme supplements on iron absorption. 67-93, 1990.
48. Hastings-Wilson, T. *Intestinal Absorption.* Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1962.
49. Schümann, K, Elsenhans, B, Ehtechami, C, Forth, W. Rat intestinal iron transfer capacity and the longitudinal distribution of its adaptation to iron deficiency. *Digestion.* 46: 35-45, 1990.
50. Conrad, ME. Regulation of iron absorption. En: *Essential and Toxic Trace Elements in Human Disease: An Update.* Prasad, AS, Ed. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1993



51. Layrisse, M, Martinez-Torres, C. Model for measuring dietary absorption of hemo iron: test with a complete meal. *Am J Clin Nutr.* 25: 401-11, 1972.
52. Lynch, SR, Dassenko, SA, Morck, TA, Beard, JL, Cook, JD. Soy protein products and hemo iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 41: 13-20, 1985.
53. Hallberg, L, Rossanderhulthen, L, Brune, M, Gleeurup, A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr.* 69: 533-40, 1993.
54. Sayers, MH, Lynch, SR, Jacobs, P, Charlton, RW, Bothwell, TH, Walker, RB, Mayet, F. The effects of ascorbic acid supplementation on the absorption of iron in maize, wheat and soy. *Br J Haematol.* 24: 209-18, 1973.
55. Cook, JD, Monsen, ER. Food iron absorption in human subjects. III. comparison of the effect of animal proteins on non hemo iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 29: 859-67, 1976.
56. Taylor, PG, Martinez-Torres, C, Romano, EL, Latrisse, M. The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 43: 68-71, 1986.
57. Simpson, KM, Morris, ER, Cook, JD. The inhibitory effect of bran on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 34: 1469-78, 1981.
58. Baig, MM, Burgin, CW, Cerda, JJ. Effect of dietary pectin on iron absorption and turnover in the rat. *J Nutr.* 113: 2615-22, 1983.
59. Thompson, DB, Erdman, JEW. The effect of soy protein isolate in the diet on retention by the rat of iron from radio-labeled test meals. *Am J Physiol.* 1984.
60. Cook, JD, Morck, TA, Lynch, SR. The inhibitory effect of soy products on nonheme iron absorption in man. *Am J Clin Nutr.* 34: 2180-4, 1981.
61. Crichton, R. Ferritin - the structure and function of an iron storage protein. En: *The Biological Chemistry of Iron.* Dunford, HB, Dolphin, D, Raymond, KN and Sieker, L, Eds. Dordrecht, Holland: D. Reidel Publishing Co. 1982
62. Schäfer, SG, Förth, W. The influence of tin, nickel, and cadmium on the intestinal absorption of iron. *Ecotoxicology and Environmental safety.* 7: 87-95, 1982.
63. Lönnerdal, B, Keen, CL, Hurley, LS. Manganese binding proteins in human and cow's milk. *Am J Clin Nutr.* 41: 550-9, 1985.
64. Solomons, NW, Jacob, RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans IV: effects of hemo and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr.* 34: 475-82, 1981.
65. Craig, WJ, Balbach, L, Harris, S, Vyhmeister, N. Plasma zinc and copper levels of infants fed different formulas. *J Am Coll Nutr.* 3: 183-6, 1984.
66. Yip, R, Reeves, JD, Lönnerdal, B, Keen, CL, Dallman, PR. Does iron supplementation compromise zinc nutrition in healthy infants. *Journal of Nutrition.* 113: 2159-70, 1983.
67. Haschke, F, Zeigler, EE, Edwards, BB, Fomon, SJ. Effect of iron fortification of infant formula on trace mineral absorption. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 5: 768-73, 1986.
68. Hambidge, KM, Krebs, NF, Sibley, L, English, J. Acute effects of iron therapy on zinc status during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 70: 593-6, 1987.
69. Davis, CD, Malecki, EA, Greger, JL. Interactions among dietary manganese, hemo iron, and nonheme iron in women. *Am J Clin Nutr.* 56: 926-32, 1992.
70. Sokoll, IJ, Dawson-Hughes, B. Calcium supplementation and plasma ferritin concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 56: 1045-8, 1992.

71. Hallberg, L, Rossander-Hulten, L, Brune, M, Gleeup, A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur J Clin Nutr.* 46: 317-27, 1992.
72. Stremmel, W, Lotz, G, Niederau, C, Teschke, R, Strohmeyer, G. Iron uptake by rat duodenal microvillous membrane vesicles: evidence for a carrier mediated transport system. *Eur J Clin Invest.* 17: 136-45, 1987.
73. Conrad, M, Burton, B, Williams, H, Foy, A. Human absorption of hemoglobin-iron. *Gastroenterology.* 53: 5-10, 1967.
74. Grasbeck, R, Majuri, I, Kouvonon, I, Tenhun, R. Spectral and other studies on the intestinal haem receptor of the pig. *Biochem Biophys Acta.* 700: 137-47, 1982.
75. Weintraub, LR, Conrad, ME, Crosby, WH. Absorption of hemoglobin iron by the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 120: 840-3, 1965.
76. Raffin, SB, Woo, CH, Roost, KT, Price, DC, Schmid, R. Intestinal absorption of hemoglobin hemo iron cleavage by mucosal hemo oxygenase. *J Clin Invest.* 54: 1344, 1974.
77. Rosenberg, DW, Kappas, A. *Arch Biochem Biophys.* 274: 471-80, 1989.
78. Huebers, HA, Huebers, E, Csiba, E, Rummel, W, Finch, CA. The significance of transferrin for intestinal iron absorption. *Blood.* 61: 283-90, 1983.
79. Isobe, K, Sakurami, T, Ysobe, Y. Studies on iron transport in human intestine by immunoperoxidase technique. I. The localization of ferritin, lactoferritin and transferrin in human duodenal mucosa. *Acta Haematol Jpn.* 41: 294-99, 1978.
80. Fracanzani, AL, Fargion, S, Romano, R, Piperno, A, Arosio, P, Ruggeri, G, Ronchi, G, Fiorelli, G. Immunohistochemical evidence for a lack of ferritin in duodenal absorptive epithelial cells in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology.* 96: 1071-8, 1989.
81. Idzerda, KL, Huebers, H, Finch, CA, McKnight, GS. Rat transferrin gene expression: tissue-specificity regulation by iron deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 83: 3723-7, 1986.
82. Pietrangelo, A, Rocchi, E, Casalgrandi, G, Rigo, G, Ferrari, A, Perini, M, Ventura, E, Cairo, G. Regulation of transferrin, transferrin receptor, and ferritin genes in human duodenum. *Gastroenterology.* 102: 802-9, 1992.
83. Diponkar, B, Flanagan, P, Cluett, J, Valberg, L. Transferrin receptors in the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 91: 861-9, 1986.
84. Levine, JS, Seligman, PA. The ultrastructural immunocytochemical localization of transferrin receptor (TFR) and transferrin (TF) in the gastrointestinal tract (abstr.). *Gastroenterology.* 86: 1161, 1984.
85. Parmley, RT, Barton, JC, Conrad, ME. Ultrastructural localization of transferrin, transferrin receptor, and iron-binding sites on human placental and duodenal microvilli. *Br J Haematol.* 60: 81-9, 1985.
86. Bezwoda, WR, MacPhail, AP, Bothwell, TH, Baynes, RD, Derman, DP, Torrance, JD. Failure of transferrin to enhance iron absorption in achlorohydric human subjects. *Br J Haematol.* 63: 749-58, 1986.
87. Buys, SS, Martin, CB, Eldridge, M, Kushner, JP, Kaplan, J. Iron absorption in hypotransferrinemic mice. *Blood.* 78: 3288-90, 1991.
88. Conrad, ME, Umbreit, JN, Moore, EG. A role for mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations. A study in rats. *Gastroenterology.* 100: 129-36, 1991.
89. Teichmann, R, Stremmel, W. Iron uptake by human upper small intestine microvillous membrane vesicles: indication for a facilitated transport mechanism mediated by a membrane iron-binding protein. *J Clin Invest.* 86: 2145, 1990.
90. Nichols, GM, Pearce, AR, Alvarez, X, Bibb, NK, Nichols, KY, Alfred, CB, Glass, J. The mechanisms of nonheme iron uptake determined in IEC-6 rat intestinal cells. *J Nutr.* 122: 945-52, 1992.

91. Conrad, ME, Umbreit, JN, Peterson, RDA, Moore, EG, Harper, KP. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood*. 81: 517-21, 1993.
92. Pollack, S, Lasky, FD. A new iron-binding protein isolated from intestinal mucosa. *J Lab Clin Med*. 87: 670-9, 1976.
93. Conrad, ME, Umbreit, JN, Moore, EG. Rat duodenal iron-binding protein mobilferrin is a homologue of calreticulin. *Gastroenterology*. 104: 1700-4, 1993.
94. Hahn, PF, Bale, WF, Ross, JF, Balfour, WM, Whipple, GH. Radioactive iron absorption by gastro-intestinal tract: influence of anemia, anoxia and antecedent feeding distribution in growing dogs. *J Exp Med*. 78: 169-88, 1943.
95. Granick, S. Ferritin. IX. Increase of the protein apoferritin in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption. *J Biol Chem*. 164: 737-46, 1946.
96. Whittaker, P, Skikne, BS, Covell, AM, Flowers, C, Cooke, A, Lynch, SL. Duodenal iron proteins in idiopathic hemochromatosis. *J Clin Invest*. 83: 261-7, 1989.
97. Osaki, S, Johnson, DA, Freiden, E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem*. 241: 2746, 1966.
98. Wollenberg, P, Malberg, R, Rummel, W. The valency state of absorbed iron appearing in the portal blood and ceruloplasmin substitution. *Biometals*. 336: 1, 1990.
99. O'Dell, BL. Copper. In: *Present Knowledge in Nutrition*. Brown, ML, Ed. 6th ed. Washington, D. C.: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation. 1990
100. Bothwell, TH, Pirzio-Biroli, G, Finch, CA. Iron absorption. I. Factors influencing absorption. *J Lab Clin Med*. 51: 24-36, 1958.
101. Scade, SG, Bernier, GM, Conrad, ME. Normal iron absorption in hypertransferremic mice. *Br J Haematol*. 17: 187-90, 1969.
102. Cook, JD, Dassenko, S, Skikne, BS. Serum transferrin receptor as an index of iron absorption. *Br J Haematology*. 75: 603-9, 1990.
103. Banerjee, D, Flanagan, PR, Cluett, J, Valberg, LS. Transferrin receptors in the human gastrointestinal tract. Relationship to body iron stores. *Gastroenterology*. 91: 861-9, 1986.
104. Lombard, M, Bomford, AB, Polson, RJ, Bellingham, AJ, Williams, R. Differential expression of transferrin receptor in duodenal mucosa in iron overload. Evidence for a site-specific defect in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 98: 976-84, 1990.
105. Anderson, GJ, Powell, IW, Halliday, JW. Transferrin receptor distribution and regulation in the small intestine. Effect of iron stores and erythropoiesis. *Gastroenterology*. 98: 576-84, 1990.
106. Erlandson, ME, Walden, B, Stern, G, Hilgartner, MW, Wehman, J, Smith, CH. Studies on congenital hemolytic syndromes. IV. Gastrointestinal absorption of iron. *Blood*. 19: 359, 1962.
107. Adams, PC, Chau, LA, Lin, E, Muirhead, N. The effect of human recombinant erythropoietin on iron absorption and hepatic iron in a rat model. *Clin Invest Med*. 14: 432-6, 1991.
108. Finch, CA, Heuber, H, Eng, M, Miller, L. Effect of transfused reticulocytes on iron exchange. *Blood*. 59: 364-9, 1982.
109. Vassar, PS, Taylor, DM. Effect of hypoxia on iron absorption in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 93: 504-6, 1956.
110. Raja, KB, Simpson, RJ, Pippard, MJ, Peters, TJ. In vivo studies on the relationship between intestinal iron (Fe<sup>3+</sup>) absorption, hypoxia, and erythropoiesis in the mouse. *Br J Haematol*. 68: 373-84, 1988.

111. Mendel, GA. Studies on iron absorption. I. The relationship between the rate of erythropoiesis, hypoxia and iron absorption. *Blood*. 18: 727, 1961.
112. Weintraub, LR, Conrad, ME, Crosby, WH. The significance of iron turnover in the control of iron absorption. *Blood*. 24: 19-24, 1964.
113. Hershko, C. Storage iron kinetics. VI. The effects of inflammation on iron exchange in the rat. *Br J Haematol*. 26: 67-75, 1977.
114. Aschner, M, Aschner, JL. Manganese transport across the blood brain barrier: Relationship to iron homeostasis. *Brain Res Bull*. 24: 857-60, 1990.
115. Princiotta, JV, Zapolski, FJ. Functional heterogeneity and pH dependent dissociation properties of human transferrin. *Biochem Biophys Acta*. 428: 766-71, 1976.
116. van Der Heul, C, Roos, MJK, van Noort, WL, van Eijk, HG. No functional difference of the two iron-binding sites of human transferrin in vitro. *Br J Haematol*. 46: 417-26, 1980.
117. Bothwell, TH, Charlton, RW, Cook, JD, Finch, CA. *Iron metabolism in man*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1979.
118. Stallard, BJ, Collard, MW, Griswold, MD. A transferrin (hemiferrin) mRNA is expressed in the germ cells of rat testis. *Mol Cell Biol*. 11: 1448-53, 1991.
119. Adrian, GS, Korinek, BW, Bowman, BH, Yang, F. The human transferrin gene: 5' region contains conserved sequences which match the control elements regulated by heavy metals, glucocorticoids and acute phase reaction. *Gene*. 49: 167-75, 1986.
120. Davis, RJ, Czech, MP. Regulation of transferrin receptor expression at the cell surface by insulin-like growth factors, epidermal growth factor and platelet-derived growth factor. *EMBO J*. 5: 653-8, 1986.
121. Hsu, SL, Lin, YF, Chou, CK. Transcriptional regulation of transferrin and albumin genes by retinoic acid in human hepatoma cell line Hep3B. *Biochem J*. 283:611-5, 1992.
122. McKnight, GS, Lee, DC, Hemmaplardh, D, Finch, CA, Palmiter, RD. Transferrin gene expression. Effects of nutritional iron deficiency. *J Biol Chem*. 255: 144-7, 1980.
123. Cox, LA, Adrian, GS. Posttranscriptional regulation of chimeric human transferrin genes by iron. *Biochemistry*. 32: 4738-45, 1993.
124. Muller-Eberhard, U, Nikkilä, H. Transport of tetrapyrroles by proteins. *Semin Hematol*. 26: 86-104, 1989.
125. Metz-Boutique, M-H, Jollés, J, Marzurier, J, Schoentgen, F, Legrand, D, Spik, G, Montreuil, J, Jollés, P. Human lactoferrin: amino acid sequence and structural comparison with other transferrins. *Eur J Biochem*. 145: 659-76, 1984.
126. Ziere, GJ, Van Dijk, MC, Bijsterbosch, MK, Van Berkel, TJ. Lactoferrin uptake by the rat liver. Characterization of the recognition site and effect of selective modification of arginine residues. *J Biol Chem*. 267: 11229-35, 1992.
127. Baynes, R, Bezwoda, W, Bothwell, T, Khan, Q, Mansoor, N. The non-immune inflammatory response: Serial changes in plasma iron, TIBC, lactoferrin, ferritin, and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest*. 46: 695-704, 1986.
128. Mack, U, Powell, LW, Halliday, JW. Detection and isolation of a hepatic membrane receptor for ferritin. *J Biol Chem*. 258: 4672-5, 1983.
129. Adams, PC, Mack, U, Powell, LW, Halliday, JW. Isolation of a porcine hepatic ferritin receptor. *Comp Biochem Physiol*. 90: 837-41, 1988.
130. Adams, PC, Powell, LW, Halliday, JW. Isolation of a human hepatic ferritin receptor. *Hepatology*. 8: 719-21, 1988.

131. Moss, D, Fargion, S, Fracanzani, AL, Levi, S, Cappellini, MD, Arosio, P, Powell, IW, Halliday, JW. Functional roles of the ferritin receptors of human liver, hepatoma, lymphoid and erythroid cells. *J Inorg Biochem.* 47: 219-27, 1992.
132. Hunt, SM, Groff, JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism.* St. Paul: West Publishing Co. 1990.
133. Selden, C, Owen, JMP, Hopkins, JMP, Peters, TJ. Studies on the concentration and intracellular localization of iron proteins in liver biopsy specimens from patients with iron overload with special reference to their role in lysosomal disruption. *Br J Haematol.* 44: 593, 1980.
134. Thiel, EC. Ferritin: structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants and microorganisms. *Ann Rev Biochem.* 56: 289-315, 1987.
135. Cragg, SJ, Drysdale, J, Worwood, M. Genes for the 'H' subunit of human ferritin are present on a number of human chromosomes. *Hum Genet.* 71: 108-12, 1985.
136. Lebo, RV, Kan, YW, Cheung, MC, Jain, SK, Drysdale, J. Human ferritin light chain gene sequences mapped to several assorted chromosomes. *Human Genet.* 71: 325-8, 1985.
137. McGill, JR, Naylor, SL, Sakaguchi, AY, Moore, CM, Boyd, D, Barrett, KJ, Shows, TB, Drysdale, JW. Human ferritin H and L sequences lie on ten different chromosomes. *Human Genet.* 76: 66-70, 1987.
138. Zahringer, J, Baliga, BS, Munro, HN. Novel mechanism for translational control in regulation of ferritin synthesis by iron. *Proc Natl Acad Sci USA.* 73: 857-61, 1976.
139. Aziz, N, Munro, HN. Both subunits of rat liver ferritin are regulated at translational level by iron induction. *Nucl Acids Res.* 14: 915-27, 1986.
140. White, K, Munro, HN. Induction of ferritin subunit synthesis by iron is regulated at both the transcriptional and translational level. *J Biol Chem.* 263: 8938-42, 1988.
141. Cairo, G, Bardella, L, Schiaffonati, L, Arosio, P, Levi, S, Berneli-Zazzera, A. Multiple mechanisms of iron-induced ferritin synthesis of HeLa cells. *Biochem Biophys Res Comm.* 133: 314-21, 1985.
142. Coulson, RMR, Cleveland, DW. Ferritin synthesis is controlled by iron-dependent translational derepression and by changes in synthesis/transport of nuclear ferritin RNAs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90: 7613-7, 1993.
143. Thiel, EC. Ferritin mRNA translation, structure, and gene transcription during development of animals and plants. *Enzyme.* 44: 68-82, 1990.
144. Fishbach, FA, Andreereg, JW. An x-ray scattering study of ferritin and apoferritin. *J Mol Biol.* 14: 458-73, 1965.
145. Cook, JD, Skikne, BS. Serum ferritin: a possible model for the assessment of nutrient stores. *Am J Clin Nutr.* 35: 1180-5, 1982.
146. Crichton, R, Ward, RJ. Iron metabolism - new perspectives in view. *Biochemistry.* 31: 11255-64, 1992.
147. Levi, S, Luzzago, A, Cesareni, G, Lozzi, A, Franceschinelli, F, Albertini, A, Arosio, P. Mechanism of ferritin iron uptake: activity of the H-chain and deletion mapping of the ferro-oxidase site. *J Biol Chem.* 263: 18086-92, 1988.
148. Levi, S, Franceschinelli, F, Cozzi, A, Doerner, MH, Arosio, P. Expression and structure and functional properties of human ferritin L-chain from *Escherichia coli*. *Biochemistry.* 28: 5179-85, 1989.
149. Levi, S, Yewdall, SJ, Harrison, PM, Santambrogio, P, Cozzi, A, Robida, E, Albertini, A, Arosio, P. Evidence that H- and L-chains have cooperative roles in the iron-uptake mechanism of human ferritin. *Biochem J.* 288: 591-6, 1992.
150. De Silva, D, Aust, SD. Stoichiometry of Fe(II) oxidation during ceruloplasmin-catalyzed loading of ferritin. *Arch Biochem Biophys.* 298: 259-64, 1992.
151. Herbert, V. Viewpoint does mega-C do more good than harm, or more harm than good? *Nutriton Today.* 28-32, 1993.

152. Roeser, HP. The role of ascorbic acid in the turnover of storage iron. *Sem Hematol.* 20: 91-100, 1983.
153. Treffry, A, Harrison, PM. Non-random distribution of iron entering rat liver ferritin in vivo. *Biochem J.* 220: 857-9, 1984.
154. Kuhn, LC, Hentze, MW. Haem binding to ferritin and possible mechanisms of physiological iron uptake and release by ferritin. *J Inorg Biochem.* 47: 175-81, 1992.
155. Kadir, FH, al Massad, F, Moore, GR. Haem binding to horse spleen ferritin and its effect on the rate of iron release. *Biochem J.* 282: 867-70, 1992.
156. Osaki, S, Johnson, DA, Freiden, E. Mobilization of liver iron by ferroxidase (ceruloplasmin). *J Biol Chem.* 244: 5757-65, 1969.
157. Roeser, HP, Lee, GR, Nacht, S, Cartwright, GE. The role of ceruloplasmin in iron metabolism. *J Clin Invest.* 49: 2408-17, 1970.
158. Weir, MP, Gibson, JF, Peters, TJ. Biochemical studies on the isolation and characterisation of human spleen haemosiderin. *Biochem J.* 223: 31-8, 1984.
159. Finch, CA, Deubelbliss, K, Cook, JD, Eschbach, JW, Harker, LA, Funk, DD, Marsaglia, G, Hillman, RS, Slichter, S, Adamson, JW, Canzoni, A, Giblett, ER. Ferrokinetics in man. *Medicine.* 49: 17-53, 1970.
160. Green, R, Charlton, R, Seftel, H, Bothwell, TH, Mayet, F. Body iron excretion in man. a collaborative study. *Am J Med.* 45: 336-53, 1968.
161. Cole, SK, Billewicz, WZ, Thomson, AM. Sources of variation in menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Br Comm.* 78: 933-9, 1971.
162. Frassinelli-Gunderson, EP, Margen, S, Brown, JR. Iron stores in users of oral contraceptive agents. *Am J Clin Nutr.* 41: 703-12, 1985.
163. Guillebaud, J, Barnett, MD, Gordon, YB. Plasma ferritin levels as an index of iron deficiency in women using intrauterine devices. *Br J Obstet Gynaecol.* 86: 51-5, 1979.
164. Kivijarvi, A, Timonen, H, Rajamaki, A, Gronroos, M. Iron deficiency in women using modern copper intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 67: 95-8, 1986.
165. Pierson, RNJ, Holt, PR, Watson, RM, Keating, RP. Aspirin and gastrointestinal bleeding chromate blood loss studies. *Am J Med.* 31: 259-65, 1961.
166. Layrisse, M, Roche, M. The relationship between anemia and hookworm infection. Results of a survey of a rural Venezuelan population. *Am J Hyg.* 79: 279-301, 1964.
167. Fomon, SJ, Ziegler, EE, Nelson, SE, Edwards, BB. Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr.* 98: 540-5, 1981.
168. Flower, RJ, Moncada, S, Vane, JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Gilman, AG, Goodman, LS, Rall, TW and Murad, F, Eds. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company. pp. 682-728. 1985
169. Haynes, RC Jr, Murad, F. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Gilman, AG, Goodman, LS, Rall, TW and Murad, F, Eds. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company. pp. 1466-1496. 1985
170. Peery, WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med.* 82: 989-97, 1987.
171. Finch, CA, Cook, JD, Labbe, RF, Culala, M. Effect of blood donation of iron stores as evaluated by serum ferritin. 50: 441-7, 1977.

172. Jing, S, Trowbridge, IS. Identification of the intermolecular disulfide bonds of the human transferrin receptor and its lipid attachment site. *EMBO J.* 6: 327-31, 1987.
173. Enns, CA, Suomalainen, H, Gebhardt, J, Schroder, J, Sussman, HH. Human transferrin receptor: expression of the receptor is assigned to chromosome 3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 79: 3241-5, 1982.
174. Rabin, M, McClelland, A, Kuhn, L, Ruddle, FH. Regional localization of human transferrin receptor gene to 3q26.2. *Am J Human Genet.* 37: 1112-6, 1985.
175. Rao, K, Harford, JB, Rouault, T, McClelland, A, Ruddle, FH, Klausner, RD. Transcriptional regulation by iron of the gene for the transferrin receptor. *Mol Cell Biol.* 6: 236-40, 1986.
176. Casey, JL, Hentze, MW, Koeller, DM, Caughman, SW, Rouault, TA, Klausner, RD, Harford, JB. Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control mRNA levels and translation. *Science.* 240: 924-28, 1988.
177. Iturralde, M, Vass, JK, Oriá, R, Brock, JH. Effect of iron and retinoic acid on the control of transferrin receptor and ferritin in the human promonocytic cell line U937. *Biochim Biophys Acta.* 1133: 241-6, 1992.
178. McClelland, A, Kuhn, LC, Ruddle, FH. The human transferrin receptor gene: genomic organisation and the complete primary structure of the receptor deduced from a cDNA sequence. *Cell.* 39: 267-74, 1984.
179. Collawa, JF, Stangel, M, Kuhn, LA, Esekogwu, V, Jing, S, Trowbridge, IS, Tainer, JA. Transferrin internalization sequence YXRF implicates a tight turn as the structural recognition motif for internalization. *Cell.* 63: 1061-72, 1990.
180. Davis, RJ, Johnson, GL, Kelleher, DJ, Anderson, JK, Mole, JE, Czech, MP. Identification of serine 24 as the unique site on the transferrin receptor phosphorylated by protein kinase C. *J Biol Chem.* 261: 9034-41, 1986.
181. Zerial, M, Suomalainen, M, Zanetti-Schneider, M, Schneider, C, Garoff, H. Phosphorylation of the human transferrin receptor by protein kinase C is not required for endocytosis and recycling in mouse 3T3 cells. *EMBO J.* 6: 2661-7, 1987.
182. Zerial, M, Melancon, P, Schneider, C, Garoff, H. The transmembrane segment of the human transferrin receptor functions as a signal peptide. *EMBO J.* 5: 1543-50, 1986.
183. Wada, HD, Hass, PE, Sussman, HH. Transferrin in human placental brush border membranes. *J Biol Chem.* 254: 12629-35, 1979.
184. Young, SP, Bomford, A, Williams, R. The effect of iron saturation of transferrin on its binding and uptake by rabbit reticulocytes. *Biochem J.* 219: 505-10, 1984.
185. Iacopetta, BJ, Morgan, EH, Yeoh, GCT. Transferrin receptors and iron uptake during erythroid cell development. *Biochim Biophys Acta.* 687: 204-10, 1982.
186. Watts, CA. Rapid endocytosis of the transferrin receptor in the absence of bound transferrin. *J Cell Biol.* 100: 633-7, 1985.
187. Klausner, RD, Hartford, J, van Renswoude, J. Rapid internalization of the transferrin receptor in K562 cells is triggered by ligand binding or treatment with a phorbol ester. *Proc Natl Acad Sci USA.* 81: 3005-9, 1984.
188. Egan, TJ, Zak, O, Aisen, P. The anion requirement for iron release from transferrin is preserved in the receptor-transferrin complex. *Biochemistry.* 32: 8162-7, 1993.
189. Bali, PK, Zak, O, Aisen, P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin. *Biochemistry.* 30: 324-9, 1991.
190. Núñez, MT, Gaete, V, Watkins, JA, Glass, J. Mobilization of iron from endocytotic vesicles. *J Biol Chem.* 265: 6688-92, 1990.
191. Scheiber, B, Goldenberg, H. NAD(P)H:ferric iron reductase in endosomal membranes from rat liver. *Arch Biochem Biophys.* 305: 225-30, 1993.

192. Escobar, A, Gaete, V, Núñez, MT. Effect of ascorbate in the reduction of transferrin-associated iron in endocytic vesicles. *J Bioenerg Biomembrane*. 24: 227-33, 1992.
193. Richardson, DR, Baker, E. Intermediate steps in cellular iron uptake from transferrin. Detection of a cytoplasmic pool of iron, free of transferrin. *J Biol Chem*. 267: 21384-9, 1992.
194. Li, CY, Watkins, JA, Glass, J. The H<sup>+</sup>-ATPase from reticulocyte endosomes reconstituted into liposomes acts as an iron transporter. *J Biol Chem*. 269: 10242-6., 1994.
195. Pan, BT, Johnstone, R. Selective externalization of the transferrin receptor by sheep reticulocytes in vitro. Response to ligands and inhibitors of endocytosis. *J Biol Chem*. 259: 9776-82, 1984.
196. Chitambar, CR, Loebel, AL, Noble, NA. Shedding of transferrin receptor from rat reticulocytes during maturation in vitro: soluble transferrin receptor is derived from receptor shed in vesicles. *Blood*. 78: 2444-2450, 1991.
197. Kohgo, Y, Nishisato, T, Kondo, H, Tsushima, N, Niitsu, Y, Sasaki, K, Urushizaki, I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol*. 64: 277-81, 1986.
198. Shih, YJ, Baynes, RD, Hudson, BG, Flowers, CH, Skikne, BS, Cook, JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem*. 265: 19077-81, 1990.
199. Mulligan, M, Linder, M. The size of small molecular weight iron pools in rat tissues. In: *The Biochemistry and Physiology of Iron*. Saltman, P and Hagenau, J, Eds. New York: Elsevier. pp. 1982
200. Mulligan, M, Althaus, B, Linder, MC. Non-ferritin, non-heme iron pools in rat tissues. *Int J Biochem*. 18: 791-801, 1986.
201. Weaver, J, Pollack, S. Low molecular weight isolated from guinea pig reticulocytes as AMP-iron and ATP-iron complexes. *Biochem J*. 261: 787-93, 1989.
202. Dandekar, T, Stripecke, R, Gray, NK, Goossen, B, Constable, A, Johansson, HE, Hentze, MW. Identification of a novel iron-responsive element in murine and human erythroid d-aminolevulinic acid synthase mRNA. *EMBO J*. 10: 1903-9, 1991.
203. Rangarajan, PN, Padmanaban, G. Regulation of cytochrome P-450 b/e gene expression by a hemo- and phenobarbitone-modulated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86: 3963-7, 1989.
204. Alam, J, Smith, A. Receptor-mediated transport of hemo by hemopexin regulates gene expression in mammalian cells. *J Biol Chem*. 264: 17637-40, 1989.
205. Alam, J, Smith, A. hemo-hemopexin-mediated induction of metallothionein gene expression. *J Biol Chem*. 267: 16379-84, 1992.
206. Bettany, A, Eisenstein, RS, Munro, HN. Mutagenesis of the iron-regulatory element further defines a role for rna secondary structure in the regulation of ferritin and transferrin receptor expression. *J Biol Chem*. 267: 16531-7, 1992.
207. Munro, HN, Kikinis, Z, Eisenstein, RS. Iron-dependent regulation of ferritin synthesis. In: *Nutrition and Gene Expression*. Berdanier, C and Hargrove, JL, Eds. Boca Raton: CRC Press. pp. 525-45, 1993
208. Müllner, EW, Kühn, LC. A stem-loop in the 3' untranslated region mediates iron-dependent regulation of transferrin receptor mRNA stability in the cytoplasm. *Cell*. 53: 815-25, 1988.
209. Owen, D, Kuhn, LC. Noncoding 3' sequences of the transferrin receptor gene are required for mRNA regulation by iron. *EMBO J*. 6: 1287-95, 1987.
210. Casey, JL, Koeller, DM, Ramin, VC, Klausner, RD, Harford, JB. Iron regulation of transferrin receptor mRNA requires iron-responsive elements and a rapid turnover determinant in the 3' untranslated region of the mRNA. *EMBO J*. 8: 3693-9, 1989.



211. Zheng, L, Kennedy, MC, Blondin, GA, Beinert, H, Zalkin, H. Binding of cytosolic aconitase to the iron responsive element of porcine mitochondrial aconitase mRNA. *Arch Biochem Biophys.* 299: 356-60, 1992.
212. Aziz, N, Munro, HN. Iron regulates ferritin mRNA translation through a segment of its 5' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84: 8478-82, 1987.
213. Leibold, EA, Munro, HN. Cytoplasmic protein binds in vitro to a highly conserved sequence in the 5' untranslated region of ferritin heavy- and light-subunit mRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85: 2171-5, 1988.
214. Melefors, Ö, Goossen, B, Johansson, HE, Stripecke, R, Gray, NK, Hentze, MW. Translational control of 5-aminolevulinate synthase mRNA by iron-responsive elements in erythroid cells. *J Biol Chem.* 268: 5974-8, 1993.
215. Panter, SS, Braughler, JM, Hall, ED. Clinically-silent mutation in the putative iron-responsive element in exon-17 of the beta-amyloid precursor protein gene. *J Neuropathol Exp Neurol.* 51: 459-63, 1992.
216. Zubenko, GS, Farr, J, Stiffer, JS, Hughes, HB, Kaplan, BB. Clinically silent mutation in the putative iron-response element in exon 17 of the b-amyloid precursor protein gene. *J Neuropathol Exp Neurol.* 51: 459-66, 1992.
217. Walden, WE, Daniels-McQueen, S, Brown, PH, Gaffield, L, Russell, DA, Beiser, D, Bailey, LC, Thach, RE. Translational repression in eukaryotes: partial purification and characterization of a repressor of ferritin mRNA translation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85: 9503-7, 1988.
218. Müllner, EW, Neupert, B, Kühn, LC. A specific mRNA binding factor regulates the iron-dependent stability of cytoplasmic transferrin receptor mRNA. *Cell.* 58: 373-82, 1989.
219. Harrell, CM, McKenzie, AR, Patino, MM, Walden, WE, Thiel, EC. Ferritin mRNA: interactions of iron regulatory elements with translational regulator protein P-90 and the effect on base-paired flanking regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88: 4166-70, 1991.
220. Müllner, EW, Rothenberger, S, Müller, AM, Kühn, LC. In vivo and in vitro modulation of the mRNA-binding activity of iron-regulatory factor. Tissue distribution and effects of cell proliferation, iron levels and redox state. *Eur J Biochem.* 208: 597-605, 1992.
221. Hentz, MW, Senanez, HN, O'Brien, SJ, Hartford, JB, Klausner, RD. Chromosomal localization of nucleic acid-binding proteins by affinity mapping: assignment of the IRE-binding protein gene to human chromosome 9. *Nucleic Acids Res.* 17: 6103-8, 1989.
222. Yu, Y, Radisky, E, Leibold, EA. The iron-responsive element binding protein - purification, cloning, and regulation in rat liver. *J Biol Chem.* 267: 19005-10, 1992.
223. Hentz, MW, Argos, P. Homology between IRE-BP, a regulatory RNA-binding protein, aconitase, and isopropylmalate isomerase. *Nucleic Acids Res.* 19: 1739-40, 1991.
224. Kennedy, MC, Mende-Mueller, L, Blondin, GA, Beinert, H. Purification and characterization of cytosolic aconitase from beef liver and its relationship to the iron-responsive element binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89: 11730-4, 1992.
225. Tang, CK, Chin, J, Harford, JB, Klausner, RD, Rouault, TA. Iron regulates the activity of the iron-responsive element binding protein without changing its rate of synthesis or degradation. *J Biol Chem.* 267: 24466-70, 1992.
226. Haile, DJ, Rouault, TA, Tang, CK, Chin, J, Hartford, JB, Klausner, RD. Reciprocal control of RNA-binding and aconitase activity in the regulation of the iron-responsive element binding protein - role of the iron-sulfur cluster. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89: 7536-40, 1992.
227. Haile, DJ, Rouault, TA, Hartford, JB, Kennedy, MC, Blondin, GA, Beinert, H, Klausner, RD. Cellular regulation of the iron-responsive element binding protein: disassembly of the cubane iron-sulfur cluster results in high affinity RNA binding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89: 11735-9, 1992.

228. Emery-Goodman, A, Hirling, H, Scarpellino, L, Henderson, B, Kühn, LC. Iron regulatory factor expressed from recombinant baculovirus - conversion between the RNA-binding apoprotein and Fe-S cluster containing aconitase. *Nucleic Acids Res.* 21: 1457-61, 1993.
229. Drapier, JC, Hirling, H, Wietzerbin, J, Kaldy, P, Kühn, LC. Biosynthesis of nitric oxide activates iron regulatory factor in macrophages. *EMBO J.* 12: 3643-9, 1993.
230. Weiss, G, Goossen, B, Doppler, W, Fuchs, D, Pantopoulos, K, Wernerfeldmayer, G, Wachter, H, Hentze, MW. Translational regulation via iron-responsive elements by the nitric oxide/NO-synthase pathway. *EMBO J.* 12: 3651-7, 1993.
231. Eisenstein, RS, Tuazon, PT, Schalinske, KL, Anderson, SA, Traugh, JA. Iron-responsive element binding protein. phosphorylation by protein kinase C. *J Biol Chem.* 268: 27363-70, 1993.
232. Henderson, BR, Seiser, C, Kühn, LC. Characterization of a second RNA-binding protein in rodents with specificity for iron-responsive elements. *J Biol Chem.* 268: 27327-34, 1993.
233. Webb, EC. *Enzyme Nomenclature.* San Diego: Academic Press. 1992.
234. Cammack, R, Wriggleworth, JM, Baum, H. Iron-dependent enzymes in mammalian systems. In: *Iron Transport and Storage.* Ponka, P, Ed. Boca Raton: CRC Press. pp. 17-39 1990
235. Dallman, PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr.* 6: 13-40, 1986.
236. Nebert, DW, Nelson, DR, Coon, MJ, Estabrook, RW, Feyerseisen, R, Fujii-Kuriyama, Y, Gonzales, FJ, Guengerich, FP, Gunsalus, IC, Johnson, EF, Loper, JC, Sato, R, Waterman, MR, Waxman, DJ. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol.* 10: 1-33, 1991.
237. Stuehr, DJ, Ikeda, SM. Spectral characterization of brain and macrophage nitric oxide synthases. Cytochrome P-450-like hemoproteins that contain a flavin semiquinone radical. *J Biol Chem.* 267: 20547-50, 1992.
238. White, KA, Marletta, MA. Nitric oxide synthase is a cytochrome P450 type hemoprotein. *Biochemistry.* 31: 6627-31, 1992.
239. Mayer, B, John, M, Heinzl, B, Werner, ER, Wachter, H, Schultz, G, Bohme, E. Brain nitric oxide synthase is a biopterin- and flavin-containing multi-functional oxido-reductase. *Febs Lett.* 288: 187-91, 1991.
240. Beard, JL. Neuroendocrine alterations in iron deficiency. *Prog Food Nutr Sci.* 14: 45-82, 1990.
241. Tucker, DM, Sandstead, HH. Spectral electroencephalographic correlates of iron status: Tired blood revisited. *Physiol Behav.* 26: 439-49, 1981.
242. Tucker, DM, Sandstead, HH, Swenson, RA, Sawler, BG, Penland, JG. Longitudinal study of brain function and depletion of iron stores in individual subjects. *Physiol Behav.* 29: 737-40, 1982.
243. Beard, JL, Haas, JD, Tufts, H, Spielvogel, E, Vargas, E, Rodriguez, C. Iron deficiency anemia and steady-state work performance at high altitude. *J Appl Physiol.* 64: 1878-84, 1988.
244. Thompson, CH, Green, YS, Ledingham, JG, Radda, GK, Rajagopalan, B. The effect of iron deficiency on skeletal muscle metabolism of the rat. *Acta Physiol Scand.* 147: 85-90, 1993.
245. Azevedo, JL, Willis, WT, Turcotte, LP, Rovner, AS, Dalman, PR, Brooks, GA. Reciprocal changes of muscle oxidases and liver enzymes with recovery from iron deficiency. *Am J Physiol.* 256: E401-E405, 1989.
246. Herbert, V. Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans. *Am J Clin Nutr.* 45: 679-86, 1987.
247. Ferguson, BJ, Skikne, BS, Simpson, KM, Baynes, RD, Cook, JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med.* 119: 385-90, 1992.
248. Beard, JL, Finch, CA. Iron deficiency. In: *Iron Fortification of Foods.* Clydesdale, F and Weimer, KL, Eds. New York: Academic Press, Inc. 1985

249. Finch, CA, Heubers, H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med.* 306: 1520-8, 1982.
250. Borel, MJ, Smith, SM, Derr, J, Beard, JL. Day-to-day variation in iron-status indices in healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 54: 729-35, 1991.
251. Gibson, RS. *Principles of Nutritional Assessment.* New York: Oxford University Press. 1990
252. *Measurement of Iron Status.* International Life Science Institute, Washington, DC. 1984
253. Lipschitz, DA, Cook, JD, Finch, CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *Proc Soc Exp Biol Med.* 148: 358-64, 1975.
254. Macaron, CI, Macaron, ZG. Increased serum ferritin levels In hyperthyroidism. *J Clin Endoc Metab.* 61: 672-6, 1985.
255. Leggett, BA, Brown, NN, Bryant, SJ, Duplock, L, Powell, IW, Halliday, JW. Factors affecting the concentration of ferritin in serum in a healthy Australian population. *Clin Chem.* 36: 1350-5, 1990.
256. Dallman, PR. Tissue effects of iron deficiency. In: *Iron in Biochemistry and Medicine.* Jacobs, A and Worwood, M, Eds. London: Academic Press. 1974
257. Huebers, HA, Finch, CA. Transferrin: physiologic behavior and clinical implications. *Blood.* 64: 763-7, 1984.
258. Dallman, PR. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol.* 19: 19-30, 1982.
259. Siimes, MA, Refino, C, Dallman, PR. Manifestations of iron deficiency at various levels of dietary iron intake. *Am J Clin Nutr.* 33: 570-4, 1980.
260. Beguin, Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis [editorial]. *Haematologica.* 77: 1-10, 1992.
261. Cook, JD, Skikne, BS, Baynes, RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med.* 44: 63-74, 1993.
262. Thorstensen, K, Romslo, I. The transferrin receptor: its diagnostic value and its potential as therapeutic target. *Scan J Clin Lab Invest.* 53 (Suppl 215): 113-20, 1993.
263. Carriaga, MT, Skikne, BS, Finley, B, Cutler, B, Cook, JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 54: 1077-81, 1991.
264. Skikne, BS, Flowers, CH, Cook, JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood.* 75: 1870-6, 1990.
265. Beguin, Y, Huebers, HA, Josephson, B, Finch, CA. Transferrin receptors in rat plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85: 637-40, 1988.
266. *Nutrition monitoring in the United States.* U.S. Government Printing Office, Washington, DC. 1986.
267. Group, ESW. Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr.* 42: 1318-30, 1985.
268. Seoane, NA, Roberge, AG, Page, M, Allard, C, Bouchard, C. Selected indices of iron status in adolescents. *J Can Diet.* 298-303, 1985.
269. DeMaeyer, E, Adiels-Tegman, M. The prevalence of anaemia in the world. *Wld Hlth Statist Quart.* 38: 302-16, 1985.
270. Hillman, RS, Finch, CA. *Red cell manual.* 5th ed. Philadelphia: F A. Davis Company. 1985.
271. National Research Council, Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowances.* 10th ed. Washington, D.C.: The National Academy of Sciences. 1989.

272. Dallman, PR. Changing iron needs from birth to adolescence. In: Nutritional Anemias. Fomon, SJ and Zlotkin, S, Eds. New York: Vervey/Raven Press, Ltd. 1992
273. Hallberg, L. Iron balance in pregnancy and lactation. In: Nutritional Anemias. Fomon, SJ and Zlotkin, S, Eds. New York: Vervey/Raven Press, Ltd. 1992
274. Romslo, I, Haram, K, Sagen, N, Augensen, K. Iron requirements in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. Br J Obstet Gynaecol. 90: 101-7, 1983.
275. Filer, IJ. Dietary Iron: Birth to Two Years. New York: Raven Press. 1989.
276. Macdougall, IC, Cavill, I, Hulme, B, Bain, B, McGregor, E, McKay, P, Sanders, E, Coles, GA, Williams, JD. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment - a new approach. Br Med J. 304: 225-6, 1992.
277. Humphries, JE. Anemia of renal failure. Use of erythropoietin. Med Clin North Am. 76: 711-25, 1992.

# Absorción de hierro: interacción con otros nutrientes

Sean R. Lynch

---

El hierro juega un papel esencial en muchos procesos metabólicos incluidos el transporte de oxígeno, el metabolismo oxidativo y el crecimiento celular.

En el individuo, el hierro se absorbe principalmente en el duodeno, es transportado a través del torrente sanguíneo y líquido extracelular unido a la transferrina y se almacena predominantemente dentro de la célula en forma de ferritina. El balance de hierro está rigurosamente controlado por la regulación en su absorción. Las pérdidas fisiológicas de hierro son pequeñas.

Tanto un inadecuado aporte de hierro a los tejidos corporales como una excesiva acumulación del mismo en el organismo llevan a una significativa morbilidad. Diversos componentes de la dieta, así como el estado nutricional del individuo en lo que respecta a otros nutrientes aparte del hierro, pueden tener un impacto importante tanto en la absorción como en el metabolismo del hierro. La primera parte de esta revisión se refiere a los efectos de la composición de los alimentos sobre la absorción del hierro y la segunda a los nutrientes que afectan la absorción, metabolismo y almacenamiento en el organismo.

## **ABSORCION DE HIERRO**

El hierro se encuentra presente en muchos alimentos (Bothwell et al., 1979). Los tejidos de origen animal contienen hierro bajo la forma de heme, ferritina y hemosiderina así como hierro ligado a las membranas y a compuestos de bajo peso molecular. En otros alimentos de origen animal el hierro puede estar unido a proteínas específicas como la lactoferrina de la clara de huevo y la fosfovitina de la yema. Los alimentos de origen vegetal contienen hierro bajo la forma de metaloproteínas, ferritina vegetal, hierro en la savia y complejos de hierro unidos a componentes estructurales y a compuestos de almacenamiento, principalmente como fitatos (Hazell, 1985). Los alimentos también pueden contener sales de hierro inorgánico como óxido de hierro o hidróxidos como contaminantes (Derman et al., 1977) o compuestos de hierro adicionados durante el procesamiento de fortificación de los alimentos.

En los últimos 30 años se ha progresado considerablemente en el conocimiento de la absorción del hierro merced al empleo de radioisótopos de hierro en los estudios de absorción en humanos. Los isótopos fueron inicialmente incorporados a diferentes alimentos en estudio por métodos hidropónicos en los alimentos de origen vegetal y por técnicas biosintéticas en los de origen

animal. Se observó una considerable variación en la absorción en los diferentes alimentos. El hierro derivado de los tejidos animales es generalmente mejor absorbido que el vegetal (Martínez -Torres and Layrisse, 1973). Pero cuando al estudiar comidas que contenían dos alimentos marcados con isótopos de hierro diferentes, se observó que la absorción de cada uno era modificada por el otro. Esto llevó al importante descubrimiento de que la biodisponibilidad del hierro está determinada por la composición de toda la comida que, en la mayoría de las circunstancias, no es una propiedad particular de cada alimento. En consecuencia, la metodología para medir la absorción del hierro de los alimentos se simplificó considerablemente, ya que es posible marcar la comida con una cantidad ínfima de radioisótopos agregada antes de su consumo evitándose la necesidad de la marcación intrínseca de cada uno de los múltiples componentes de la comida (Bjorn-Rasmussen et al., 1972, Cook et al., 1972).

Estudios posteriores consolidaron nuestro conocimiento acerca del comportamiento en el lumen del intestino delgado del hierro destinado a la absorción antes de entrar a las células de las mucosas (Charlton and Bothwell, 1983, Monsen et al., 1988, Cook, 1990). El hierro se comporta como si derivara de uno de dos pools de hierro en las comidas (Bjorn-Rasmussen et al., 1974). El pool más grande comprende el hierro de los vegetales, cualquier otro tipo de hierro soluble inorgánico presente y el hierro de la carne que no se encuentra en forma de heme (el pool de hierro no-heme). Los compuestos de heme, principalmente la hemoglobina y la mioglobina de la carne, constituyen alrededor del 10-15% de la ingesta de hierro en los países industrializados y conforma un pool diferente con una conducta absorbiva distinta (pool de hierro heme).

#### **ABSORCION DEL HIERRO NO HEME**

El estado de los depósitos de hierro es el determinante más importante de la absorción del hierro no-heme. Sin embargo los factores presentes en el lumen intestinal ejercen una poderosa influencia en la capacidad del organismo para extraer el hierro del pool luminal de hierro no-heme.

Son esenciales dos factores fisiológicos para lograr una óptima absorción: la secreción gástrica de ácido clorhídrico y la retención y mezcla de los alimentos en el estómago. El ácido gástrico es importante para la solubilización del hierro no heme en los alimentos. Bezwoda et al., (1978) demostraron una relación inversa entre el pH del jugo gástrico y la solubilización del hierro no-heme de una comida así como con el porcentaje de absorción. Sin embargo, estudios de Skikne et al., (1981) muestran que cuando se estudia la absorción de dietas occidentales es necesaria una marcada reducción del ácido gástrico antes que la absorción disminuya mensurablemente. Pacientes con aclorhidia, particularmente aquellos que han padecido cirugías gástricas extensas, habitualmente desarrollan anemia por deficiencia de hierro debido a una menor capacidad para absorber hierro no-heme de los alimentos, salvo que tomen suplementos de hierro medicinal (Bothwell et al., 1979).

La absorción de hierro no-heme es máxima cuando una sal soluble de hierro es administrada en ayunas a un individuo deplecionado en hierro. Este es el fundamento de la medida de absorción de referencia (sulfato ferroso con ácido ascórbico) que ha sido usada por muchos investigadores para corregir por variaciones en los requerimientos individuales de hierro entre diferentes sujetos experimentales al evaluar la biodisponibilidad de distintas fuentes de hierro alimentario (Layrisse et al. 1969; Hallberg, 1980).

En comparación con el valor de referencia, casi todas las comidas reducen significativamente el porcentaje de hierro absorbido; sin embargo algunos componentes de la dieta pueden actuar como facilitadores o como inhibidores de la absorción del pool común de hierro formado en el

estómago y en el intestino delgado superior. El balance entre estos factores determina la biodisponibilidad del hierro no-heme en la comida.

## FACILITADORES DE LA ABSORCION DEL HIERRO NO HEME

### Acido ascórbico

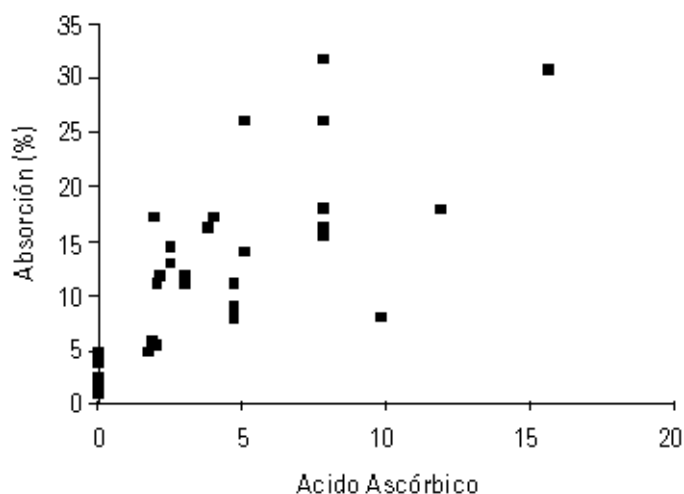
Cuando el ácido ascórbico es añadido a una comida de origen vegetal la absorción de hierro es aumentada en una proporción aproximada a la razón molar de ácido ascórbico/hierro, independientemente de que el ácido ascórbico sea introducido en forma purificada o en forma de frutas con alto contenido en ácido ascórbico (Lynch and Cook, 1980). En un estudio, una cantidad tan pequeña como 20 mg de ácido ascórbico añadida a un cocimiento de maíz fortificado con 2mg o 4 mg de hierro, incrementó su absorción 1.7 y 1.8 veces respectivamente (Disler et al. 1975a).

La absorción del hierro de comidas a base de vegetales se puede aumentar tanto como 6 veces con cantidades más importantes de ácido ascórbico (Figura 1, Lynch and Cook, 1980). La influencia del ácido ascórbico es más pronunciada en comidas inhibitoras y es efectiva en comidas que contienen niveles altos de los dos inhibidores principales de la absorción del hierro, fitatos y polifenoles (Cook and Monsen, 1977, Siegenberg et al., 1991). Cuando se agrega a una comida de alta biodisponibilidad que contenga carne se logra menor efecto favorecedor.

El ácido ascórbico es efectivo en promover la absorción de hierro sólo cuando se consume junto

### FIGURA 1

**Relación entre la absorción promedio de hierro no-heme corregida para la absorción del compuesto de referencia (ascorbato ferroso) y la relación molecular de ácido ascórbico a hierro en comidas de origen vegetal (Modificado de Lynch and Cook, 1980).**



con la fuente de hierro. Cook and Monsen (1970) demostraron que 500 mg de ácido ascórbico ingeridos con una comida aumentan la absorción alrededor de 6 veces, mientras que la misma cantidad tiene casi ningún efecto si se ingiere 4 u 8 horas antes de la comida. La forma de preparación de las comidas, especialmente la cocción a altas temperaturas (Disler et al., 1975 c) o

un calentamiento prolongado (Hallberg et al., 1982) pueden llevar a la oxidación de la vitamina y a la pérdida de sus propiedades benéficas.

El ácido ascórbico actúa manteniendo al hierro en forma soluble cuando el pH luminal aumenta una vez que el contenido gástrico pasa al duodeno. Cuando el hierro se encuentra en estado férrico es soluble solamente a PH ácido. El hierro férrico tiene una valencia coordinada de 6. En soluciones acuosas, los iones metálicos se unen unos a otros a través de uniones acuosas. Si el pH aumenta, los iones hidróxido se tornan disponibles y se forman polímeros metálicos o precipitados de hidroxilo metálico. Por encima de un pH 4 precipita casi todo el hierro como una solución de cloruro férrico. Sin embargo, si se agrega ácido ascórbico a cloruro férrico soluble en una solución ácida, se forma un complejo de ácido ascórbico y hierro que permanece soluble en un amplio rango de valores de pH (Conrad and Schade, 1968).

### **Acidos orgánicos**

Existen otros ácidos orgánicos menos estudiados que el ácido ascórbico que parecen tener efectos similares en estudios con comidas simples. Gillooly y coworkers (1983) midieron la absorción del hierro de 17 comidas vegetales. Todos los vegetales que se asociaron con hierro de buena biodisponibilidad contenían cantidades apreciables de uno o más de los ácidos orgánicos cítrico, málico o ascórbico. Al agregar ácido cítrico, málico o tartárico a una comida a base de arroz, mejora la absorción del hierro de 2 a 4 veces (Gillooly et al., 1983, Ballot et al., 1987). La absorción alta del hierro del maíz y de la cerveza de sorgo en el África sub-sahariana, se debe a la presencia de ácido láctico (Derman et al., 1980).

### **Tejidos animales**

Algunos tejidos animales incluidos carne bovina, pollo, pescado, cordero, hígado y el cerdo mejoran el estado nutricional de hierro al proveer hierro de alta biodisponibilidad y al facilitar la absorción del pool de hierro no-heme (Cook and Monsen 1976, Lynch et al., 1989 a). Pero a diferencia del ácido ascórbico, solamente se produce un modesto aumento en el porcentaje de absorción cuando se ofrecen cantidades crecientes de proteína tisular. El factor -o factores-responsables de las propiedades benéficas del tejido animal sobre la absorción del hierro permanecen pobremente caracterizados. Se ha sugerido que los péptidos liberados durante la digestión proteolítica por la pepsina en el estómago pueden aumentar la solubilidad del hierro inorgánico (Kane y Miller, 1984, Slatkavitz y Clydesdale, 1988, Hurrell et al., 1988). Martínez-Torres y Layrisse (1970) proponen que el efecto cárneo es una propiedad específica de su composición en aminoácidos y que son particularmente importantes los residuos que contienen cisteína (Martínez-Torres et al., 1981). Es improbable que la cisteína de por sí sea un importante facilitador de la absorción de hierro, pero la digestión enzimática de las dos principales proteínas miofibrilares de la carne, actina y miosina, producen un gran número de péptidos que contienen cisteína y son estables en el tracto gastrointestinal con grupos tiol que tienden a permanecer sin oxidarse (Taylor et al., 1986). Estos péptidos podrían unirse al hierro manteniendo su solubilidad y disponibilidad para la absorción. Sin embargo, algunos estudios in vitro, han producido evidencias en contrario, sugiriendo que el hierro, en presencia de productos de la digestión enzimática de la carne, forma complejos con grupos carboxilo y no con grupos tiol (Fitzsimmons et al., 1985, Shears et al., 1987).

Los efectos del tejido animal pueden ser más complejos, y diversos mecanismos pueden estar involucrados. Torrance et al., (1982) proponen que la carne actúa principalmente reduciendo el efecto inhibitorio de los polifenoles. Kapsokefalou and Miller (1991) encontraron un aumento en la estabilidad del hierro ferroso durante la digestión in-vitro de la carne bovina, sugiriendo que la carne tiene un efecto reductor. Finalmente, Zhang et al.. (1990) proponen que la carne puede



actuar estimulando la producción de ácido gástrico.

## INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL HIERRO NO HEMINICO

### Fitatos:

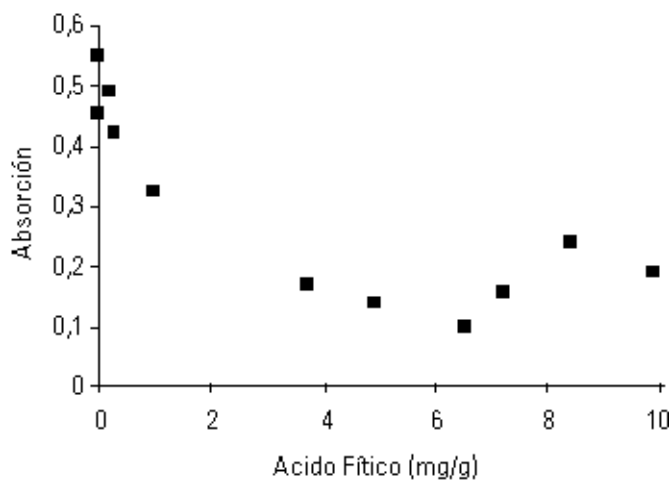
La reducida absorción del hierro de comidas que contienen salvado de trigo llevó a Widdowson and McCance (1942) a sospechar que los fitatos podrían ser un importante factor inhibitorio. Un gran número de estudios posteriores han demostrado que el fitato es un importante inhibidor en cereales como trigo, avena, sorgo, trigo integral, arroz integral y porotos (Gillooly et al., 1983, 1984 a, Rossander-Hulthen et al., 1990, Hurrell et al., 1992).

Un estudio no pudo demostrar diferencias en la absorción de hierro entre comidas preparadas con porotos de soja con grandes diferencias en su contenido en fitatos (Beard et al., 1988). Recientes estudios muy cuidadosos proveen una explicación a esos hallazgos. Estudios empleando trigo (Hallberg et al., 1989) o porotos de soja (Hurrell et al., 1992) muestran que aún pequeñas cantidades de fitatos son fuertemente inhibitorias (Figura 2). Más aún, en el estudio de Hurrell et al., (1992) empleando aislados de proteínas de soja se encontró que no hubo aumento en el efecto inhibitorio del fitato en concentraciones de ácido fítico superiores a 4 mg /g de aislado de proteína de soja. Este descubrimiento tiene importantes implicancias prácticas pues es posible desfitizar industrialmente algunos productos alimenticios para mejorar la absorción del hierro, pero es claro que la desfitización debe ser relativamente completa para ser efectiva.

Los detalles del mecanismo mediante el cual los fitatos inhiben la absorción del hierro no han sido

### FIGURA 2

**Relación entre la absorción de hierro no-heme y la concentración de fitato (mg/g) en once comidas conteniendo un aislado de proteína de soja. La absorción se expresa como fracción de la absorción de una comida de control conteniendo clara de huevo para eliminar el efecto de las diferencias en el estado nutricional en hierro de los sujetos experimentales. El contenido aproximado en ácido fítico (mg) de cada comida puede ser calculado multiplicando la concentración de ácido fítico (mg/g) de los aislados proteicos de soja por 33 (Modificado de Hurrell et al., 1992).**



definidos. El fitato monoférrico, que constituye sólo una pequeña proporción del fitato del salvado, no es inhibidor (Simpson et al., 1981) pero la formación de complejos de fitato diférrico y tetraférrico en el tracto gastrointestinal puede hacer al hierro no disponible para la absorción (Morris and Ellis, 1982).

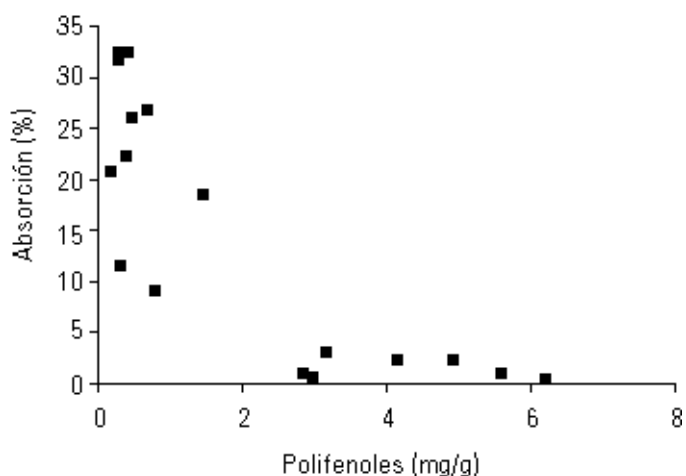
### Polifenoles

Disler et al. (1975a) encontraron que el té es un poderoso inhibidor de la absorción del hierro. Estudios posteriores mostraron que ello se debe principalmente a su contenido en taninos (Disler et al., 1975b). Los polifenoles se encuentran presentes en otras infusiones populares (café, mate) y son constituyentes de muchos vegetales incluidos algunos cereales. Los polifenoles parecen ser equivalentes en importancia a los fitatos como inhibidores de la absorción del hierro no hemínico. La magnitud de la inhibición varía inversamente al contenido de polifenoles (Gillooly et al., 1983). Como en el caso de los fitatos, el efecto máximo ocurre a bajas concentraciones de polifenoles (Figura 3) lo que ha sido demostrado al medir la absorción de hierro no-heme de comidas con un contenido variable en polifenoles y también al evaluar la absorción de galletitas de trigo o de pan desfitizado a las cuales se les agregó cantidades crecientes de ácido tánico (Brune et al., 1989, Siegenberg et al., 1991). Se piensa que los polifenoles actúan a través de la formación de complejos entre los grupos hidroxilo de los compuestos fenólicos y las moléculas de hierro haciendo al hierro no disponible para la absorción.

### Productos de digestión proteica

#### FIGURA 3

Relación entre el contenido en polifenoles de vegetales y absorción promedio de hierro no-heme (Modificado de Gillooly et al., 1983).



Mientras que los tejidos animales mejoran la absorción del hierro no hemínico (discutido anteriormente) algunas proteínas de origen animal o vegetal ejercen un efecto inhibitorio. Cuando se agregan a una comida semipurificada -consistente en almidón de maíz hidrolizado y aceite de maíz- fuentes proteicas, de origen animal como la leche entera, caseinato y proteínas derivadas del suero de la leche, queso, huevo entero y clara de huevo o la albúmina sérica bovina purificada disminuyen la absorción entre 10 y 50% del valor obtenido con la comida base (Cook and Monsen,

1976, Hurrell et al., 1988, 1989, Lynch et al., 1989). La albúmina sérica bovina fue la menos inhibidora mientras que las proteínas del suero las más inhibidoras. Dos proteínas vegetales también tuvieron marcado efecto inhibitorio, el gluten de trigo y la proteína de soja.

Algunos alimentos de origen vegetal que son importantes fuentes de proteína se han estudiado detalladamente. Algunas legumbres (Lynch et al., 1984, Mac Farlane et al., 1988 a) y miembros de la familia de las nueces reducen la absorción del hierro no-heme (Mac Farlane et al., 1988b). El procesamiento puede ser importante en el caso de los porotos de soja: productos ampliamente utilizados como harina de soja integral, harina de soja texturizada y aislados de proteína de soja son marcadamente inhibidores (Cook et al., 1981, Morck et al., 1982, Gillooly et al., 1984 b, Derman et al., 1987). Por otro lado, en los alimentos fermentados basados en soja, que son importantes componentes de las dietas de muchos países de Asia, como silken tofu, sufu, tempeh, natto y niso, el hierro es más biodisponible (Mac Farlane et al., 1990).

En los productos de soja los factores responsables de la inhibición de la absorción del hierro no se han individualizado completamente aunque la importancia de los fitatos ha sido claramente establecida (Hurrell et al., 1992). De cualquier modo, hasta los aislados de proteína de soja que son prácticamente libres de fitatos son marcadamente inhibidores. Lynch et al. (1994) fueron capaces de mostrar la presencia de una sustancia proteica en aislados de proteína de soja que inhibe la absorción de hierro no-heme independientemente del efecto del fitato. Las dos fracciones proteicas mayores en los porotos de soja (7S conglucina y 11 S glicina) fueron purificados y desfitados. La fracción esencialmente libre de fitato 7S conglucina, tiene un efecto inhibitorio aproximadamente equivalente al del fitato, mientras que la fracción 11S glicina era solamente inhibidora en presencia de fitatos. Observaciones recientes de Mac Farlane et al. (1990) y Baynes et al. (1990) también sugieren un rol importante de la proteína. Ellos encontraron que la mejoría en la biodisponibilidad del hierro en productos de soja fermentados se puede correlacionar con la disminución del tamaño de los polipéptidos predominantes remanentes después de la fermentación.

### **Calcio:**

El agregado de calcio a una comida en forma de leche o sal inorgánica, disminuye el porcentaje de absorción del hierro no-heme en los seres humanos. El efecto del calcio es complejo y los mecanismos por los cuales interfiere con la absorción del hierro no se conocen acabadamente. Un estudio inicial consistió en una comida simple compuesta por ingredientes semipurificados que contenían poca cantidad de calcio y baja biodisponibilidad de hierro (Monsen and Cook, 1976). El agregado de calcio y fosfato disminuyó el porcentaje de absorción del hierro de esta comida, mientras que el agregado de cualquiera de los mismos por separado no produjo efecto.

Más recientemente, Hallberg et al. (1991) demostraron que la adición de cloruro de calcio (entre 40 a 600 mg) causaba una disminución (en relación a la dosis hasta 300 mg Ca) en la absorción del hierro no-heme de una comida compuesta por masas de trigo que contenían originalmente 10 mg de calcio y 3.8 mg de hierro. Cuando el calcio se incorporaba a la masa antes del horneado el efecto inhibitorio era mayor y se correlacionaba con aumento en el contenido en fitatos de las masas. Los autores postularon dos mecanismos mediante los cuales el calcio inhibe la absorción del hierro: el calcio incorporado a la masa disminuye la degradación del fitato durante la fermentación y el horneado o que calcio en los panes, en el momento de ser consumidos disminuyen directamente la absorción del hierro. También encontraron una pequeña disminución en la absorción del hierro heme después del agregado de 165 mg de calcio como cloruro de calcio a una hamburguesa.

Cook et al. (1991b) evaluaron los efectos de varias sales de calcio empleadas comúnmente como

suplementos sobre la absorción del hierro no-heme de los alimentos y de suplementos de hierro. El carbonato de calcio sólo, sin la comida, no inhibe la absorción del sulfato ferroso a una dosis de 600 mg de calcio y 18 mg de hierro; en cambio, a igual dosis, el citrato de calcio y el fosfato de calcio disminuyen la absorción en 49% y 62% respectivamente. Cuando los suplementos se tomaron juntamente con una hamburguesa, todos actuaban como inhibidores.

Estos investigadores también evaluaron los efectos del carbonato de calcio, citrato de calcio y fosfato de calcio en la absorción de hierro de dos comidas que no contenían suplementos de hierro. Una era una hamburguesa con una alta biodisponibilidad de hierro y la otra comida con huevo, café y copos de salvado (de baja biodisponibilidad). El efecto inhibitorio era significativamente mayor en la última comida.

Los dos últimos estudios, realizados en seres humanos, sugieren que el calcio interfiere con la absorción del hierro debido a interacciones que ocurren en el lumen. Parecen ser complejas e involucran otros componentes dietarios. El efecto inhibitorio depende del tipo de comida, su contenido normal en calcio y en algunas instancias de la inhibición de la degradación de fitatos durante la cocción. Estas observaciones pueden revestir importancia para las mujeres que toman suplementos de calcio.

### **Fibra:**

En estudios *in vitro*, componentes de la fibra ligan al hierro. Sin embargo existe poca evidencia a partir de estudios realizados en humanos para sugerir que la fibra tiene un importante rol. La desfitización enzimática del salvado anula casi totalmente su efecto inhibitorio (Hallberg, 1987).

Varios componentes purificados de la fibra han sido probados en su efecto sobre la absorción del hierro en humanos. Las pectinas y la celulosa no son inhibitorias. Ispagula y psyllium producen una leve disminución en la absorción (Rossander, 1987).

### **Hierro hemínico:**

En los seres humanos es mucho más efectiva la absorción del pequeño pool de hierro hemínico de comidas que contienen pescado o carne que la absorción del hierro no hemínico. Como en el caso del hierro no-heme, la absorción es mayor en individuos deficientes en hierro pero el cambio es proporcionalmente menor (Bothwell et al., 1979, Lynch et al., 1989 b). El hierro heme se absorbe relativamente bien en todas las circunstancias. Más aún, la absorción de hierro heme es independiente de la composición de las comidas y es poco afectada por los estimuladores e inhibidores que modifican la absorción del hierro no-heme, aunque otros componentes de la comida son necesarios para asegurar una adecuada absorción pues el hierro heme puro administrado en ayunas se absorbe pobremente (Conrad et al., 1966). En un estudio se observó que un aislado de proteína de soja mejora la absorción del hierro hemínico (Lynch et al., 1985); las sales de calcio inhibían moderadamente la absorción (Hallberg et al., 1991).

### **La importancia de la biodisponibilidad en las dietas complejas**

Casi no existe duda que la biodisponibilidad es un importante determinante de la absorción del hierro. Sin embargo es necesario considerar esta aseveración con alguna precaución. Toda la información previamente analizada deriva de la ingestión de comidas simples. Los diseños experimentales de esos estudios se pensaron para optimizar los efectos estimuladores o inhibidores de un factor en los alimentos. En la mayoría de los casos, las comidas se consumen después de un ayuno nocturno, lo cual no es comparable a la realidad alimentaria cotidiana de la

mayoría de los individuos. Las dietas occidentales son muy variadas en su composición lo que produce una compleja interacción entre ligandos favorecedores e inhibidores.

Un reciente estudio realizado en los Estados Unidos (Cook et al., 1991 a) sugiere que los estudios hechos con un solo alimento suelen exagerar la biodisponibilidad del hierro. Cook y sus colegas, midieron la absorción total de hierro de panes marcados extrínsecamente ingeridos conjuntamente con 28 comidas diferentes a lo largo de un período de dos semanas. Esto permitió medir la absorción de hierro no heme durante dos semanas. También se probaron dietas diseñadas para mejorar o empeorar la biodisponibilidad del hierro no-heme; para cada caso se hicieron comparaciones con pruebas de absorción de una sola comida. Se encontró buena concordancia entre el porcentaje total de absorción del hierro marcado ingerido en dos semanas y la absorción en una sola comida representativa de la dieta habitual de los individuos. Sin embargo el efecto de tanto los facilitadores como de los inhibidores de la absorción fue mayor en los estudios de una sola comida, apoyando el concepto que el impacto de los ligandos presentes en las dietas occidentales sobre la biodisponibilidad del hierro puede exagerarse en estudios con una sola comida.

Las conclusiones obtenidas de este estudio están apoyadas por datos de encuestas dietéticas. La carne es el único ítem dietario cuyo consumo ha demostrado correlacionarse firmemente con el estado de los depósitos de hierro (Bothwell et al., 1979). Más aún, Cook et al. (1984) no pudieron demostrar efectos sobre los depósitos de hierro al suplementar la dieta de voluntarios norteamericanos con 2 g de ácido ascórbico por día durante un período de más de 2 años.

Son necesarios más estudios con un diseño experimental parecido al anterior para evaluar la importancia de los factores que afectan la biodisponibilidad del hierro en las dietas comúnmente monótonas de los países en desarrollo. La alimentación de los lactantes y de los niños es particularmente importante en este sentido, pues intuitivamente uno podría esperar mayores efectos sobre la biodisponibilidad a la vez que mayor concordancia con los resultados de una sola comida. Existe alguna evidencia experimental para esta hipótesis. Un ejemplo proviene de Chile (INACG, 1986), donde la leche fortificada con hierro y ácido ascórbico tuvo un impacto mayor sobre la nutrición férrica de los menores de 1 año que la leche fortificada únicamente con hierro.

## **NUTRIENTES CON EFECTO SISTEMICO SOBRE LA ABSORCION DEL HIERRO**

### **Vitamina A**

En varias encuestas se ha observado una correlación directa entre el retinol sérico y los niveles de hemoglobina en mujeres y niños (Mejía et al., 1977, Mohanram et al., 1977, Hodges et al., 1978, Suharno et al., 1993, Wolde-Gebriel et al., 1993). También se ha demostrado asociación con la deficiencia de vitamina A evaluada por impresión citológica de la conjuntiva (Lloyd-Puryear et al., 1989). Las deficiencias alimentarias de vitamina A y de hierro coexisten frecuentemente en los países en desarrollo (Mejía and Chew, 1988, Mejía, 1992) pero la deficiencia de vitamina A afecta el transporte de hierro y la producción de células rojas de la sangre. Observaciones realizadas en seres humanos y en animales experimentales ha demostrado que la anemia asociada con una deficiencia marginal de vitamina A se caracteriza por disminución en la concentración sérica de hierro, en la capacidad total de hierro ligado y de la saturación de transferrina y por aumento del almacenamiento de hierro en hígado y bazo (Hodges et al., 1978, Mejía et al., 1979, Sijtsma et al., 1993, Roodenburg et al., 1994).

En poblaciones con niveles bajos de retinol sérico, la suplementación con vitamina A únicamente

puede resultar en un aumento en la concentración de hemoglobina (Mejía and Arroyave, 1982, Mejía and Chew 1988, Muhilal et al., 1988). Mejía and Chew (1988) en un intento por separar los roles patogénicos de la vitamina A y del hierro estudiaron a 99 niños de 1-8 años que padecían de anemia nutricional. Los niños se dividieron en cuatro grupos y fueron suplementados durante cuatro meses con Vitamina A solamente, hierro solamente, Vitamina A + hierro o un placebo. La suplementación de vitamina A produjo una elevación significativa en los niveles de retinol sérico, de hemoglobina, hierro sérico y de la saturación de transferrina pero no produjo cambios en la ferritina sérica. El hierro solo produjo un aumento significativo en la concentración de hierro y hierro sérico. Los autores concluyen que tanto la deficiencia de vitamina A como la de hierro contribuían a producir anemia en estos niños.

Recientemente Suharno et al., (1993) extrajeron conclusiones similares de una investigación en embarazadas anémicas en el oeste de Java. La administración de vitamina A y hierro resultó en una mejoría de los niveles de hemoglobina pero el mejor efecto se obtuvo en el grupo al cual se le administraron ambos nutrientes simultáneamente. Un aumento en la concentración de la ferritina sérica se pudo observar únicamente en los grupos suplementados con hierro.

Estos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina A dificulta la movilización de los depósitos de hierro y que tiene poca influencia en la absorción del hierro. La medición en ratas de los efectos de la deficiencia de vitamina A sobre el metabolismo del hierro, eritropoyesis y sobrevivencia de células rojas apoya esta conclusión. La absorción de hierro no se modifica o aumenta (Amine et al., 1970, Mejía et al., 1979, Sijtsman et al., 1993, Roodenberg et al., 1994); la concentración de hierro en los órganos de depósito aumenta, pero su liberación hacia células eritroides parece estar afectada; otros factores adicionales pueden ser un acortamiento en el tiempo de vida de los eritrocitos y la supresión de la hematopoyesis. La similitud entre estos hallazgos y la anemia habitualmente asociada a enfermedades neoplásicas o inflamatorias (Anemia de las enfermedades crónicas) llevó a Thurnham (1993) a especular que la vitamina A puede actuar mediante la supresión de los reactantes de fase aguda.

### **Acido ascórbico**

La interacción más importante entre el ácido ascórbico y el hierro desde el punto de vista de la anemia nutricional es el efecto en la biodisponibilidad que ya ha sido discutido. Esta es una interacción directa entre el ácido ascórbico y el hierro no-heme en el lumen del intestino delgado superior y no se relaciona con el estado nutricional en ácido ascórbico del individuo. No obstante, el ácido ascórbico ha demostrado influir en el almacenamiento y transporte del hierro en el organismo. El escorbuto todavía ocurre, aunque raramente, en humanos con depósitos excesivos de hierro en Sudáfrica (Bothwell et al., 1979); los depósitos tisulares de ácido ascórbico se encuentran reducidos en muchos otros que no tienen evidencias clínicas de escorbuto. Se cree que la baja concentración tisular de ácido ascórbico resulta de una ingesta dietaria subóptima de vitamina C combinada con una excesiva oxidación de la vitamina en presencia de una sobrecarga de hierro.

Los individuos con deficiencia de ácido ascórbico tienen un defecto en la liberación del hierro de las células reticuloendoteliales. La administración de ácido ascórbico a estos individuos deficientes produce un rápido aumento en la concentración de hierro sérico (Wapnick et al., 1970). En estudios empleando cobayos con escorbuto se demostró que la liberación del hierro almacenado en los hepatocitos no está afectada pero que la liberación reticuloendotelial es defectuosa (Lipschitz et al., 1971, Lynch et al., 1974). Los factores responsables son desconocidos. Observaciones recientes in vitro realizadas por Toth y Bridges (1995) sugieren que el ácido ascórbico puede ser importante para modular la síntesis de ferritina y consecuentemente afectar

los depósitos de hierro. El mecanismo puede involucrar la regulación del RNAm para la síntesis de ferritina por la proteína sensible al hierro.

## **COMPETENCIA CON OTROS METALES PARA LA ABSORCIÓN**

La absorción de los metales cercanos al hierro en la tabla periódica de los elementos, está aumentada en animales con deficiencia de hierro (Bothwell et al., 1979). Estos son el cobalto, níquel, manganeso, zinc y cadmio. La absorción de plomo también aumenta en seres humanos con deficiencia de hierro. La mayor absorción de manganeso y cobalto en ratas con deficiencia de hierro puede ser inhibida competitivamente por el hierro y viceversa. Estos hallazgos sugieren que el hierro y otros metales puedan compartir algunos pasos en su absorción. A excepción del zinc, hay poca evidencia que sugiera un efecto importante en la nutrición de micronutrientes.

### **Zinc**

Alguna preocupación existe acerca de los potenciales efectos adversos de alimentos suplementados con hierro sobre la nutrición en zinc (Walsh et al., 1994). Sin embargo, las mediciones de la absorción del zinc sugieren que existe menor interacción entre el hierro y el zinc en humanos que en ratas. Los seres humanos con mayor capacidad para absorber hierro no absorben más zinc (Valberg et al., 1984). Cuando se administran conjuntamente sales de zinc y de hierro en ayunas, se requiere una mayor relación zinc a hierro en humanos que en roedores (Walsh et al., 1994) para producir disminución en la absorción de zinc. Empleando una técnica con radioisótopos y conteo de cuerpo total, Sandstrong y col. (1985), no encontraron inhibición de la absorción de zinc a una relación molar de Fe/Zn 2.5:1 cuando ambos metales se administraban en agua; al aumentar la relación molar a 25:1 disminuye la absorción del zinc significativamente. Sin embargo, cuando el zinc y el hierro eran administrados a la misma relación molar con una comida, no se observaron efectos inhibitorios. Otros investigadores han hecho observaciones similares (Valberg et al., 1984, Walsh et al., 1994). Pareciera entonces que cualquier influencia que pueda tener el hierro en la absorción del zinc es menor en presencia de ligandos en alimentos que modifican la biodisponibilidad de ambos metales (Walsh et al., 1994); hasta los alimentos generosamente fortificados con hierro, no parecieran ser perjudiciales para la nutrición en zinc mientras que la ingesta de zinc no sea muy baja o que la dieta esté compuesta de alimentos altamente refinados.

La medición de los niveles de zinc plasmático en mujeres que toman suplementos durante el embarazo ha dado resultados conflictivos (Walsh et al., 1994). La administración diaria de un suplemento de hierro (30 mg) a niños de 1 año no produce efectos sobre la concentración sérica de zinc (Yip et al., 1985).

Finalmente la posibilidad de que suplementos de zinc puedan interferir en la absorción del hierro también necesita ser considerada. Yardick et al., (1989) observó una modesta pero significativa caída del hematocrito y de los niveles séricos de ferritina en 18 mujeres de 25-40 años que tomaban un suplemento diario de zinc (50 mg día) sin hierro adicional.



## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Desde el punto de vista de la anemia nutricional, las interacciones más importantes entre el hierro y otros componentes alimentarios son las que afectan la absorción del hierro no-heme. La anemia por deficiencia de hierro resulta de la incapacidad de los mecanismos absorptivos para extraer suficiente hierro de los alimentos. Factores en los alimentos pueden favorecer o inhibir la absorción del hierro. Los facilitadores de la absorción del hierro mejor estudiados son los tejidos animales como la carne vacuna, aves, pescado y ácidos orgánicos. El ácido ascórbico ha sido el más estudiado, pero otros ácidos como el cítrico, málico, tartárico y láctico también son efectivos. Los principales inhibidores de la absorción del hierro son los fitatos y los polifenoles y algunas proteínas de origen animal y vegetal. Es importante notar que aún pequeñas concentraciones de los inhibidores más potentes, los fitatos y polifenoles, ejercen un efecto pronunciado. Mejorar la disponibilidad del hierro en algunos alimentos pueden requerir de la remoción casi completa de estos compuestos.

La mayoría de los estudios de disponibilidad de hierro se han realizado a partir de comidas simples. La marcación isotópica de una dieta occidental durante un período de dos semanas, sugiere que el efecto de los modificadores de la disponibilidad se ve exagerado en los estudios de alimentos aislados. Sin embargo, esto puede ser un reflejo de la complejidad de las dietas occidentales. Existe una necesidad de realizar estudios de largo plazo en países en desarrollo.

Se ha estudiado mucho la interacción del hierro con otros nutrientes. La deficiencia de vitamina A se asocia a anemia y bajos niveles de hierro circulante. La anemia parece ser consecuencia de un impedimento en la liberación de hierro de los depósitos resultando en una liberación subóptima de hierro a la médula ósea. El zinc y el hierro son suplementos nutricionales necesarios en muchas situaciones. Existe alguna preocupación en este sentido ya que la fortificación con uno puede llevar a la inadecuada absorción del otro. Aún cuando esto puede suceder al administrar soluciones de hierro inorgánico y zinc, existe poca evidencia de un efecto importante cuando ambos metales se dan con los alimentos en cantidades dentro de las consideradas óptimas para la fortificación.

## REFERENCIAS

- Amine E.K., Corey J., Hegsted D.M., Hayes K.C. (1970) Comparative hematology during deficiencies of iron and vitamin A in the rat. *J. Nutr.* 100, 1033-1040.
- Ballot D., Baynes R.D., Bothwell T.H., Gillooly M., MacFarlane B.J., MacPhail A.P., Lyons G., Derman D.P., Bezwoda W.R., Torrance J.D. (1987) The effects of fruit juices and fruits on the absorption of iron from a rice meal. *Br. J. Nutr.* 57, 331-343.
- Baynes R.D., MacFarlane B.J., Bothwell T.H., Siegenberg D., Bezwoda W.R., Schmidt U., Lamparelli R.D., Mayet F., MacPhail A.P. (1990) The promotive effect of soy sauce on iron absorption in human subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 44, 419-424.
- Beard J.L., Weaver C.M., Lynch S.R., Johnson C.D., Dassenko S., Cook J.D. (1988) The effect of soybean phosphate and phytate content on iron bioavailability. *Nutr. Res.* 8, 345-352.
- Bezwoda W., Charlton R., Bothwell T., Torrance J., Mayet F. (1978) The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J. Lab. Clin. Med.* 92, 108-116.
- Bjorn-Rasmussen E., Hallberg L., Walker R.B. (1972) Food iron absorption in man. I Isotopic exchange of iron between food iron and inorganic iron salts added to food: Studies on maize, wheat and eggs. *Am. J. Clin. Nutr.* 25, 317-323.
- Bjorn-Rasmussen E., Hallberg L., Isaksson B., Arvidsson B. (1974) Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. *J. Clin. Invest.* 53, 247-255.



Bothwell T.H., Charlton R.W., Cook J.D., Finch C.A. (1979) *Iron Metabolism in Man*. Blackwell Scientific Public, Oxford, U.K.

Brune M., Rossander L., Hallberg L. (1989) Iron absorption and phenolic compounds: Importance of different phenolic structures. *Eur. J. Clin. Nutr.* 43, 547-558.

Charlton R.W. and Bothwell T.H. (1983) Iron absorption. *Ann. Rev. Med.* 34, 55-68. 1983.

Conrad M.E., Cortell S., Williams H.L., Foy A.L. (1966) Polymerization and intraluminal factors in the absorption of hemoglobin iron. *J. Lab. Clin. Med.* 68, 659-668.

Conrad M.E. and Schade S.G. (1968) Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology.* 55, 35-45.

Cook J.D. and Monsen E.R. (1976) Food iron absorption in human subjects III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 859-867.

Cook J.D. and Monsen E.R. (1977) Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 30, 235-241.

Cook J.D., Layrisse M., Martinez-Torres C., Walker R., Monsen E., Finch C.A. (1972) Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J. Clin. Invest.* 51, 805-815.

Cook J.D., Morck T.A., Lynch S.R. (1981) The inhibitory effect of soy products on nonheme iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 36, 2622-2629.

Cook J.D., Watson S.S., Simpson K.M., Lipschitz D.A., Skikne B.S. (1984) The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. *Blood* 64, 721-726.

Cook J.D. (1990) Adaptation in iron metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 51, 301-308.

Cook J.D., Dassenko S.A., Lynch S.R. (1991a) Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 717-722.

Cook J.D., Dassenko S.A., Whittaker P. (1991b) Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 106-111.

Derman D., Sayers M., Lynch S.R., Charlton R.W., Bothwell T.H., Mayet F. (1977) Iron absorption from a cereal-based meal containing cane sugar fortified with ascorbic acid. *Br. J. Nutr.* 38, 261-269.

Derman D.P., Ballot D., Bothwell T.H., MacFarlane B.J., Baynes R.D., MacPhail A.P., Bothwell J.E., Bezwoda W.R., Mayet F. (1987) Factors influencing the absorption of iron from soya-bean protein products. *Br. J. Nutr.* 57, 345-353.

Derman D.P., Bothwell T.H., Torrance J.D., Bezwoda W.R., MacPhail A.P., Kew M.C., Sayers M.H., Disler P.B., Charlton R.W. (1980) Iron absorption from maize (*Zea mays*) and sorghum (*sorghum vulgare*) beer. *Br. J. Nutr.* 43, 271-279.

Disler P.B., Lynch S.R., Charlton R.W., Torrance J.D., Bothwell T.H., Walker R.B., Mayet F. (1975a) The effect of tea on iron absorption. *Gut.* 16, 193-200.

Disler P.B., Lynch S.R., Torrance J.D., Sayers M.H., Bothwell T.H., Charlton R.W. (1975b) The mechanism of the inhibition of iron absorption by tea. *S. Afr. J. Med. Sci.* 40, 109-116.

Disler P.B., Lynch S.R., Charlton R.W., Bothwell T.H., Walker R.B., Mayet F. (1975c) Studies on the fortification of cane sugar with iron and ascorbic acid. *Br. J. Nutr.* 34, 141-152.

Fitzsimmons B.W., Hume A., Larkworthy L.F., Turnbull M.H., Yavari, A. (1985) The preparation and characterization of some complexes of iron (II) with amino acids. *Inorg. Chim. Acta* 106, 109-114.

Gillooly M., Bothwell T.H., Torrance J.D., MacPhail A.P., Derman D.P., Bezwoda W.R., Mills W., Charlton R.W. (1983) The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Br. J. Nutr.* 49, 331-342.

Gillooly M., Bothwell T.H., Charlton R.W., Torrance J.D., Bezwoda W.R., MacPhail A.P., Derman D.P., Novelli L., Morall P., Mayet F. (1984a) Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br. J. Nutr.* 51, 37-46.

Gillooly M., Torrance J.D., Bothwell T.H., MacPhail A.P., Derman D., Mills W., Mayet F. (1984b) The relative effect of ascorbic acid on iron absorption from soy-based and milk-based infant formulas. *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 555-527.

Hallberg, L. (1980) Food iron absorption. In: *Methods in Hematology: Iron.* (ed. J.D. Cook) Churchill and Livingstone, New York, pp.116-133.

Hallberg L., Rossander L., Persson H., Svahn E. (1982) Deleterious effects of prolonged warming of meal on ascorbic acid content and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 36, 846-850.

Hallberg L. (1987) Wheat fiber, phytates and iron absorption. *Scand. J. Gastroenterol (Suppl)* 129, 73-79.

Hallberg L., Brune M., Rossander L. (1989) Iron absorption in man: ascorbic acid and dose dependent inhibition by phytate. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 140-144.

Hallberg L., Brune M., Erlandsson M., Sandberg A-S., Rossander-Hulten L. (1991) Calcium: Effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 112-119.

Hazell T. (1985) Minerals in foods: Dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability. *Wld. Rev. Nutr. Diet* 46, 1-123.

Hodges R.E., Sauberlich H.E., Canham J.E., Wallace D.L., Rucker R.B., Mejia L., Mohanram M. (1978) Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 31, 876-885.

Hurrell R.F., Lynch S.R., Trinidad T.P., Dassenko S.A., Cook J.D. (1988) Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beet muscle and egg white. *Am. J. Clin. Nutr.* 47, 102-107.

Hurrell R.F., Lynch S.R., Trinidad T.P., Dassenko S.A., Cook J.D. (1989) Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 546-552.

Hurrell R.F., Juillerat M-A., Reddy M.B., Lynch S.R., Dassenko S.A., Cook J.D. (1992) Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 56, 573-578.

International Nutritional Anemia Consultative Group (1986). *Combating iron deficiency in Chile: A case study.* International Life Sciences Institute-Nutrition Foundation. Washington D.C.

Kane A.P. and Miller D.D. (1984) In vitro estimation of the effects of selected proteins on iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 39, 393-401.

Kapsokefalou M. and Miller D.D. (1991) Effects of meat and selected food components on the valence of nonheme iron during in vitro digestion. *J. Food Sci.* 56, 352-358.

Layrisse M., Cook J.D., Martinez D. (1969) Food iron absorption: a comparison of vegetable and animal foods. *Blood* 33, 430-443.

Lloyd-Puryear M., Humprey J.H., West K.P. (1989) Vitamin A deficiency and anemia among Micronesian children. *Nutr. Res.* 9, 1007-1011.

Lipschitz D.A., Bothwell T.H., Settel H.C., Wapnick A.A., Charlton R.W. (1971) The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Brit. J. Haemat.* 20, 155-163.

Lynch S.R., Lipschitz D.A., Bothwell T.H., Charlton R.W. (1974) Iron and the reticulo-endothelial system. In: *Iron in Biochemistry and Medicine* (eds. A. Jacobs and M. Worwood) Academic Press, London U.K. pp 563-587.

Lynch S.R. and Cook J.D. (1980) Interaction of vitamin C and iron. *Am. N.Y. Acad. Sci.* 355, 32-43.

Lynch S.R., Beard J.L., Dassenko S.A., Cook J.D. (1984) Iron absorption from legumes in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 42-47.

- Lynch S.R., Dassenko S.A., Morck T.A., Beard J.L., Cook J.D. (1985) Soy protein products and heme iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 41, 13-20.
- Lynch S.R., Hurrell R.F., Dassenko S.A., Cook J.D. (1989a) The effect of dietary proteins on iron bioavailability in man. *Adv. Exp. Med. Biol.* 249, 117-132.
- Lynch S.R., Skikne B.S., Cook J.D. (1989b) Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood.* 74, 2187-2193.
- Lynch S.R., Dassenko S.A., Cook J.D., Juillerat M-A., Hurrell R.F. (1994) Inhibitory effect of a soybean-protein-related moiety on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 567-572.
- MacFarlane B.J., Baynes R.D., Bothwell T.H., Schmidt U., Mayet F., Friedman B.M. (1988a) Effect of lupines, a protein-rich legume, on iron absorption. *Eur. J. Clin. Nutr.* 42, 683-687.
- MacFarlane B.J., Bezwoda W.R., Bothwell T.H., Baynes R.D., Bothwell J.E., MacPhail A.P., Lamparelli R.D., Mayet F. (1988b) Inhibitory effect of nuts on iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 47, 270-274.
- MacFarlane B.J., van der Riet W.B., Bothwell T.H., Baynes R.D., Siegenberg D., Schmidt U., Tal A., Taylor J., Mayet F. (1990) Effect of traditional soy products on iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 51, 873-880.
- Martinez-Torres C. and Layrisse M. (1970) Effect of amino acids on iron absorption from a staple vegetable food. *Blood.* 35, 669-682.
- Martinez-Torres C. and Layrisse M. (1973) Nutritional factors in iron deficiency: food iron absorption. In: *Clinics in Haematology*. Vol 2. (ed. S.T. Callender) W.B. Saunders and Co., London, U.K., pp. 339-352.
- Martinez-Torres C., Romano E., Layrisse M. (1981) Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 34, 322-327.
- Mejia L.A., Hodges R.E., Arroyave G., Viteri F., Torun B. (1977) Vitamin A deficiency and anemia in Central American children. *Am. J. Clin. Nutr.* 30, 1175-1184.
- Mejia L.A., Hodges R.E., Rucker R.B. (1979) Role of vitamin A in the absorption, retention and distribution of iron in the rat. *J. Nutr.* 109, 129-137.
- Mejia L.A. and Arroyave G. (1982) The effect of vitamin A fortification of sugar on iron metabolism in preschool children in Guatemala. *Am. J. Clin. Nutr.* 36, 87-93.
- Mejia L.A. and Chew F. (1988) Haematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 48, 595-600.
- Mejia L.A. (1992) Role of vitamin A in iron deficiency In: *Nutritional Anemias* (eds. S.J. Fomon and S. Zlotkin) Nestle Nutrition Workshop Series. Vevey/Raven Press, New York pp.93-108.
- Mohanram M., Kulkarni K.A., Reddy V. (1977) Haematological studies in vitamin A deficient children. *Int. J. Vitamin Res.* 47, 389-393.
- Monsen E.R., Cook J.D. (1976) Food iron absorption in human subjects IV. The effects of calcium and phosphate salts on the absorption of nonheme iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 1142-1148.
- Monsen E.R. (1988) Iron nutrition and absorption: Dietary factors which impact iron bioavailability. *J. Am. Diet Ass.* 88, 786-790.
- Morck T.A., Lynch S.R., Cook J.D. (1982) Reduction of the soy-induced inhibition of nonheme iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 36, 219-228.
- Morris E.R. and Ellis R. (1982) Phytate, wheat bran and bioavailability of dietary iron, In: *Nutritional Bioavailability of Iron* (ACS Symposium Series 203, ed. C. Kies), American Chemical Society, Washington, DC, p.121.
- Muhilal, Permaesih D., Idjrandinata Y.R., Muherdiyantiningsih, Karyadi D. (1988) Vitamin A-fortified monosodium glutamate and health, growth and survival of children: a controlled field trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 48, 1271-1276.

- Roodenburg, A.J.C., West C.E., Yu S., Beynen A.C. (1994) Comparison between time-dependant changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron. *Brit. J. Nutr.* 71, 687-699.
- Rossander L. (1987) Effect of dietary fiber on iron absorption in man. *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl)* 129, 68-72.
- Rossander-Hulthen L., Gleerup A., Hallberg L. (1990) Inhibitory effect of oat products on non-haem iron absorption in man. *Eur. J. Clin. Nutr.* 44, 783-791.
- Sandstrom B., Davidson L. Cederblad A., Lonnerdal B. (1985) Oral iron dietary ligands and zinc absorption. *J. Nutr.* 115 411-414.
- Shears G.E., Ledward D.S., Neale R.J. (1987) Iron complexation to carboxyl groups in a bovine serum albumin digest. *Int. J. Food Sci. Tech.* 22, 265-272.
- Siegenberg, D., Baynes R.D., Bothwell T.H., Macfarlane B.J., Lamparelli R.D., Car N.G., MacPhail P., Schmidt U., Tal A., Mayet F. (1991) Ascorbic acid prevents the dose-dependant inhibitory effects of polyphenols and the phytates on nonheme-iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 537-541.
- Sijtsma K.W., van den Berg G.J., Lemmens A.G., West C.E., Beynen A.C. (1993) Iron status in rats fed on diets containing marginal amounts of vitamin A. *Brit. J. Nutr.* 70, 777-785.
- Simpson K.M., Morris E.R., Cook J.D. (1981) The inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 34, 1469-1478.
- Skikne B.S., Lynch S.R., Cook J.D. (1981) Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology.* 81, 1068-1071.
- Slatkavitz C.A. and Clydesdale F.M. (1988) Solubility of inorganic iron as affected by proteolytic digestion. *Am. J. Clin. Nutr.* 47, 487-495.
- Suharno, D., West C.E., Muhilal, Karyadi D., Hautvast J.G.A.J. (1993) Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet* 342, 1325-1328.
- Taylor P.G., Martinez-Torres C., Romano E, Layrisse M. (1986) The effect of cysteine- containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 43, 68-71.
- Thurnham, D.I. (1993) Vitamin A, iron, and haemopoiesis. *Lancet* 342, 1312-1313.
- Toth I., Bridges K.R. (1995) Ascorbic acid modulates ferritin translation by an aconitase/IRP switch. *Blood* 86 (Suppl 1), 127a.
- Torrance J.D., Gillooly M., Mills W., Mayet F., Bothwell T.H. (1982) Vegetable polyphenols and iron absorption. In: *The Biochemistry and Physiology of Iron.* (eds. P. Saltman, J. Hegener) Elsevier Biomedical, New York, pp. 819-820.
- Valberg R.S., Flanagan P.R., Chamberlain M.J. (1984) Effects of iron, tin and copper on zinc absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 536-541.
- Walsh C.T., Sandstead H.H., Prasad A.S., Newberne P.M., Fraker P.J. (1994) Zinc: Health effects and research priorities for the 1990s. *Environ. Health Perspect.* 102 Suppl. 2, 5-46.
- Wapnick A.A., Bothwell T.H. Settel H.C. (1970) The relationship between serum iron levels and ascorbic acid stores in siderotic Bantu. *Brit J. Haemat.* 19, 271-276.
- Widdowson E.M. and McCance R.A. (1942) Iron exchange of adults on white and brown bread diets. *Lancet* 1, 588-591.
- Wolde-Gebriel Z., West C.E., Gebru H., Tadesse A-S., Fisseha T., Gabre P., Aboye C., Ayana G., Hautvast J.G.A.J. (1993) Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, Central Ethiopia. *Brit. J. Nutr.* 70, 593-607.
- Yardick M.K., Kenney M.A., Winterfeldt E.A. (1989) Iron, copper and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 145-190.

Yip, R., Reeves J.D., Lonnerdal B., Keen C.L., Dallman P.R. (1985) Does iron supplementation compromise zinc nutrition in healthy infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 42, 683-687.

Zhang D., Carpenter C.E., Mahoney A.W. (1990) A mechanistic hypothesis for meat enhancement of nonheme iron absorption: Stimulation of gastric secretions and iron chelation. *Nutr. Res.* 10, 929-935.

# Hierro, metabolismo muscular y actividad física

George A. Brooks

---

## INTRODUCCION

La capacidad para soportar un gasto energético intenso durante el ejercicio y la recuperación después del mismo dependen del consumo, transporte y utilización del oxígeno (1) . Concomitantemente, las altas tasas de respiración celular asociadas con los esfuerzos físicos requieren de aumentos en la provisión de sustratos oxidables, particularmente de carbohidratos endógenos (glucosa, glucógeno, lactato). Durante el ejercicio debe existir un alto grado de coordinación entre los sistemas neuromuscular, cardiovascular, endócrino y el metabolismo celular; además los flujos de oxígeno y de sustratos energéticos deben estar precisamente graduados para la magnitud del ejercicio. Por eso los mecanismos que controlan los flujos de sustratos durante el ejercicio hacen del estudio de éste y del entrenamiento un poderoso instrumento para la comprensión del metabolismo normal y fisiopatológico.

Los conocimientos obtenidos de la experimentación en animales son valiosos para la comprensión del posible impacto de la desnutrición y de otros factores sobre el estado nutricional en hierro tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados. En términos de máximo rendimiento en el ejercicio en los países desarrollados existe preocupación acerca de la repercusión de la “seudo-anemia de los atletas” sobre el entrenamiento y rendimiento de los atletas; la investigación prioriza la performance de las mujeres aunque existe también preocupación sobre los efectos negativos de la deficiencia de hierro y la anemia en los varones. En los países en desarrollo, donde existen no sólo problemas de mala alimentación y desnutrición sino también de infestaciones parasitarias, la deficiencia de hierro y la anemia pueden afectar negativamente la productividad de los trabajadores manuales.

Comenzaré la discusión con un resumen de nuestro trabajo en animales de laboratorio y partiendo de esta base discutiré la influencia de la deficiencia de hierro sobre los atletas y los trabajadores manuales.

## LA RATA DE LABORATORIO COMO MODELO EXPERIMENTAL

Nuestra experiencia con la rata de laboratorio para estudiar las interacciones entre la capacidad de transporte, la utilización del oxígeno, y la resistencia al ejercicio se debe a una prolongada colaboración con el Dr Peter Dallman. La Figura 1 [de Siimes et al.(2)] ejemplifica la posibilidad para regular con precisión, a través de manipulaciones de la dieta, diversas variables hierro-dependientes en la sangre, el hígado y el músculo esquelético. Por eso, en algunos de nuestros estudios iniciales se utilizó la deficiencia alimentaria de hierro para manipular variables en la

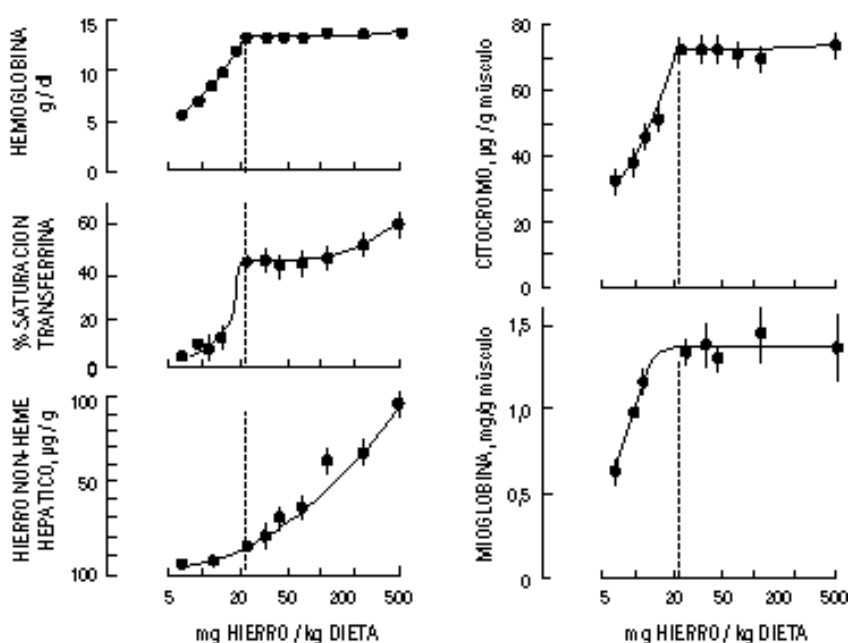
utilización y transporte del oxígeno.

Para determinar las interrelaciones entre la capacidad máxima para transportar y utilizar el oxígeno y la resistencia al esfuerzo, así como para determinar las limitaciones y compensaciones asociadas con variaciones en la resistencia al transporte y utilización del oxígeno, en las ratas de laboratorio hemos empleado las siguientes manipulaciones: deficiencia alimentaria de hierro, deficiencia alimentaria de hierro seguida de realimentación o de exanguinotransfusiones de plasma o de glóbulos rojos en reemplazo de sangre entera, bloqueos farmacológicos, y ejercicios de tipo sprint o de resistencia. En estos estudios se pudo observar una coordinada serie de adaptaciones hormonales, morfológicas y enzimáticas a la deficiencia de hierro.

**FIGURA 1**

**Efectos de varios niveles de deficiencia alimentaria de hierro sobre variables hierro-dependientes en sangre, hígado y músculo en ratas en crecimiento (promedio  $\pm$  ES).**

Tomado de Siimes et al, Referencia 2.

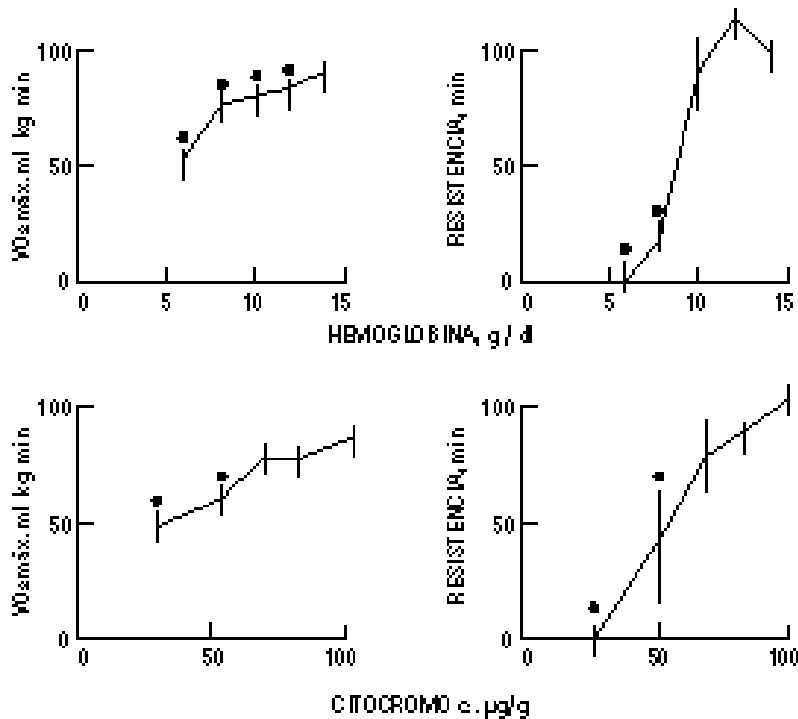


Los resultados obtenidos en animales de laboratorio han provisto información para la comprensión y resolución de algunas alteraciones crónicas que afectan la capacidad funcional y las respuestas metabólicas en los humanos. El trabajo con animales ha permitido la identificación de un conjunto de respuestas adaptativas a limitaciones en la capacidad para transportar y utilizar oxígeno.

La Figura 2, tomada de Pekkio et al. (3), muestra cómo manipulaciones en la dieta de los animales pueden ser empleadas para evaluar el transporte arterial de oxígeno (hemoglobina) y la capacidad respiratoria mitocondrial de las células musculares (citocromo C) y por ende el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>Max) y la resistencia al ejercicio. Notar, en particular, la declinación en la resistencia al esfuerzo cuando la hemoglobina cae por debajo de 10 g/dl.

FIGURA 2

Consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>Max) y resistencia al ejercicio en la banda rotativa de ratas en función de hemoglobina circulante y contenido de citocromo C en el músculo gastrocnemio. El símbolo \* indica que los valores difieren de los controles alimentados con una dieta normal (50 mg/Kg alimento).



Tomado de Perkkio et al., Referencia 3.

### ADAPTACIONES MITOCONDRIALES AL ENTRENAMIENTO EN RESISTENCIA

En ratas bien nutridas y con estado satisfactorio en hierro determinamos la relación entre la resistencia en el ejercicio y la capacidad para consumir y utilizar oxígeno. Diez semanas de entrenamiento en resistencia mejoraron la VO<sub>2</sub>Max (+15%) y el contenido mitocondrial muscular (+100%) en estos animales (Cuadro 1) (4). La resistencia durante un ejercicio estandarizado (tiempo para fatigarse a una velocidad constante de carrera en la banda rotativa) mejoró 300%, correlacionándose la mayor resistencia de los animales significativamente mejor con la capacidad respiratoria muscular ( $r=0.92$ ) que con la VO<sub>2</sub>Max ( $r=0.74$ ) (Cuadro 2). En contraste con los efectos del entrenamiento de resistencia, el entrenamiento de las ratas para carrera corta mejora la VO<sub>2</sub>Max en un porcentaje similar (15%) pero en cambio, la capacidad respiratoria muscular es sólo ligeramente mejorada en comparación con controles no entrenados (Cuadro 3)(5).



## CUADRO 1

### CONTENIDO MITOCONDRIAL DEL MUSCULO, CONSUMO MAXIMO DE OXIGENO (VO<sub>2</sub>Max) Y RESISTENCIA EN CARRERA DE RATAS ENTRENADAS EN RESISTENCIA

Parámetro	Grupo Control (n = 9)	Grupo Resistencia (n = 9) <sup>a</sup>	Diferencia porcentual
Piruvato-malato oxidasa	15.5 ± 0.7	25.1 ± 1.2	+62
Succinato oxidasa	20.1 ± 1.0	43.6 ± 2.1	+117
Palmitoil carnitina oxidasa	21.1 ± 2.6	50.4 ± 4.7	+138
Citocromo oxidasa	19.2 ± 0.8	38.3 ± 1.8	+99
Succinato dehidrogenasa	14.9 ± 0.8	30.9 ± 1.8	+108
NADH dehidrogenasa	17.5 ± 0.8	27.9 ± 1.7	+59
Colina dehidrogenasa	25.9 ± 1.7	55.7 ± 3.8	+115
Citocromo c (+c <sub>1</sub> )	16.2 ± 0.6	31.6 ± 1.2	+95
Citocromo a	18.2 ± 0.7	36.5 ± 1.6	+101
Parámetros Mitocondriales promedio			+99
VO <sub>2</sub> max (ml / kg / min)	76.6 ± 1.2	87.7 ± 2.0*	+14.5
Resistencia máxima (min)	36.3 ± 2.2	182.6 ± 10.4	+408

<sup>a</sup> todos los valores de los animales entrenados para resistencia son más altos que los controles, P < 0.01.

\* P < 0.01 controles vs. ratas entrenadas en resistencia.

Datos de Davies et al., referencia 2.

## CUADRO 2

### MATRIZ DE CORRELACIONES ENTRE OXIDASAS MUSCULARES, VO<sub>2</sub>Max, Y MAXIMA RESISTENCIA DURANTE EL EJERCICIO <sup>a</sup>

	Piruvato-malato oxidasa	Palmitoil carnitina oxidasa	VO <sub>2</sub> max (corregida por peso)	Máxima resistencia
Citocromo oxidasa	0.95	0.93	0.74	0.92
Piruvato-malato oxidasa	—	0.89	0.68	0.89
Palmitoil carnitina oxidasa	—	—	0.71	0.91
VO <sub>2</sub> max (corregida por peso)	—	—	—	0.70

<sup>a</sup> Todas las correlaciones son estadísticamente significativas (P < 0.01)

Datos de Davies et al., referencia 2.

A partir de estos estudios sobre el efecto de diferentes tipos de entrenamiento sobre el contenido mitocondrial muscular, VO<sub>2</sub>Max y resistencia durante el ejercicio concluimos que la capacidad para transportar y utilizar el oxígeno son importantes determinantes de la resistencia durante el ejercicio. Pero también hemos demostrado la importancia relativa de adaptaciones periféricas para mantener elevadas tasas de respiración celular muscular.

### CUADRO 3

#### CONTENIDO DE CITOCROMO MUSCULAR

Parámetro	Controles	Entrenamiento sprint	cambio porcentual
Citocromo c+c <sub>1</sub>	13.6 ± 0.6	14.4 ± 0.5	0
Citocromo a	6.5 ± 0.4	7.1 ± 0.6	0
c+c <sub>1</sub> /a	2.1 ± 0.09	2.0 ± 0.10	0
VO <sub>2</sub> max (ml / kg / min)	61.1 ± 0.4	70.5 ± 1.7	15.4*
Resistencia	32.9 ± 1.8	35.9 ± 1.5	0

\* P < 0.01 controles vs. animales entrenados para resistencia.

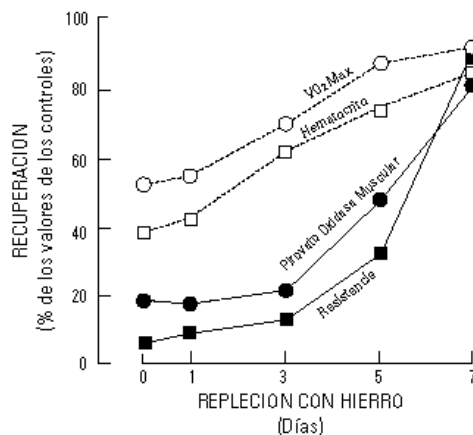
Datos de Davies et al., referencia 3.

#### DISMINUCION DE LA CAPACIDAD DE TRABAJO, MAGNITUD DE LA ANEMIA Y DE LA DEFICIENCIA TISULAR DE HIERRO.

De acuerdo a Dallman (1), en individuos sedentarios las manifestaciones de la deficiencia de hierro son leves, mientras que en los físicamente activos la deficiencia de hierro resulta en performances inadecuadas. Ratas adultas, criadas desde el destete con dietas deficientes en hierro resultan anémicas y con deficiencias periféricas (mitocondriales) (Figura 1) (1,2,6); como consecuencia, estas ratas deficientes en hierro tienen baja capacidad para transportar y utilizar oxígeno así como menor resistencia al ejercicio la cual está en relación con la severidad de la deficiencia (2,3,6,8).

#### FIGURA 3

Parámetros de transporte arterial de oxígeno (hematocrito), capacidad respiratoria muscular (piruvato oxidasa) y desempeño (performance) durante carreras en la banda rotativa (Vo2Max y resistencia) luego de la repleción en ratas deficientes en hierro. Notar que la Vo2Max acompaña los cambios en el hematocrito mientras que la resistencia acompaña a los cambios en los marcadores mitocondriales.

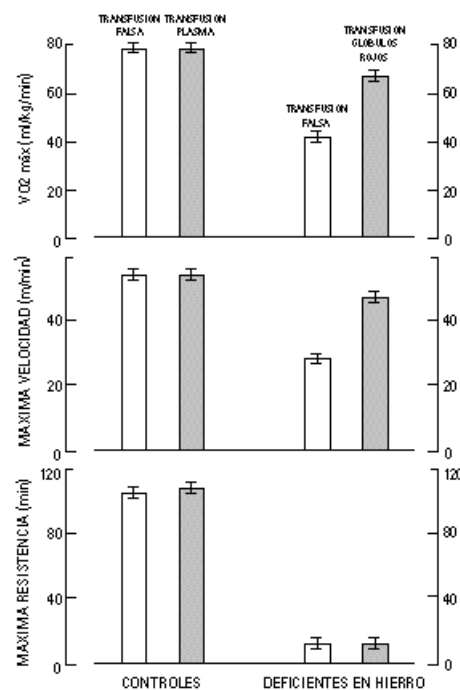


Datos de Davies et al., Referencia 6.

En respuesta a la deficiencia de hierro tienen lugar adaptaciones en la actividad de enzimas que contienen hierro y de otras enzimas en el hígado y en las mitocondrias musculares (7-9); la corrección de la anemia mediante la transfusión de eritocitos o por la terapéutica con hierro mejora la VO<sub>2</sub>max (7). Sin embargo, aún después de corregir la anemia (Figuras 2 y 3), los déficits mitocondriales persisten y la resistencia mejora muy poco hasta que los déficits periféricos no son totalmente reparados (Figura 4) (5). Estos resultados reiteran la importancia de la adecuada nutrición férrica para las adaptaciones periféricas (mitocondrias) necesarias para mantener ejercicios sub-máximos prolongados.

**FIGURA 4**

**VO<sub>2</sub>Max y máxima velocidad de carrera en la banda rotativa alcanzada durante la evaluación de la VO<sub>2</sub>Max y resistencia durante una prueba de carrera standarizada en ratas controles o deficientes en hierro. La mitad de las ratas deficientes en hierro recibieron transfusión de glóbulos rojos aislados para corregir la anemia. Puede notarse la mejoría en la VO<sub>2</sub>Max pero no en la resistencia en las ratas transfundidas en las que persisten deficiencia mitocondriales y signos periféricos de deficiencia de hierro.**



de Davies et al., Referencia 7

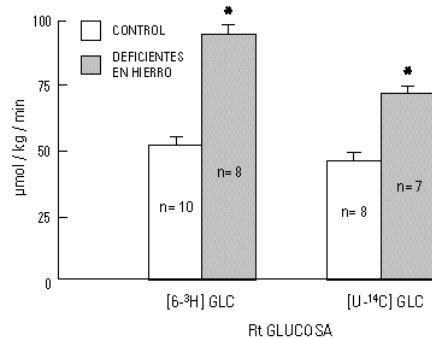
Para explorar más en profundidad las interrelaciones entre anemia y la deficiencia de hierro tisular sobre la resistencia al ejercicio, convertimos en agudamente anémicas a ratas entrenadas en resistencia. La exsanguinotransfusión con plasma en lugar de sangre en ratas entrenadas para ejercicios de resistencia disminuyó significativamente la VO<sub>2</sub>Max pero estas ratas anémicas agudas previamente entrenadas en resistencia con elevado contenido tisular y mitocondrial de hierro se comportaron con una resistencia notablemente superior que ratas suficientes en hierro pero no entrenadas. Nuevamente, la importancia de la adecuación del hierro tisular para la resistencia al ejercicio quedó bien en claro.

## AUMENTO DE LA DEPENDENCIA A LA GLUCOSA Y GLUCOGENESIS

Desde hace tiempo se sabe que durante el ejercicio los individuos anémicos muestran niveles elevados de glucosa y de lactato, sospechándose por ello que la deficiencia de hierro aumentaba el metabolismo glicolítico. Mas en reconocimiento de que la lactacidemia durante la extenuación en individuos deficientes podría deberse a una menor depuración tanto como a una mayor producción de ácido láctico, hemos realizado estudios utilizando infusiones continuas de [3OH]- y [14C] glucosa en ratas en reposo y durante el ejercicio. La infusión de los isótopos se hacía mediante un catéter implantado en la yugular y las muestras de sangre arterial se obtenían de la carótida izquierda. Las tasas de consumo de oxígeno, de producción de dióxido de carbono y de oxidación de glucosa se determinaban mediante un sistema computarizado de calorimetría de circuito abierto de alto flujo. Nuestros resultados muestran que, aún en reposo, las ratas deficientes en hierro con anemia y lesiones mitocondriales tienen elevados flujos de glucosa en sangre, lo mismo que altas tasas de oxidación de la misma y aumento en el reciclaje de la glucosa, que es indicador de gluconeogénesis (Figura 6)(12). Además, usando [14C]lactato, hemos observado que ratas hechas agudamente anémicas por exanguinotransfusión de plasma en reemplazo de sangre entera tienen también mayores flujos de lactato, aún en reposo (Figura 5)(13).

**FIGURA 5**

**Recambio de glocosa (R+) determinada en controles en ratas deficientes en hierro estudiadas mediante la infusión continua de marcadores de glucosa irreversibles [6-34] y reversibles [U-14C]. Notar los significativos aumentos observados con ambos marcadores.**



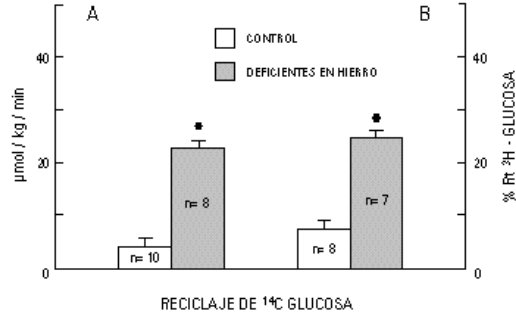
De Henderson y col. Referencia 12

Los cambios endocrinológicos que tienen lugar para este patrón de utilización de sustratos, - mayor velocidad de utilización de la glucosa y producción de lactato- parecieran asociarse con respuestas simpato-adrenales y niveles circulantes elevados de catecolaminas. En contraste, los niveles circulantes de insulina y glucagón están sólo ligeramente afectados (14).

Como el aumento de precursores (lactato) para neoglucogénesis podría ser considerado una compensación parcial de las consecuencias metabólicas de la deficiencia de hierro, hemos estudiado mediante una variedad de técnicas aspectos de la acidosis láctica sobre la homeostasis de la glucosa en ratas anémicas y deficientes en hierro (15-19). Estas técnicas, empleando trazadores radioisotópicos fueron llevadas a cabo en animales deficientes en hierro o no, entrenados o no, en hepatocitos aislados de ratas deficientes o no en hierro, y con drogas bloqueantes en ratas anémicas ejercitadas.

**FIGURA 6**

Tasas de reciclaje de glucosa determinados en reposo en ratas controles o deficientes en hierro a partir de las diferencias en los flujos de [6-3H] y [U-14C] glucosa. Expresado en términos absolutos (izquierda) y como porcentaje (%) del flujo irreversible (3H) de glucosa.



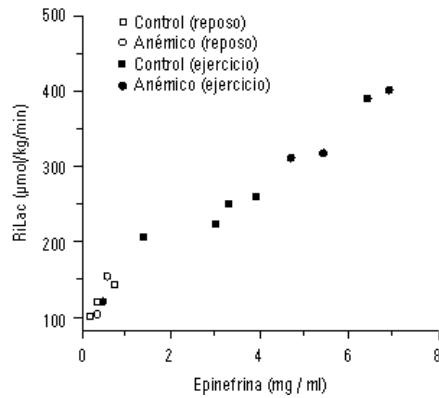
De Henderson y col. Referencia 12.

Con [H3]- y [14C] glucosa como trazadores confirmamos que la gluconeogénesis está aumentada en ratas agudamente anemizadas durante carreras en banda circulante (14). También pudimos comprobar, usando infusiones continuas de [C14] lactato y de [H3]-glucosa en ratas agudamente anemizadas que la eliminación de glucosa (Rd) está aumentada, a la vez que la producción (Ra) de lactato está aumentada y su depuración disminuida durante el ejercicio (16). Por lo tanto la acidosis láctica de las ratas anémicos durante el ejercicio se debe a un aumento en la producción de lactato y a su menor depuración.

También hemos demostrado que la tasa de producción de lactato tenía alta correlación con los niveles circulantes de epinefrina (17). La asociación entre lactato y catecolaminas en individuos anémicos es una observación frecuente; también es una observación frecuente en humanos bien nutridos que se ejercitan a nivel del mar y en las alturas (Figura 7).

**FIGURA 7**

Flujo de lactato (RiLac) determinado por la infusión continua de [U-14C] lactato en función de la concentración arterial de epinefrina en ratas en reposo o durante el ejercicio. Algunas fueron agudamente anemizadas por la exanguinotransfusión de plasma en reemplazo de sangre total.



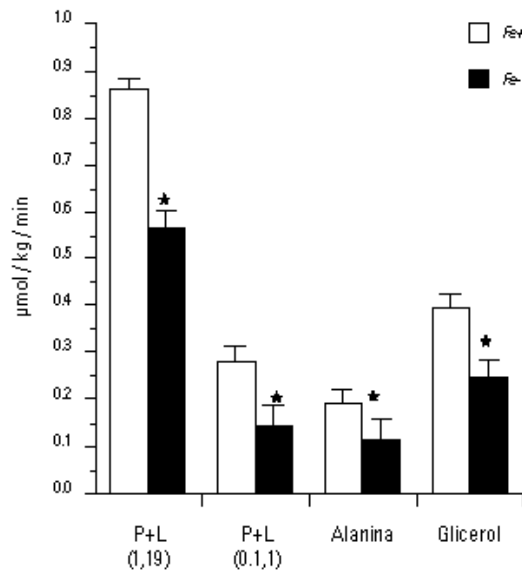
de Gregg et al. Referencia 15

Para evaluar si la deficiencia de hierro afectaba la capacidad intrínseca de gluconeogénesis, comparamos la capacidad glucogénica a partir de lactato más piruvato en hepatocitos tomados de ratas deficientes o suficientes en hierro. Nos focalizamos más en el lactato pues es reconocido como el principal precursor glucogénico y porque niveles circulantes elevados de lactato son frecuentemente observados en individuos ejercitados anémicos y deficientes en hierro (1). Pero también estudiamos los efectos de la deficiencia de hierro sobre la neoglucogénesis a partir de glicerol y alanina. Hallamos que mientras que todos los hepatocitos respondían de una manera dosis-respuesta a los precursores de tres carbonos, al igual que la norepinefrina la deficiencia de hierro disminuía la capacidad intrínseca de los hepatocitos para la gluconeogénesis. Así concluimos que las elevadas tasas neoglucogénicas observables en ratas deficientes en hierro (12,13) y en ratas anémicas (15,16) durante el ejercicio deben ser atribuidos a cambios en las señales hormonales o a la disponibilidad de precursores (Figura 8).

## FIGURA 8

**Capacidad para gluconeogénesis a partir de precursores de 3 carbonos [lactato (L), piruvato (P), alanina y glicerol] de hepatocitos aislados de ratas suficientes (Fe+) o deficientes (Fe-) en hierro. Se observa menor capacidad glucogénica en los hepatocitos de las ratas deficientes en hierro estudiadas con todos los precursores y con distintas concentraciones de los mismos.**

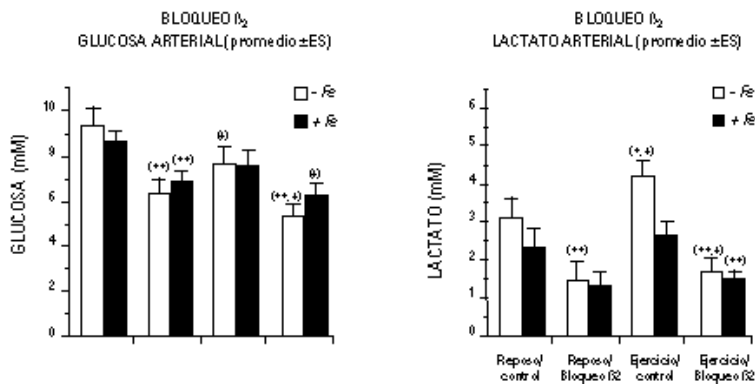
De Klempe y col. Referencia 17.



Para explorar más profundamente el mecanismo del aumento de la gluconeogénesis en la deficiencia de hierro empleamos un bloqueador  $\beta_2$ -adrenérgico selectivo de la producción de lactato y de la gluconeogénesis a partir de lactato (ICI 118,551). En ratas hierro suficientes y deficientes, el bloqueo  $\beta_2$  se tradujo en niveles circulantes de lactato más bajos tanto, en situaciones de reposo o de ejercitación en la banda rotativa. Sin embargo, los efectos fueron más notables en las ratas deficientes en hierro que tuvieron niveles de glucemia más bajos como resultado de la menor disponibilidad de lactato como sustrato para la neoglucogénesis durante el ejercicio (Figura 9)(18). Interpretamos estos resultados como indicadores de que las ratas deficientes en hierro dependen de la neoglucogénesis para mantener la homeostasis de la glucosa.

FIGURA 9

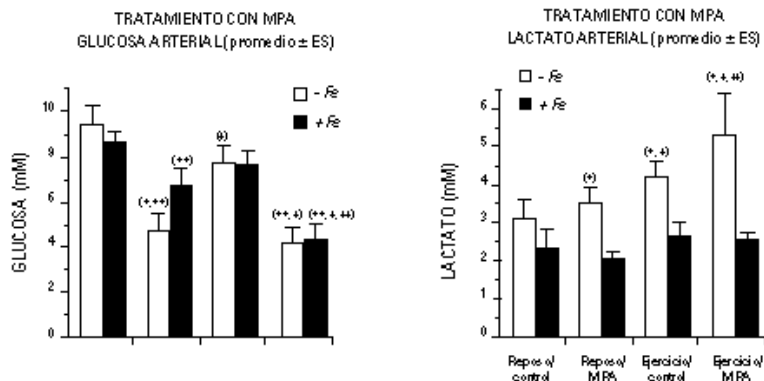
Concentraciones arteriales de glucosa (arriba) y de lactato (abajo) en ratas controles (barras llenas) en ejercicio y en reposo y en ratas deficientes en hierro (barras blancas) con bloqueo  $\beta$ -adrenérgico (ICI 118,551). La reducción de la glucogenólisis muscular por el  $\beta$ -bloqueo produce disminución en la provisión de lactato y disminución concomitante de la glucemia, particularmente en las ratas deficientes en hierro.  
de Linderman y col. Referencia 18



Para constatar la importancia de la gluconeogénesis como compensación de la deficiencia de hierro, en otra serie de experimentos empleamos ácido mercaptopicolínico (MPA) para inhibir la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa y así bloquear la gluconeogénesis. Observamos que el bloqueo gluconeogénico mediante MPA resultaba en lactatos plasmáticos elevados pero glucemias bajas en ratas anémicas durante el ejercicio (Figura 10)(19). De esta manera, de los estudios empleando bloqueos  $\beta_2$ -y gluconeogénicos, resulta que las respuestas simpáticas pueden ser en extremo importantes para minimizar los efectos de la deficiencia de hierro sobre la homeostasis de la glucosa.

FIGURA 10

Concentraciones arteriales (arriba) de glucosa y de lactato (abajo) en ratas ejercitadas o en reposo, controles (barras llenas) y deficientes en hierro (barras blancas) infectadas con el bloqueador de la gluconeogénesis ácido mercaptopicolínico (MPA). Bloqueando la remoción del lactato por el bloqueo neogluconeogénico se produce acumulación de lactato en la sangre con descenso concomitante de la glucemia, particularmente en las ratas deficientes en hierro.



de Linderman y col. Referencia 19.

De nuevo, como fuera señalado por Dallman (1), la deficiencia de hierro tiene mayor repercusión en los depósitos de hierro periféricos (músculos) que en los centrales (hígado). Así los efectos de la epinefrina estimulando las glucogenólisis muscular con producción concomitante de lactato puede ser mitigada por el hígado en el que la capacidad para glucogénesis puede ser mantenida merced a una mayor provisión de precursores y por la estimulación de la norepinefrina.

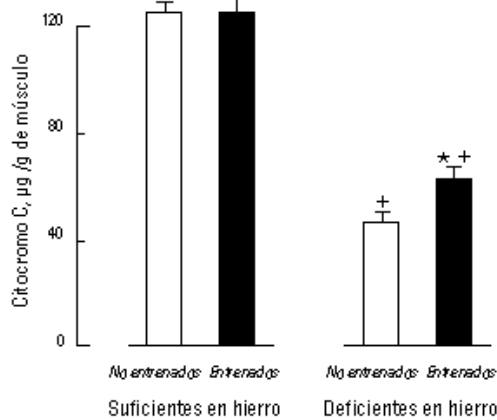
Estas adaptaciones en el flujo y oxidación de la glucosa, así como la producción de lactato y gluconeogénesis se interpretan como cambios hacia caminos metabólicos más oxígeno-eficientes pues más energía es disponible para un flujo dado de oxígeno si son los carbohidratos, más que proteína o lípidos los que son oxidados.

### ADAPTACIONES TISULARES A LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Como el entrenamiento puede aumentar el contenido mitocondrial del músculo (Cuadro 1), hemos teorizado respecto a que el entrenamiento puede compensar parcialmente los efectos de la deficiencia de hierro. Nuestros primeros estudios fueron por lo menos parcialmente exitosos, indicando que la ejercitación regular puede incrementar el contenido mitocondrial de los músculos y con ello, la resistencia al ejercicio (8). Posteriormente hemos demostrado que la proporcionalidad entre los componentes mitocondriales se mantiene en muchas circunstancias (ej. en el entrenamiento de resistencia, Cuadro 1), pero en la deficiencia de hierro, tal proporcionalidad no se mantiene. Así hemos hallado que mientras que el citocromo C -que contiene hierro- de la cadena de transporte de electrones está deprimido, las enzimas del ciclo tricarboxílico que contienen hierro -citrato sintetasa e isocitratodehidrogenasa- mantienen su actividad normal. Más aún, hemos hallado que el entrenamiento de resistencia exagera la desproporción entre los componente de los ciclos ETC y TCA en las mitocondrias del músculo esquelético (10). El incremento relativo de la actividad de las enzimas del ciclo TCA posiblemente sirva para compensar las deficiencias en los componentes del ciclo ETC mediante la normalización del potencial redox mitocondrial (Figura 11).

**FIGURA 11**

**La deficiencia alimentaria de hierro disminuye el contenido en citocromo C en el músculo gastrocnemio de la rata. El entrenamiento en resistencia permite compensaciones en el citocromo C y otros componentes mitocondriales.**



de Perkkio y col. Referencia 8.

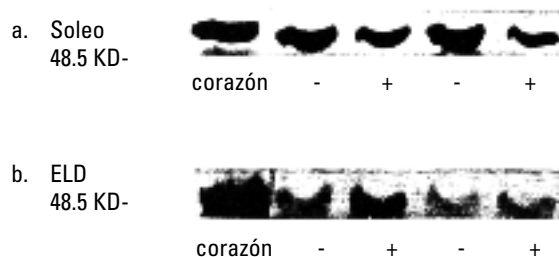


Ya hemos hablado de la utilización preferencial de la glucosa como combustible en la deficiencia de hierro. Y, mientras que la estimulación por las catecolaminas induce la glicólisis periférica y la gluconeogénesis hepática gama, la relación entre los niveles circulantes de insulina y glucagón permanecen inalterados, la acción aparente de la insulina está aumentada. En razón de que este último efecto pudiera estar asociado con niveles musculares elevados de GLUT-4 -la proteína de membrana de transporte de glucosa regulable por la insulina- estudiamos el efecto de la deficiencia alimentaria de hierro sobre el contenido muscular de GLUT-4 (Fig 12)(20). Se observó el incremento de GLUT-4 en el músculo sóleo (que contiene predominantemente fibras oxidativas lentas) lo que explicaría que en la deficiencia de hierro niveles constantes o no modificados de insulina se acompañan de altas tasas de eliminación de glucosa.

## FIGURA 12

**Western blot del contenido de proteína GLUT 4 en el sóleo (a) y el extensor largo de los dedos (b) de ratas deficientes (-) o suficientes (+) en hierro (controles). La proteína de transporte de glucosa GLUT 4, regulable por la insulina y por la contracción muscular, aumenta en respuesta a la deficiencia de hierro, especialmente en el músculo sóleo.**

de Kern y col. Referencia 29.

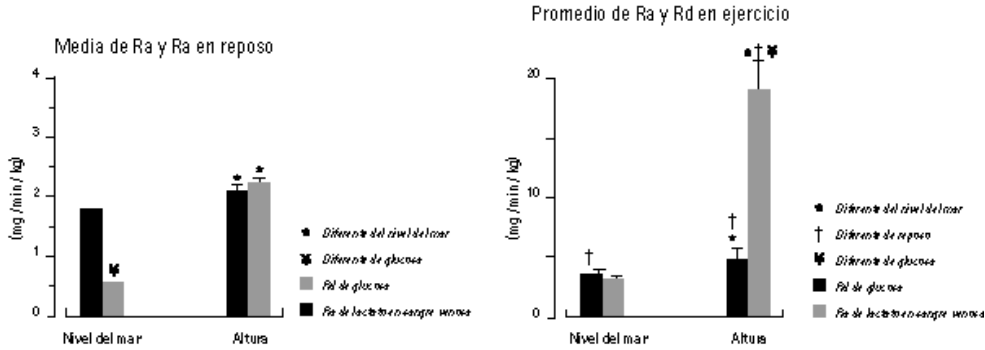


## RESPUESTAS ADAPTATIVAS EN SITUACIONES PARECIDAS A LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Concluimos reiterando que los estudios empleando ratas de laboratorio como modelos de anemia y deficiencia de hierro son de interés pues proveen elementos para comprender las consecuencias de la deficiencia crónica de hierro en los humanos. Los resultados son también de relevancia para las adaptaciones puestas en marcha por los humanos ante otras situaciones que afectan el transporte y utilización del oxígeno tales como el ejercicio físico intenso, la vida en las alturas y el hábito de fumar cigarrillos. Por ejemplo, hemos observado que la altitud resulta en hipoxia, efectos catecolamínicos aumentados, mayor dependencia de la glucosa, lactacidemias elevadas, incremento de la gluconeogénesis a partir de lactato, y mayor acción insulínica aparente (Figura 13)(21). De hecho, fueron nuestros estudios experimentales con ratas anémicas los que proveyeron de bases para el diseño y conducción de estudios en hombres a 4300 m de altura en Pikes Peak.

**FIGURA 13**

Glucemia y cinética del lactato (SL) a nivel del mar en 6 hombres medidas mediante la infusión continua de [6,6-2H] glucosa y [3-13C] lactante durante el reposo y el ejercicio a 50% de SL VO2Max. El ejercicio y la altura causan significativos aumentos en los flujos de glucosa (Ra) y de lactato (Rd).

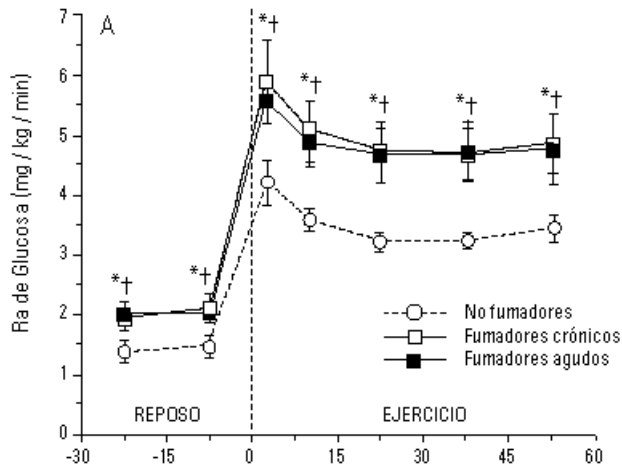


De Brooks et al. Referencia 21.

En forma similar, por la estimulación de la secreción de catecolaminas y por el sesgo del metabolismo hacia mayor dependencia de la glucosa, el hábito de fumar cigarrillos guarda alguna similitud con la deficiencia de hierro (Figura 14) (22). De nuevo el empleo de modelos de deficiencia de hierro y de anemia en ratas de laboratorio provee oportunidades para manipular y comprender muchas de las respuestas adaptativas comunes a condiciones en las cuales el transporte y la utilización de oxígeno están afectados.

**FIGURA 14**

Tasa de aparición de glucosa (Ra) determinada por la infusión continua de [6,6-2H] glucosa en reposo y en ejercicio a 50% VO2Max en no fumadores (círculos abiertos) y en fumadores crónicos que se habían abstenido por 12 horas (cuadrados abiertos) o que fumaron sólo dos cigarrillos (cuadrados cerrados). Fumar aumentó el flujo de glucosa.



## **Anemia en distintas poblaciones en el mundo**

La anemia ha sido reconocida desde hace mucho como un problema sanitario de envergadura. Se ha calculado que 500 a 600 millones de personas padecen anemia por deficiencia de hierro. Las regiones en las que la prevalencia es mayor son África (44% de los adultos), Asia del Sud (58%), América Latina (17%) y “otras regiones en desarrollo” (47%). En contraste, la prevalencia en adultos de América del Norte y Europa es 8 y 12% respectivamente. Habitualmente la prevalencia es mayor en las mujeres que en los hombres, y particularmente durante el embarazo en que la prevalencia es 2 a 3 veces mayor que en los hombres.

Las causas de la anemia son múltiples e incluyen el bajo contenido en hierro en la alimentación, baja biodisponibilidad, infecciones y períodos de rápido crecimiento en los niños más pequeños. En las mujeres, las pérdidas menstruales, el embarazo y la lactancia contribuyen a la susceptibilidad a la anemia. En los países subdesarrollados, las infestaciones por giardias, uncinaria, y otros parásitos también contribuyen a las altas prevalencias de anemia. En contraste con el hierro heme, el hierro no-heme no es fácilmente absorbido. En algunos casos el óxido férrico, y el hierro metálico son tan pobremente absorbidos que son considerados como contaminantes alimentarios (26). La presencia de fitatos y polifenoles interfieren con la absorción del hierro.

Los períodos de rápido crecimiento aumentan los requerimientos nutricionales de hierro (1). A causa del bajo contenido en hierro de la leche materna, los depósitos corporales se modifican poco durante los primeros cuatro meses de vida, aún cuando la masa corporal se duplique. Por lo tanto, la infancia tardía es un período de riesgo para el desarrollo de anemia. Como en la infancia tardía, el rápido crecimiento en la adolescencia también expone a los niños al riesgo de anemia; en las niñas, el riesgo de anemia es mayor cuando practican algún tipo de auto-dieta por razones estéticas.

Como se discutirá más adelante, parte del problema al asociar desempeño físico con deficiencia de hierro son las definiciones de “deficiencia de hierro” y de “anemia”. La NHANES III (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, USA), las definió según dos modelos distintos (23). El “Modelo Ferritina” define a la deficiencia de hierro por la presencia de dos o más valores anormales en los siguientes parámetros hematológicos: ferritina sérica, porcentaje de saturación de la transferrina y concentración de protoporfirina eritrocitaria. El “Modelo Volumen Corpuscular Medio” define a la deficiencia de hierro como niveles anormales de dos o más de los siguientes parámetros: volumen corpuscular medio, porcentaje de saturación de la transferrina y concentración de protoporfirina eritrocitaria. Para mujeres de 20-49 años, los niveles del corte para “deficiencia de hierro” (definidos por el 2.5 percentilo) fueron: ferritina sérica <12ng/ml, saturación de transferrina <15%, protoporfirina eritrocitaria >70ug/dl y volumen corpuscular <86 fl. La “anemia por deficiencia de hierro” fue definida por una hemoglobina menor a 118g/l acompañada por deficiencia de hierro.

Estas definiciones reflejan el conocimiento actual y no pretendo de ninguna manera ser crítico de estos indispensables intentos de definición del estado nutricional en hierro; sin embargo estos criterios han sido desarrollados sin tener en cuenta pautas de desempeño físico, algunos de los cuales se discuten más abajo.

## **LA SEUDO-ANEMIA DE LOS ATLETAS Y DESEMPEÑO FÍSICO**

En el mundo occidental se conoce desde hace mucho que los atletas de resistencia frecuentemente tienen niveles subnormales de hemoglobina y hematocrito. Tal observaciones han suscitado preocupación, investigación y discusión. Sin embargo es conocido bien que el entrenamiento en ejercicios de resistencia causa un rápido y sostenido aumento en el volumen plasmático lo cual

produce un efecto de dilución de la masa eritrocitaria. El efecto del entrenamiento sobre el plasma, eritrocitos y volumen total de sangre se muestra en los datos de Weight et al. (25). En corredores de fondo sudafricanos, bien nutridos, varones y mujeres, se observan niveles ligeramente deprimidos de hemoglobina y hematocrito, pero volúmenes plasmáticos y de volemia total expandidos en los atletas respecto de los controles. En consecuencia, la masa circulatoria de eritrocitos es mayor en los atletas que en los controles (Cuadro 4).

Observaciones como las de Weight et al. llevaron a Selby y Eichner (26) a concluir que la disminución en el hematocrito y la expansión en el volumen plasmático observable en los atletas, más que patológica, es una compensación crónica para uno de los efectos agudos del ejercicio que es la disminución del volumen plasmático. Durante el entrenamiento y competición los atletas experimentan redistribuciones de los fluidos orgánicos debido a aumentos en la presión capilar tisular y en la presión oncótica intracelular en los músculos. Además, el ejercicio prologado puede producir deshidratación y significativa hemoconcentración debido a la profusa sudoración. Más aún, como el ejercicio representa también una exigencia para los sistemas termorregulatorios, no es sorprendente que el ejercicio promueva aumento de la síntesis de albúmina para promover un aumento en el volumen plasmático.

Aún cuando el término “pseudo-anemia de los atletas” implica que la aparente reducción en la hemoglobina no es en realidad anemia, y aún cuando los varones son más resistentes que las mujeres a este tipo de anemia, en los atletas estudiados por Weight et al. (24), un pequeño subgrupo de hombres mostró valores de ferritina de  $19.7 \pm 8.4$  mg/l y otro grupo de atletas mujeres valores de  $11.0 \pm 8.2$  mg/l. Por lo tanto, dada la definición clínica de deficiencia de hierro por un valor de ferritina  $<20$  mg/l, este grupo de atletas estudiados por Weight et al. podrían ser clasificados como anémicos, o deficientes en hierro.

Sin embargo, en un estudio posterior de 180 corredores de fondo y 60 bailarinas de ballet, Weight et al. (28) encontraron que la prevalencia de “pseudo anemia” era sólo de 3.3% y 5% en los varones y mujeres corredores de fondo, respectivamente; en las bailarinas la prevalencia era de 3.3%. Los autores concluyeron que el término de pseudo anemia deportiva o atlética era engañoso y que el riesgo de padecer anemia franca no era mayor entre los atletas que entre la población general.

En razón de que la hemoglobina usualmente representa más del 70% del hierro corporal, las mediciones de hemoglobina, hematocrito, saturación de transferrina y ferritina son usadas para la evaluación del estado nutricional en hierro. Sin embargo en nuestros experimentos de transfusión cruzada en ratas, hemos sido capaces de producir depleción de las reservas de hierro, a la vez que reparar la anemia, es decir que en el laboratorio ha sido posible hacer a las ratas deficientes en hierro tisular y luego reparar agudamente la anemia.

El interrogante sobre si los varones pueden ser hechos deficientes en hierro pero no anémicos ha sido convincentemente encarado por Celsing et al. (29). Varones adultos suecos fueron sometidos a extracciones repetidas de sangre hasta que mostraron valores bajos de hemoglobina y de ferritina sérica; a los sujetos se les hicieron además biopsias musculares para determinar si las extracciones de sangre deprimían la actividad de las enzimas glicolíticas y la de las enzimas mitocondriales que contienen hierro. Los resultados indicaron que la VO<sub>2</sub>Max y la resistencia disminuían como consecuencia de las extracciones para retornar a los valores iniciales con la transfusión de eritrocitos. Los resultados muestran claramente los efectos de las variaciones en el transporte de oxígeno sobre la VO<sub>2</sub>Max tal como lo predijeran los experimentos previos de Ekblom et al. (30). Sin embargo permanecía no resuelta la influencia de la deprivación de hierro sobre la actividad de las enzimas del metabolismo intermedio que contienen hierro. Celsing et al. fueron incapaces de reducir significativamente la actividad de enzimas musculares lo cual posiblemente deba ser

interpretado en términos de la biodisponibilidad del hierro en la dieta de los varones suecos durante la niñez, la incorporación de hierro al músculo y a otros tejidos durante el desarrollo, y la retención de tales depósitos durante las 5 a 9 semanas que duró el experimento de extracciones reiteradas de sangre. Así Celsing et al. fueron capaces de hacer a sus sujetos anémicos y deficientes en hierro pero fueron incapaces de demostrar reducción en la actividad de las enzimas hierro dependientes.

#### CUADRO 4

#### ESTADO HEMATOLOGICO DE ATLETAS MASCULINOS Y FEMENINOS REPLECIONADOS CON HIERRO (promedio $\pm$ DS)

	Hombres		Mujeres	
	Atletas	Controles	Atletas	Controles
Hemoglobina (g/l)	14.1 1.0	14.6 0.4	12.8 1.8	12.1 1.2
Hematocrito	0.42 0.1	0.44 0.1	0.38 0.1	0.37 0.1
Volumen plasmático (ml/kg)	52.8 7.5	38.4 7.6	51.5 6.2	43.6 1.8
Volumen de glóbulos rojos (g/kg)	32.6 3.6	24.2 5.0	25.9 3.5	22.8 2.5
Volumen de sangre (ml/kg)	86.0 10.1	63.2 12.3	77.7 7.6	67.2 2.7
Ferritina sérica (mg/l)	67.4 42.6	138.3 103.2	39.5 30.7	48.0 27.1

Datos de Davies et al., Referencias 23 y 27.

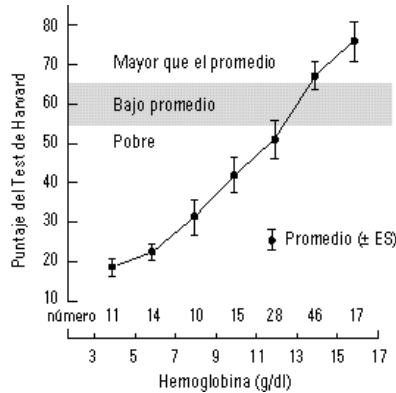
Estos datos son en extremo convincentes para demostrar que en los países industrializados es difícil que las personas padezcan alteraciones metabólicas tisulares relacionadas con hierro sin estar también anémicas. Dada la escasa posibilidad de que tales personas padezcan de anemia franca, la posibilidad de deficiencia tisular de hierro en ausencia de anemia es altamente improbable.

Contrastando con la situación descrita por Weight et al, las observaciones de Noakes et al. en otra población de atletas femeninas han producido preocupación especialmente cuando estas se someten a dietas vegetarianas o a restricciones calóricas prolongadas. En sus estudios con atletas mujeres adolescentes Rowland et al. (31) observaron que la administración diaria de 975 mg de sulfato ferroso durante cuatro semanas mejoraba significativamente su resistencia al ejercicio en banda rotativa. Estas jóvenes mujeres no estaban anémicas (hemoglobina  $>12$ g/dl) pero eran deficientes en hierro (ferritina  $<20$ ug/l); después de la suplementación con hierro la ferritina sérica aumentó desde 8.7 a 27 ug/l, pero ni la hemoglobina ni la VO<sub>2</sub>max mejoraron. Lamentablemente estos investigadores no valoraron la actividad de las enzimas musculares como lo hicieron Celsing et al. De todas maneras, los estudios de Rowland et al. son coherentes con la mayor susceptibilidad de las mujeres a la deficiencia de hierro.

Antes de abandonar el tema de la deficiencia de hierro y performance atlética, deseo referirme al la sabia recomendación de JD Cook (32). En su reciente revisión, Cook nota que varios estudios no pudieron demostrar efecto de la suplementación con hierro sobre la performance atlética cuando la ferritina sérica inicial era  $> 12 \mu\text{g/l}$ , añadiendo que el modesto incremento en los requerimientos de hierro de los corredores de fondo puede ser satisfecho con una dieta adecuada en hierro heme.

**FIGURA 15**

**Relación entre el desempeño en un test de aptitud física (test de Harvard) y concentración de hemoglobina en hombres adultos.**



de Viteri y Torún. Referencia 32.

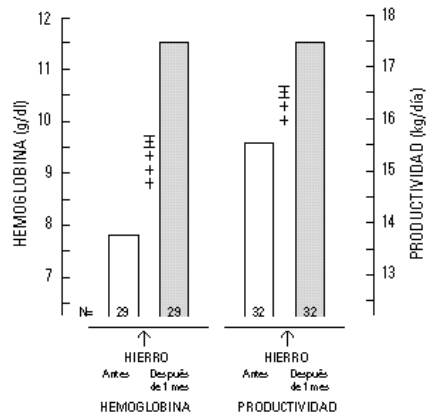
### DEFICIENCIA DE HIERRO Y TRABAJO MANUAL EN LOS PAISES SUBDESARROLLADOS

Si los resultados de los experimentos de laboratorio y de los estudios en atletas en los países desarrollados fueran relevantes para la productividad agrícola e industrial de los países subdesarrollados, diversas consecuencias pueden ser anticipadas (Figura 15).

**FIGURA 16**

**Efectos de un mes de suplementación con hierro en mujeres cosechadoras de té (con hemoglobinas iniciales inferiores a 9g/dl) sobre la hemoglobina y Kg de té cosechados en el día.**

de Edgerton y col. Referencia 33.



Los hallazgos de laboratorio sobre la relación entre transporte arterial del oxígeno y capacidad

de trabajo físico han sido confirmados en el campo donde, como lo demostraron Viteri y Torún (33), la aptitud física y la concentración de hemoglobina están altamente correlacionadas (Figura 16). Lo que permanece por demostrarse en los humanos es la existencia de adaptaciones celulares para compensar decrementos en la capacidad de transporte arterial de oxígeno y en la actividad respiratoria mitocondrial.

## REFERENCIAS:

1. Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. *Serum Hematol* 1982;19:19-30.
2. Siimes, M.A., C. Refino, and P.R. Dallman. Manifestation of iron deficiency of various levels of dietary iron intake. *Am. J. Clin Nutr.* 1980;33:570-574.
3. Perkkio MV, Jansson LT, Brooks GA, Refino CJ, Dallman, PR. Work performance in iron deficiency or increasing severity. *J Appl Physiol* 1985;58:1477-1480.
4. Davies KJA, Packer L, Brooks GA. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole animal respiration to endurance training. *Arch Biochem Biophys* 1981;209:539-559.
5. Davies, KJA, Packer L, Brooks GA. Exercise bioenergetics following sprint training. *Arch Biochem Biophys* 1982; 215:260-265.
6. Davies KJA, Maguire JJ, Brooks GA, Dallman PR, Packer L. Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply and work capacity during iron deficiency and repletion. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab. 5)* 1982;242:E418-E427.
7. Davies KJA, Donovan CM, Refino CJ, Brooks GA, Packer L, Dallman PR. Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in the rat. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab. 9)* 1984;246:E535-E543.
8. Perkkio MV, Jansson LT, Henderson SA, Refino CJ, Brooks GA, Dallman PR. Work performance in the iron deficient rat: Improved endurance with exercise training. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab. 12)* 1985; 249:E306-E311.
9. Azevedo J.L, Willis WT, Brooks GA, Turcotte LP, Rovner AS, Dallman PR. Reciprocal changes of muscle oxidases and liver enzymes to iron repletion. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab 19)* 1989;256:E401-E405.
10. Willis WT, Henderson SA, Brooks GA, Dallman PR. Effects of iron deficiency and training on mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1987;62:2442-2446.
11. Willis, WT, Dallman PR, Brooks, GA. Physiological and biochemical correlates of increased work performance in trained iron-deficient rats. *J Appl Physiol* 1988;65:256-263.
12. Henderson SA, Dallman PR, Brooks GA. Glucose turnover and oxidation are increased in the iron deficient rat. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab. 13)* 1986;250:E414-E421.
13. Brooks GA, Henderson SA, Dallman, PR. Increased glucose dependence in resting, iron-deficient rats. *Am J Physiol* 1987;253 (ESwocrinol. Metab. 16):E461-E466.
14. Zinker BA, Dallman PR, Brooks GA. Augmented gluoregulatory hormone concentrations during exhausting exercise in mildly iron-deficient rats. *Am J Physiol. (Regulatory Integrative Comp Physiol 34)* 1993;265:R863-R871.
15. Gregg SG, Kern M, Brooks GA. Acute anemic increases glucose dependence during endurance exercise. *J Appl Physiol* 1989;66:1874-1880.
16. Gregg SG, Mazzeo RS, Budinger TF, Brooks GA. Acute anemia increases lactate production and decreases clearance during exercise. *J Appl Physiol* 1989;67:756-764.
17. Klempa, K.L., W.T. Willis, R. Chengson, P.R. Dallman and G.A. Brooks. Iron deficiency decreases gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. *J. Appl. Physiol.* 67:1868-1872, 1989.

18. Linderman JK, Dallman PR, Rodriguez RE, Brooks GA. Lactate is essential for the maintenance of euglycemia in iron deficient rats at rest and during exercise. *Am J Physiol (Endocrinol Metab 27)* 1993:E662-E667.
19. Linderman JK, Brooks GA, Rodriguez RE, Dallman PR. Glucoregulation in gluconeogenesis-inhibited iron deficient rats. *J Nutr* 1994;124:2131-2138.
20. Kern M, Brooks GA. Effects of dietary iron deficiency on skeletal muscle glucose uptake and GLUT 4 levels. (Unpublished).
21. Brooks G, Wolfel EE, Groves BM, Bender PR, Butterfield GE, Cymerman A, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfe RR, Reeves JT. Muscle accounts for glucose disposal but not lactate release during exercise after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol* 1992; 72:2435-2445.
22. Colberg SR, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA. Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and exercise. *J Appl Physiol* 1994;76:26-32.
23. Looker AC, Gunter E.W., Johnson CL. Methods to assess iron status in various NHANES surveys. *Nutr Rev* 1995;53:246-254.
24. Brooks, GA, Fahey TD, White TP. *Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications*, Second Edition, Mayfield, Mountain View, 1996.
25. Weight L.M., Darge BL, Jacobs, P. Athletes' pseudoanemia. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:358-362.
26. Selby, G.B., Eichner ER. Hematocrit and performance: the effect of endurance training. *Seminars in Hematology* 1994;31:122-127.
27. MacPhail P, Bothwell TH. The prevalence and causes of nutritional iron deficiency anemia. In, *Nutritional Anemias*, S.J. Fomon and S. Zlotkin (Eds.), Nestle' Nutrition Workshop Series, vol. 30, Raven Press, New York, 1992.
28. Weight, LM, Klein, M, Noakes, TD, Jacobs, P. "Sports anemia" - a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes? *Int J. Sports Med.* 1992;13:344-347.
29. Celsing, F, Blomstrand E, Werner B, Pihlstedt P, Ekblom, B. Effects of iron deficiency on endurance and muscle enzyme activity in man. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:156-161.
30. Ekblom B, Hout R, Stein EM, Thorstensson A. Effect of changes in arterial oxygen content on circulation and physical performance. *J Appl Physiol* 1975;39:71-77.
31. Rowland TW, Deisroth MB, Green GM, Kelleher JF. The effect of iron therapy on exercise capacity of non-anemic iron-deficient adolescent runners. *AJDC.* 1988;142:165-169.
32. Cook JD. The effect of endurance training on iron metabolism. *Seminars in Hematology* 1994;31:146-154.
33. Viteri F, Torun B. Anemia and physical work capacity. *Clin Haematol.* 1974;3:609-626.
34. Edgerton VR, Gardner G, Ohira Y, Gunawardena KA, Senewiratne B. Iron deficiency anemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *Br Med J.* 1979;2:1546-1549.



# Hierro, anemia e infección

Tomás Walter, Manuel Olivares, Fernando Pizarro, Carlos Muñoz

---

La interacción entre el huésped y el agente infeccioso es un fenómeno muy intrincado y no hay modelo o teoría que pueda discernir o abarcar todos los aspectos de este complejo. El foco central de la investigación científica debiera ser identificar los procesos básicos y factores intervinientes tanto de la respuesta inmune humana como la virulencia del agente infeccioso.

Al revisar la literatura acerca de la relación entre la deficiencia de hierro y la infección se encuentran antecedentes divergentes y conflictivos. Algunos investigadores favorecen la posición de que la deficiencia de hierro leve es buena para la inmunidad, mientras que otros sostienen que cualquier deficiencia de hierro es deletérea para la inmunidad. Para examinar esta controversia vamos a enfocar:

## **A. Estudios clínicos y epidemiológicos sobre la relación entre es estado nutricional de hierro y la infección.**

- a. Evidencia que la administración de hierro pudiera promover a la infección.
- b. Evidencia que el administrar hierro pudiera proteger de la infección
- c. El efecto del uso de hierro parenteral.
- d. El efecto de alimentos fortificados en la infancia.

## **B. El efecto de la infección sobre el metabolismo de hierro y la anemia.**

- a. Patogénesis de la anemia por infección crónica
- b. Hematopoyesis en la anemia por infección crónica, rol de las citoquinas.
- c. Rol de la eritropoyetina en la anemia de la infección crónica.
- d. Alteraciones del metabolismo del hierro en la anemia de la infección crónica.
- e. Efecto de infecciones agudas de la infancia sobre parámetros de nutrición de hierro.

## **C. Efecto de la anemia ferropriva en la respuesta inmune “in vitro” y la producción de citoquinas.**

- a. Función inmune “in vitro”
- b. Producción de citoquinas en la deficiencia de hierro.

## **A. EVIDENCIA CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LA RELACION ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL DE HIERRO Y LA INFECCION.**

### **a. Evidencia de que el hierro pudiera promover la infección**

Hace más de 100 años Trousseau (1) observó que la suplementación de hierro a pacientes con tuberculosis encubierta frecuentemente provocaba la recurrencia clínica. Mc Farlane et al. (2) sugirieron que el deterioro rápido y muerte subsecuente de lactantes con kwashiorkor estaba relacionada con la realimentación, especialmente con alto contenido de micronutrientes como el hierro. Una correlación directa entre la transferrina y la sobrevida fue observada en un grupo de 40 niños tratados con una dieta alta en proteína, agentes antimaláricos, vitaminas y hierro. La infección severa fue la causa más frecuente de muerte. Después de 2 semanas de tratamiento, la concentración media de transferrina en aquellos que sobrevivieron era 130 mg/dl. versus 30 mg/dl en aquellos que fallecieron. Las concentraciones de albúmina sérica fueron también más bajas en aquellos que no sobrevivieron. El suero de niños fallecidos de infección favorecía el crecimiento del *Estafilococo aureus* en cultivos mientras que la adición de transferrina desaturada inhibía el crecimiento bacteriano (3). Mc Farlane et al. sugirieron que en pacientes con baja saturación de transferrina la terapia con hierro resultaba en una saturación exagerada que promovía la infección bacteriana. Sin embargo otra explicación posible para estos hallazgos es que aquellos que morían tenían un Kwashiorkor más severo. como estaría indicado por la baja transferrina y albúmina en el plasma de estos sujetos.

Los estudios de Murray et al. (4-6) son citados ampliamente como evidencia de un efecto protector de la deficiencia de hierro en la infección. En un estudio prospectivo y randomizado de 137 nómades de Somalia con anemia ferropriva donde sólo aquellos pacientes con un estado nutricional normal aparte de la deficiencia de hierro fueron seleccionados. A estos sujetos se les administró 900 mg. de sulfato ferroso oral durante 1 mes. El tratamiento con hierro aumentó el hierro sérico y la concentración de hemoglobina. En el grupo no tratado (N=71) hubo tres episodios (7.6 %) de infección comparado con 36 episodios en 27 sujetos (38 %) en el grupo suplementado con hierro (N= 66). Las diferencias en las frecuencias de infección fueron más importantes para malaria, brucelosis y tuberculosis. Aunque este estudio ha sido criticado porque el tiempo de seguimiento fue limitado y no fue doble ciego, es el estudio más convincente de que la terapia con hierro oral pudiera aumentar la incidencia de ciertas enfermedades infecciosas.

### **b. Evidencia de que el hierro pudiera proteger contra la infección.**

En 1928 Mackay informó los resultados de una encuesta de 541 lactantes no hospitalizados en Londres (7). Ella observó que la anemia era muy común en lactantes alimentados al pecho o con leche de vaca. La suplementación con hierro no solo aumentó la hemoglobina sino que aparentemente también redujo la incidencia de enfermedades respiratorias y diarreas en un 50% comparado con el grupo no tratado. Desafortunadamente algunas variables importantes no fueron informadas. Aún más, el estudio comparó años consecutivos de poblaciones tratadas y no tratadas en vez de grupos tratados simultáneamente. Sin embargo, es importante que Mackay recomendó hace 70 años que los lactantes alimentados con leche de vaca fueran tratados con suplemento de hierro antes de los 2 meses de edad y que muchos niños alimentados al pecho también requerían terapia con hierro. ¡Qué poco hemos avanzado desde entonces!.

Hace 30 años Andelman y Sered (8) describieron los efectos de administrar fórmulas fortificadas con hierro durante 6 a 9 meses a 603 lactantes de nivel socioeconómico bajo en Chicago y compararon los resultados con 445 lactantes controles alimentados con una dieta de leche de vaca evaporada no fortificada. Aunque el crecimiento y desarrollo fue similar en ambos grupos, 9 % de

los niños tratados con hierro presentaron anemia comparado con el 76% de los niños no fortificados. También hubo una importante reducción en la incidencia de infección respiratoria del grupo con fórmula fortificada. Este estudio ha sido sin embargo desprestigiado por los criterios poco restrictivos para definir infección y por la dependencia del recuerdo de los padres acerca de las infecciones. El mismo defecto se aplica a un estudio realizado por Burman (9) en que lactantes de 3 a 24 meses fueron randomizados para recibir hierro o ausencia de fortificación. En este estudio no se encontró diferencia entre un grupo y otro en enfermedades infecciosas. Lovric (10) encontró que niños anémicos tenían una prevalencia significativamente mayor de gastroenteritis que los niños no anémicos. Sin embargo, no está claro si la gastroenteritis era la causa o consecuencia de la anemia. Otro estudio en niños Maori mostró que lactantes que recibían hierro dextrano parenteral en el período neonatal evidenciaban una disminución de hospitalizaciones durante los dos años siguientes, principalmente por infecciones respiratorias y gastrointestinales que los controles no tratados (11). La selección aleatoria de los lactantes tanto como la selección de los criterios clínicos fueron probablemente poco adecuados. El ingreso a los hospitales no está siempre basado en criterios estandarizados y estos criterios, a su vez, pueden cambiar a lo largo del tiempo. Oppenheimer y colaboradores (12) mostraron en un estudio retrospectivo que la meningitis y la neumonía eran más comunes en presencia de deficiencia de hierro en niños hospitalizados en Papúa, Nueva Guinea. Sin embargo el efecto de la infección en la medición del estado nutricional de hierro es un factor de confusión cuando se intenta establecer relación entre estado nutricional de hierro e infección. Las alteraciones provocadas por la infección en el estado nutricional de hierro (que remedan la deficiencia de hierro) pueden durar varios días o semanas después de una infección aguda.

### **c. Terapia con hierro parenteral.**

Barry y Reeve (13) publicaron los resultados de administrar a un gran grupo de recién nacidos en Polinesia hierro dextrano intramuscular profiláctico. Durante un período de 2 años la incidencia de sepsis neonatal (frecuentemente producida por *E. coli*) era 22 por 1.000 lactantes; al discontinuar la administración de hierro dextrano parenteral, la incidencia de sepsis disminuyó a 1.8 por 1.000 lactantes. La mayoría de las infecciones ocurrían entre 4 y 10 días después de la inyección sin evidencia de infección local en el punto de la inyección. Varias fallas metodológicas impiden coincidir con las conclusiones de los autores de que la terapia con hierro estaba relacionada con aumento de la incidencia de muerte por sepsis. La frecuencia de las infecciones previas al uso del hierro dextrano no se relató porque la población entera fue tratada, y no hubo controles simultáneos. También queda poco claro si fue el hierro per-se o la preparación de hierro dextrano el responsable de este efecto. Desafortunadamente, una vez que esta observación fue publicada, aspectos éticos impidieron la reproducción de estos estudios en forma científicamente más aceptables.

Sin embargo, en contraste con el estudio de Barry y Reeve no se encontró aumento en la susceptibilidad de infecciones en un estudio en EE.UU. en que lactantes prematuros recibieron hierro dextrano profiláctico (14). También un estudio finlandés en lactantes prematuros mostró más aún una frecuencia de infecciones substancialmente menor durante los primeros 6 meses de vida en recién nacidos a los cuales se les había administrado hierro dextrano profiláctico que en los controles no tratados (15). Adicionalmente, antes que el estudio de Barry y Reeve fuese publicado nosotros en el INTA administramos 150 mg. de hierro dextrano a 500 recién nacidos en un Hospital de la maternidad de Santiago y ningún caso de infección severa fue detectado durante los primeros 4 días de vida. Lamentablemente, debido a que 10 lactantes no pudieron ser evaluados más tarde los datos de morbilidad no pudieron ser publicados (M.Olivares, comunicación personal).

Recientemente un estudio más extenso y cuidadosamente diseñado en forma prospectiva y de doble - ciego fue realizado en Papúa, Nueva Guinea por Oppenheimer y colaboradores. En esa

zona, donde la malaria es endémica (16), un total de 486 recién nacidos fueron divididos aleatoriamente para recibir ya sea 150 mg. de hierro elemental como hierro dextrano intramuscular o un placebo a los 2 meses de edad. Después de 12 meses de seguimiento la frecuencia de muerte fue similar en ambos grupos siendo la primera causa de muerte enfermedades respiratorias inferiores relacionadas frecuentemente a sarampión o coqueluche. Sin embargo, en el grupo tratado con hierro hubo un aumento de la incidencia de otitis media, infección respiratoria severa, parasitemia de malaria y esplenomegalia. Los ingresos hospitalarios asociados con sarampión y malaria fueron también mayores: después de 6 meses 18, 5% de los niños tratados y 11,3 % de los controles fueron hallados positivos para malaria y después de los 12 meses el % de positividad fue 33% y 20 % respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la severidad de la parasitemia en los sujetos positivos. Este estudio cuidadosamente diseñado muestra que la diferencia en infección entre niños tratados con hierro y no tratados es en el peor de los casos marginal, excepto quizás para la malaria, una enfermedad crónica donde la severidad de infección y su diagnóstico no son sinónimo. En la patogénesis de la malaria, los eritrocitos más nuevos son más susceptibles a la infección. Por lo tanto, es concebible que los niños deficientes en hierro no tengan una parasitemia tan importante como los niños repletos en hierro donde hay más reticulocitos susceptibles a esta infección.

Los hallazgos contradictorios reportados en la literatura de la interacción entre hierro e infección pueden ser debidos a diferencias en el grado de exposición a la infección. La mayoría de las comunicaciones que apoyan al concepto del aumento del riesgo de infecciones después de la terapia con hierro están basados en estudios en poblaciones desaventajadas, de países tropicales en vías de desarrollo. En estas poblaciones podría ser válido presumir que otros déficits nutricionales, además de la deficiencia de hierro, pudieran ser factores intervinientes en la susceptibilidad a la infección. La única condición que parece ser realmente empeorada por la suplementación de hierro es la malaria debido en parte a la patogénesis de este mal; sin embargo los datos en este sentido están lejos de ser convincentes.

#### **d. Efecto de alimentos fortificados en hierro en la infección.**

En Chile hemos efectuado tres estudios de terreno probando los efectos de alimentos fortificados con hierro la infección durante la lactancia. El gobierno chileno patrocina un programa nacional de alimentación complementaria que provee leche libre de costo a niños hasta los 6 años de edad. El programa tiene una gran aceptabilidad y mucho prestigio. Provee 3 kilos de leche entera de vaca sin aditivos para lactantes desde el nacimiento a 6 meses de edad y luego 1 kilo hasta los 24 meses de edad y tiene una cobertura mayor al 75 % de los niños elegibles. La leche provista por el programa nacional de alimentación complementaria no estaba fortificada con hierro. Los niños enrolados en estos estudios de terreno eran de estrato socio - económico bajo y medio bajo y residían en casas construidas de material sólido con agua potable y sistema de alcantarillado y electricidad.

ESTUDIO 1: La población de la zona sur de Santiago estaba atendida por dos clínicas del Sistema Nacional de Salud. Los lactantes para este estudio fueron seleccionados en forma aleatoria entre aquellos que participaron en un estudio de terreno diseñado para determinar los efectos de la leche fortificada con hierro en el estado nutricional de hierro y de otros aspectos (17). Este estudio de terreno siguió en forma prospectiva a lactantes que habían recibido dos tipos de leche desde los 3 a los 15 meses de edad. Los lactantes eran asignados aleatoriamente a leche fortificada con hierro (N=198) o a un grupo no fortificado (N= 184). El grupo fortificado con hierro recibía una leche entera en polvo con 26 % de materia grasa, fortificada con 15mg. de hierro como sulfato ferroso, 100mg. de ácido ascórbico, 1.500 UI de vitamina A y 400 UI de vitamina D por 100 gr. de

polvo. El producto fortificado con hierro fue levemente acidificado para evitar el consumo por otros miembros de la familia. La leche no fortificada era un producto en polvo no acidificado ni fortificado similar al producto distribuido en el programa nacional. Ambas leches fueron entregadas a través de la clínica en la forma habitual y no apareció ninguna diferencia en el consumo entre los grupos. Los sólidos fueron introducidos en todos los lactantes de acuerdo a la práctica habitual en Chile, frutas y jugos a los 2 meses, carnes y verduras a los 4 meses, legumbres a los 6 meses y comida de la mesa a los 9 meses.

Lactantes parcial o completamente destetados a los 3 meses fueron considerados elegibles para el estudio de morbilidad si cumplían con los siguientes criterios: peso de nacimiento sobre los 2.500 gr., libres de enfermedades perinatales, enfermedades crónicas, desnutrición, transfusión de sangre o terapia con hierro oral. En el estudio fueron incluidos 74 lactantes en leche fortificada y 76 lactantes con leche no fortificada.

Ambos grupos recibieron semanalmente visitas en el hogar por una enfermera de terreno y las madres fueron instruidas para mantener un registro diario de síntomas y signos. Un formulario estandarizado fue provisto para incluir lo siguiente: número y características de las deposiciones: formada, pastosa, líquida, mucosa, sangre; tos y/o ruidos bronquiales con o sin fiebre y secreción nasal. Un episodio de diarrea fue definido como la presencia de deposiciones líquidas por más de 24 horas. Un episodio de infección respiratoria fue definido como tos y/o sibilancias o ruidos bronquiales con una duración de al menos 5 días. Fueron calificados como episodios diferentes los que ocurrían después de 7 o más días sin síntomas. Cada dos semanas la enfermera obtenía información en el consumo total y el consumo de leche fortificada y no fortificada. Datos que fueron confirmados por determinaciones seriadas de hierro en deposiciones. A los 3, 9 y 15 meses de edad los lactantes fueron vistos en la clínica con mediciones antropométricas y determinaciones del estado nutricional de hierro por punción venosa. Aquellos niños con fiebre durante el período de punción venosa fueron postergados una o dos semanas. Los criterios para exclusión fueron a) hemoglobina bajo 90 gr./l a los 9 meses de edad, b) fallas de seguimiento del protocolo, c) menos de 45 formularios de morbilidad completados, d) nivel de hierro en deposiciones menor que el previamente determinado como prueba de consumo consistente de fórmula fortificada y e) lactancia materna exclusiva por más de 120 días. La prevalencia de anemia y deficiencia de hierro fue significativamente menor en el grupo fortificado con hierro a los 9 y 12 meses de edad. No hubo diferencias entre los dos grupos en el porcentaje de niños desnutridos. Ninguno de los niños sin embargo estaba bajo el 75% del percentil 50 del NCHS para peso/edad. Las condiciones socioeconómicas de ambos grupos fue similar.

El número promedio de episodios de diarrea fue 1.1 por año / niño en el grupo fortificado y 1.2 por año/ niño en el grupo no fortificado. Las cifras para infecciones respiratorias bajas fueron 3.9 por año/ niño en ambos grupos. En el grupo fortificado con hierro 49.1% de los lactantes y en el no fortificado 38.3 % nunca tuvieron diarrea. La incidencia de infección respiratoria fue 5.7 % y 10.6% en el grupo fortificado y no fortificado respectivamente. Ninguna diferencia fue estadísticamente significativa. El principal resultado de este estudio prospectivo y controlado fue demostrar que la suplementación de hierro a la leche en cantidad suficiente para erradicar la deficiencia de hierro no resulta en incidencia significativamente más alta de infección respiratoria o diarrea.

ESTUDIO 2: Este estudio de campo fue conducido para determinar si los resultados del primer estudio pudieran ser reproducidos bajo las condiciones operativas habituales del consultorio. La premisa fue que el reemplazo de la fórmula no fortificada por la fortificada pudiese prevenir la deficiencia de hierro en la vasta mayoría de los lactantes chilenos cubiertos por este programa(18).

Estos grupos, espontáneamente destetados, fueron estudiados entre Junio 1978 y Febrero 1980 en todas las clínicas del Servicio Central de Salud de Santiago. Los lactantes nacidos antes de Julio 31 del 78 continuaron con la administración de leche no fortificada habitual del programa que consistía en tres kilos de leche entera por mes hasta los 6 meses y dos kilos hasta los 24 meses. A los lactantes nacidos después del 1 de Agosto del 78 les fueron otorgados una cantidad equivalente de la leche acidificada y fortificada con hierro y ácido ascórbico que el grupo anterior. La atención de salud fue idéntica en ambos grupos. El estado nutricional y clínico detallado fue reunido para 585 lactantes nacidos entre junio y julio que recibieron leche no fortificada y 654 lactantes nacidos en agosto y septiembre que sí recibieron leche fortificada con hierro. Estos lactantes fueron seguidos hasta al menos los 9 meses de edad. A los 9 y a los 15 meses de edad pruebas de laboratorio de estado nutricional de hierro fueron efectuadas en un sub-grupo de aproximadamente 200 lactantes por tipo de leche. Estas muestras fueron seleccionadas aleatoriamente de los lactantes en seguimiento en las 7 clínicas participantes. Los lactantes fueron seleccionados en base a si efectivamente consumían la leche prescrita sin consideración de otros factores demográficos como peso de nacimiento, etc. El personal de las clínicas que proveía cuidados habituales de salud tomaba las medidas antropométricas y trataba enfermedades cuando se presentaban. Inicialmente las características de ambos grupos fueron similares, sin diferencia en peso de nacimiento, condición socioeconómica, edad materna o paridad. La lactancia materna fue activamente promovida en ambas clínicas. Los datos de lactancia materna exclusiva fueron comparables para ambos grupos, indicando que la introducción de leche con hierro no tuvo ningún efecto en la duración de la lactancia materna exclusiva que fue de más de 60% a los seis meses de edad. Los porcentajes de niños nacidos en agosto y septiembre que de hecho consumían leche fortificada excluyendo aquellos que fuesen alimentados al pecho varían entre el 70 y 80% de 3 a 15 meses de edad. A las madres que indicaban que sus niños rechazaban la leche acidificada se les permitió cambiar a la leche regular sin ninguna pregunta posterior. Fue muy difícil determinar si era el lactante que objetaba la leche o la madre que rechazaba la leche porque no podía ser usada por el resto de la familia. Hubo una diferencia estadística significativa ( $p < 0.001$ ) en todas las pruebas de laboratorio de estado nutricional de hierro entre los dos grupos a los 9 y los 15 meses de edad. El porcentaje de niños deficientes en hierro fue menor en el grupo con leche fortificada. La incidencia de anemia en el grupo fortificado fue 11.8 % a los 9 meses y 5.5 % a los 15 meses de edad comparado con 32.5 % a los 9 meses y 29.9 % a los 15 meses de edad en el grupo no fortificado. A los 15 meses de edad sólo 3.8% de los lactantes que efectivamente tomó leche fortificada por más de 10 meses tenía anemia comparado con 12,5% de aquellos ingiriendo leche fortificada menos de 10 meses. Durante los meses de verano en el Hemisferio Sur (Noviembre a Febrero) donde la diarrea tiende a ser más prevalente el grupo asignado a leche fortificada tuvo una menor incidencia de diarrea que el grupo con la leche no fortificada. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa para los meses de Noviembre y Febrero. Ningún grupo difirió en la incidencia de diarrea observada durante el invierno. Más aún, no hubo ninguna diferencia estacional en las incidencias de infecciones respiratorias entre ambos grupos.

En resumen, el estudio confirmó el efecto positivo de la leche acidificada y fortificada sobre el estado nutricional de hierro de los niños. Parecería también que se produjo un efecto positivo en la fortificación de hierro en el crecimiento especialmente en los niños de bajo peso. Este efecto, sin embargo puede haber sido en parte debido a menor dilución intrafamiliar de la leche acidificada. En adición, la ingestión de la leche fortificada con hierro y acidificada pareció proveer algún tipo de protección en cuanto a la diarrea en los meses de invierno. Sin embargo el efecto del hierro no pudo ser separado del efecto de la acidificación en cuanto a este resultado.



## **B. EL EFECTO DE LA INFECCION SOBRE EL METABOLISMO DE HIERRO Y LA ANEMIA.**

### **a. Patogénesis de la anemia por infección crónica.**

La anemia de la infección crónica (AIC) puede ser vista simplemente como la anemia que acompaña a la inflamación crónica, infección o enfermedad neoplásica. Debido a que estas condiciones son muy frecuentes, la AIC es una de las anemias más comunes de la práctica médica siendo sólo superada por la anemia por deficiencia de hierro. La AIC es primariamente una anemia debida a la subproducción de eritrocitos con un bajo índice reticulocitario y es habitualmente normocrómica y normocítica. Sin embargo, 30 a 50% de los pacientes tienen glóbulos rojos que son hipocrómicos y microcíticos y casi siempre el hierro sérico, la capacidad de combinación de transferrina y la saturación de transferrina están disminuidas en presencia de depósitos de hierro adecuados. Recientemente, han ocurrido progresos substanciales en nuestra comprensión de la patogénesis de la AIC y su tratamiento y estos avances serán revisados a continuación.

#### **1. Niveles de eritropoyetina (EPO) en AIC**

Un ejemplo clásico de la AIC es la anemia que ocurre con la artritis reumatoide (AR). La AR ha servido cabalmente como un modelo para la AIC e investigaciones de niveles de eritropoyetina en la AIC fueron efectuados en primer lugar en pacientes con AR (21). Aunque estos pacientes tienen un nivel de EPO aumentado como respuesta a su anemia, los niveles de EPO producidos son menores que aquellos detectados en otros pacientes con igual grado de anemia. Ambos grupos de pacientes muestran una correlación lineal negativa entre el logaritmo de la EPO sérica y la concentración de hemoglobina, pero la pendiente de la línea para los pacientes con AR está desplazada hacia abajo indicando una respuesta troncha a la anemia en AR. Esta observación fue confirmada por otros investigadores y resultados similares han sido demostrados en pacientes con cáncer y con SIDA.

Mientras que el declive de la respuesta a la EPO pudiera contribuir a reducción de la eritropoyesis en la AIC, ésta no debe ser considerada como la causa principal, porque los niveles de eritropoyetina están incrementados en relación a los individuos sin anemia. Si una persona normal estuviera expuesta a los niveles de eritropoyetina de los pacientes con AIC, terminaría policitémica. Por esto, la anormalidad de la médula ósea para responder a estos aumentos de EPO debe ser considerada una causa fundamental de la anemia de la AIC.

### **b. Defecto medular en AIC.**

Hemos adquirido un mejor entendimiento de la patogénesis de la inflamación con la identificación de las citoquinas que median este efecto. Las citoquinas están ahora disponibles en forma altamente purificada o recombinante por ingeniería genética. Adicionalmente, el desarrollo de ensayos inmunes muy sensibles para medir los efectos de estas proteínas ha permitido la delineación precisa de los mecanismos a través de los cuales la eritropoyesis es inhibida en la anemia de la inflamación crónica.

#### **1. Interleukina 1 (IL-1).**

Tal como se describió anteriormente, la anemia en la artritis reumatoide frecuentemente sirve como modelo de la AIC. Los niveles de IL-1, un polipéptido que tiene una amplia gama de acción en la inflamación e inmunidad, están elevados en pacientes con artritis reumatoide tanto como en otras condiciones asociadas con la AIC y esta elevación es directamente proporcional al grado de anemia (22).

La IL-1 ha sido también evidenciada como inhibitoria de la formación de unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) murinas tanto in-vitro como in-vivo. Las BFU-E murinas, que son más inmaduras que las CFU-E, tanto como la línea granulocítica y monocítica y megacariocítica son estimuladas por IL-1, con un efecto máximo a las 48 horas. Sin embargo, con repetidas inyecciones de IL-1, los ratones adquieren anemia. Las IL-1 recombinante humanas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) inhiben in-vitro las unidades formadoras de colonias BFU-E y CFU-E de médula humana normal mientras que la formación de colonias in vitro por progenitores granulocítico macrófagos (CFU-GM) permanece indemne.

Al evaluar la inhibición por acción de IL-1 $\beta$  recombinante humana (rhIL-1 $\beta$ ) sobre las colonias de CFU-E humanas usando células de médula humana normal y CFU-E altamente purificado se encontró que el efecto inhibitorio era indirecto y que requería la presencia de linfocitos T. La IL-1 recombinante inhibió las colonias de CFU-E en aproximadamente 50% cuando se agregó a células de médula ósea humana entera in-vitro pero no lo hizo al retirar las células T y no hubo efecto inhibitorio del IL-1 en CFU-E altamente purificado (23).

Cuando linfocitos T periféricos autólogos se adicionaban a los cultivos de CFU-E altamente purificado, la IL-1 inhibía significativamente la CFU-E mientras que con el agregado de células adherentes al plástico de los frascos de cultivo, en su mayoría monocitos, había escaso efecto. Un “medio condicionado” que se obtenía después de la incubación de linfocitos T con IL-1 también inhibía a las formación de CFU-E altamente purificado, indicando que las células T estaban produciendo una sustancia soluble que producía la inhibición. Se agregaron anticuerpos y una variedad de citoquinas al medio condicionado y sólo el anticuerpo al interferón gama (IFN $\gamma$ ) neutralizaba la inhibición de la CFU-E humana. Para confirmar que el IFN $\gamma$  inhibía a la CFU-E humana purificada, se incubó IFN $\gamma$  recombinante humano con estas células y se observó una inhibición significativa con 10 a 1000 U/mL. Por lo tanto la IL-1 recombinante humana actuaba sobre los linfocitos T para producir interferón gama y el IFN $\gamma$ , a su vez, directamente inhibía la unidad formadora de colonias CFU-E (23). Este hallazgo se correlaciona bien con estudios previos que implican al interferon gama en la patogénesis de la anemia de la infección crónica. Como el interferon gama inhibe la formación de colonias de granulocito - macrófago (CFU-GM) tanto como los progenitores eritroides, este resultado pudiera aparentar ser conflictivo con cualquier especificidad eritroide. Sin embargo la IL-1 eleva a la producción de granulocitos - macrófago (GM) y granulocitos aumentando sus factores estimulantes (CSF-GM y CSF-G) que pueden sobrellevar al efecto inhibitorio del interferon gama en los progenitores mieloides. La formación de colonias CFU-E, que no está afectada por CSF-G o GM-CSF, no estaría implicada en este “rescate” de la inhibición por estos factores de crecimiento.

## **2. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).**

El TNF $\alpha$  comparte muchas de las propiedades de la IL-1 y como ella juega un rol significativo en la inflamación y la respuesta inmune. Los niveles de TNF $\alpha$  han sido descritos aumentados en pacientes con cáncer y en enfermedades del colágeno tanto como en infecciones bacterianas, parasíticas o virales (24).

La administración crónica de TNF $\alpha$  a animales (ya sea por administración intermitente o por implante de células productoras de TNF $\alpha$ ) resultan en el desarrollo de una anemia que como en la AIC en humanos está asociada con hierro sérico bajo y depósitos de hierro normales. A los pacientes que se les administra TNF $\alpha$  como una terapia experimental del cáncer también desarrollan anemia con una declinación de hemoglobina de 24 gr./L en alrededor de 4 semanas, mientras que los granulocitos y las plaquetas permanecen normales. La inhibición “in vitro” de BFU-E y CFU-E por TNF $\alpha$  también ha sido demostrada y se ha sugerido que el TNF inhibe directamente los progenitores eritroides humanos. Sin embargo, cuando son estudiados CFU-E



humanos altamente purificados se encuentra que el efecto inhibitorio del TNF $\alpha$  en las colonias de CFU-E es indirecto y requeriría un factor soluble que provendría de las células del estroma medular (25). Este factor ha sido recientemente identificado como el interferón beta (26).

### **3. Interferón Gama (IFN $\gamma$ ).**

Es derivado principalmente de linfocitos T y está implicado en la modulación de respuestas inflamatorias e inmunes como parte de la defensa del huésped contra toda la invasión microbiana. Niveles elevados de interferón gama han sido encontrados en pacientes con enfermedades infecciosas y neoplásicas (27, 28) y los pacientes oncológicos tratados con IFN $\alpha$  desarrollan anemia normocrómica y normocítica (29).

Un grupo de investigadores ha comunicado inhibición de la unidad formadora de colonias "in vitro" por el gama IFN. Mamus y colaboradores (30) observando tanto BFU-E y CFU-E aseveraron que el efecto inhibitorio del IFN $\gamma$  era indirecto y requería de células accesorias. Mientras que Raelsky y colaboradores (31) y Means y colaboradores (23) estudiando unidades formadoras de colonias de progenitores purificados informaron que este efecto inhibitorio era el resultado de la acción directa del IFN $\gamma$  en el CFU-E.

Denz et al. (28) han investigado la cooperación entre la anemia de infección crónica y marcadores de activación inmune tales como el IFN $\gamma$  y la neopterina. La neopterina es una proteína que indica activación de macrófagos por IFN $\gamma$  y está aumentada en una variedad de cuadros infecciosos, inflamatorios y malignos. Estos investigadores estudiaron 25 pacientes con enfermedades neoplásicas hematológicas y 44% de ellos tenía anemia con hemoglobina bajo 120 g/L. La neopterina sérica y los niveles de IFN $\gamma$  mostraron una correlación inversa significativa con la hemoglobina verificando una relación entre la anemia y un mediador de la activación inmune. Recientemente, este mismo grupo estudió estos índices en 63 pacientes con SIDA y han encontrado una elevación del IFN $\gamma$  en estos pacientes tanto como una significativa correlación negativa con el nivel de hemoglobina (27). Concluyen que la liberación interna de citoquinas tales como el IFN $\gamma$  inhiben la eritropoyesis y esta puede ser una de las causas subyacentes de la anemia de estos pacientes.

### **4. Otras citoquinas.**

Muchas citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria e inmune tales como el alfa interferon y el factor beta de transformación del crecimiento inhiben la formación de colonias eritroides in vitro o están asociadas con la presencia de anemia. Estos también son meritorios de ser investigados en un rol patogénico de anemia de infección crónica. Aún más, aparte de sus propios efectos, las citoquinas implicadas en la patogenia de la anemia de infección crónica pueden ser sinérgicas. Inhibición sinérgica se ha propuesto para progenitores eritroides in vitro por el alfa interferon y el gama interferon y además el gama interferon también presenta sinergismo con el factor de transformación tumoral  $\beta$  en su efecto inhibitorio en la hematopoyesis in-vitro. Adicionalmente, algunas citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria pueden amplificar estos mecanismos. El INF $\alpha$  y la IL-1 $\alpha$ , cada cual por su cuenta, induce la expresión de otras citoquinas que a su vez aumentan su propia expresión.

#### **c. Rol de la eritropoyetina (EPO) en la anemia de la inflamación crónica.**

La producción de eritropoyetina (EPO) es estimulada por la hipoxia tisular, incluyendo la anemia. El nivel de EPO en el suero está inversamente correlacionado con el hematocrito de forma que cuando el hematocrito cae, el nivel de EPO aumenta (a menos que haya insuficiencia renal). Por su importancia primordial en la eritropoyesis la EPO ha sido un núcleo importante de investigación en la anemia de inflamación crónica.

### **1. Disminución de la producción EPO en la AIC.**

Investigaciones recientes han sugerido que las citoquinas pueden ser responsables de la menor respuesta a la EPO en la anemia en pacientes con inflamación crónica. Faquin et al. (32) reportaron que la IL-1, el TNF y el TGF inhiben la producción de EPO de la línea de hepatoma Hep3B. Este efecto pareció ocurrir al nivel del mRNA de EPO. Jelkmann et al. (33) usaron la HepG2 mostrando similares resultados para la IL-1 y el TNFg, pero no obtuvieron inhibición con TGF-. Adicionalmente, ellos informaron que la IL-1 inhibía la producción de EPO en riñones de rata aislados y perfundidos. Al inhibir la producción de EPO tanto como la eritropoyesis a nivel de la médula, las citoquinas como la IL-1 y TNF pueden incrementar sus contribuciones en el desarrollo de la anemia de infección crónica.

### **2. Respuesta a la eritropoyetina en la anemia por infección crónica.**

Los primeros pacientes con AIC que fueron tratados con eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) fueron aquellos con artritis reumatoide (34). Pacientes con AR (n=17) fueron incorporados en un estudio aleatorio, doble ciego, placebo-control de 8 semanas de rhEPO seguido por un período de 24 semanas de mantención donde se eliminó el doble ciego. Durante las 8 semanas iniciales 13 pacientes recibieron rhEPO y 4 recibieron placebo. Los tratados respondieron con un aumento del hematocrito de 6 % o más, uno recibió 150 U/kg. 3 veces a la semana a la vena, 2 de 6 recibieron 100 U/kg. y 1 de 6 que recibió 50 U/kg. Ninguno de los 4 pacientes placebo tuvo respuesta. Cuando los pacientes fueron incorporados al período abierto de mantención que permitió un aumento de la duración del tratamiento y un incremento de la dosis de EPO respondieron 8 de 8 pacientes que previamente no habían respondido. En suma, sólo 4 pacientes no respondieron a la EPO pero ellos recibieron las dosis más pequeñas 50 U/kg. por un período más corto. De forma que 12 de 17 pacientes con AR que recibieron rhEPO tuvieron respuesta y 11 de ellos llegaron a un hematocrito normal.

Estos pacientes con AR recibieron EPO endovenosa, pero desde entonces varios estudios han mostrado que la eritropoyetina es 25% más efectiva administrada en forma subcutánea que es la forma actualmente preferida. La respuesta a la rhEPO puede ser muy útil en los pacientes con AR con anemia importante, pero también para aquellos que necesiten un procedimiento quirúrgico consiguiendo un hematocrito normal sin necesidad de transfusiones sanguíneas.

Ya que el 50% de los pacientes con SIDA que están recibiendo terapia con Zidovudine tienen anemias suficientemente severas para requerir transfusiones y ya que el 70% de ellos tiene un nivel de eritropoyetina menor que 500 U/ml, se diseñó un estudio doble ciego controlado del efecto de la eritropoyetina recombinante (35). Pacientes con SIDA anémicos (n=297) con hematocritos < 30% fueron asignados a recibir ya sea rhEPO 100 a 200 U/kg. o placebo endovenoso o subcutáneo 3 veces por semana durante 12 semanas. En aquellos pacientes con niveles de EPO menores de 500 mU/ml la eritropoyetina recombinante disminuyó el número de transfusiones de glóbulos rojos requeridas por cada paciente en un promedio de 5.3 a 3.2 unidades y aumentó el hematocrito promedio en 4.6% comparado a 0.5% con grupo placebo. Los pacientes con niveles de EPO mayores que 500 mU/ml no obtuvieron ningún beneficio de esta terapia.

Ludwig et al. (36) trataron a 13 pacientes con anemia secundaria a mieloma múltiple con 150 U/kg. de rhEPO subcutánea 3 veces por semana con incremento de 50 U /kg. cada 3 semanas si no hubiese respuesta definida como un aumento a la hemoglobina al menos 20 gr./L. En 11 pacientes hubo respuesta al tratamiento con un aumento promedio de la hemoglobina de aproximadamente 30 gr./L además de una sensación de bienestar aumentada y una mejoría en su índice de competencia física.

En una de las más grandes series de pacientes con anemia secundaria al cáncer, Abels (37) reportó

el tratamiento de 413 pacientes con una amplia gama de enfermedades malignas con 100-150 unidades/kg. de rhEPO subcutánea 3 veces por semana por 8-12 semanas. Aquellos pacientes que recibieron quimioterapia sin cisplatino tuvieron una corrección del hematocrito a la meta de 38% en 40% de los casos y 58% aumento su hematocrito en 6% durante el período. Los índices de calidad de vida también mejoraron significativamente en aquellos pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana cuyos hematocritos aumentaron por sobre 6 % o más comparado con el grupo tratado con placebo.

Por lo tanto la eritropoyetina recombinante humana puede corregir la anemia de la inflamación crónica en la mayoría de las situaciones. Es interesante que el nivel de IFN $\gamma$  está aumentado en los pacientes con SIDA y que esta relación negativa se correlaciona con el nivel de hemoglobina (27). Más aún, la inhibición de CFU-E humana altamente purificada por interferón recombinante puede ser corregido por exposición a muy altas concentraciones de rhEPO in-vitro (38), tal como la anemia de la infección crónica es corregida por la rhEPO en estos pacientes. Desde el desarrollo de la CFU-E a la fecha ha sido reiteradamente demostrado que una unidad/ml de EPO es la dosis máxima efectiva de esta hormona in vitro porque con esta dosis se saturan todos los receptores de EPO. Sin embargo, en presencia de IFN $\gamma$  la inhibición de CFU-E in vitro se debe a que la cantidad de eritropoyetina requerida para sobreponerse al efecto inhibitor depende de la cantidad de IFN $\gamma$  varía entre 6 U/ml de rhEPO en presencia de 100 U/ml rhIFRg a 64 U/ml de eritropoyetina en presencia de 1000 u/ml de IFN $\gamma$  (38). Por lo tanto la corrección in vivo de la anemia de infección crónica por dosis farmacológicas de EPO puede ser replicada in vitro y esto hace posible continuar el estudio del mecanismo de esta anemia.

#### **d. Alteraciones de metabolismo del hierro en la AIC.**

La AIC está asociada habitualmente con una caída de hierro sérico en presencia de hierro de depósito reticuloendotelial adecuado y esto ha llevado a extensas investigaciones del metabolismo de hierro en AIC. Investigaciones iniciales demostrarían un bloqueo en la entrega del hierro del reticulo endotelio e implicaban que la AIC producía una deficiencia de hierro funcional que inhibía a su vez la eritropoyesis. Sin embargo, otros estudios demostraron aumento de la eritropoyesis inefectiva que aparentemente no se relacionaba con una deficiencia de hierro funcional. Estudios recientes detallados anteriormente sobre el rol de las citoquinas confirman que tanto la alteración del metabolismo de hierro y la eritropoyesis comprometida están implicadas en la AIC por esta causa. Una correlación directa entre el grado de anemia y el nivel de neopterina en suero, el gama interferon y la ferritina, (la neopterina es un marcador de actividad inmune asociada con la anemia en pacientes con AIC) han sido reportados en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana sugiriendo una activación inmune en la alteración del metabolismo de hierro (27). Una hemoglobina baja se asoció a una transferrina baja y una baja del TIBC. En la AIC la alteración del metabolismo de hierro y de la eritropoyesis están presentes juntas pero varias razones existen para creer que la última es la más importante:

1. La rhEPO puede corregir la anemia por inflamación crónica pero no puede corregir la anemia por deficiencia de hierro.
2. La ingestión de hierro que aumenta el nivel de ferritina sérica no tiene efecto en la anemia de la artritis reumatoide, pero la eritropoyetina normaliza los hematocritos de estos pacientes.
3. Existen niveles elevados del receptor de transferrina sérico en pacientes con deficiencia de hierro pero no están habitualmente elevados en pacientes con AIC. Porque la eritropoyetina actúa en los precursores eritroides y no en las células reticulares es más probable que las citoquinas inmunes estén disminuyendo la eritropoyesis y alterando el metabolismo de hierro en las células

eritroides como el evento primario y que no tienen realmente ningún efecto en la células reticulo endoteliales y que esta es una manifestación secundaria.

#### **e. Efecto de las infecciones agudas de la infancia sobre los parámetros de nutrición de hierro.**

La inflamación crónica y los procesos bacterianos severos son causas bien reconocidas de anemia (39-41). Esta reducción en los niveles de hemoglobina es debida en parte, al bloqueo de la entrega de hierro por el sistema reticulo endotelial con la consecuente reducción del hierro disponible para la eritropoyesis (39,40).

Menos información existe con respecto a los cambios hematológicos en las afecciones febriles agudas leves a moderadas en la infancia debidas a infecciones virales. En dos estudios retrospectivos, pero bien ejecutados, aquellos niños que tenían antecedentes o fueron vistos por un médico aquejados de infecciones leves en los 3 meses previos presentaron una mayor incidencia de anemia, particularmente lactantes menores de 12 meses de edad (42,43). La anemia se asociaba con eritrosedimentación alta. Nosotros estudiamos 15 niños entre las edades de 6 meses y 10 años que fueron vistos por enfermedades febriles agudas comunes en una clínica de Santiago. Una muestra de sangre fue obtenida al diagnóstico y otra 30 días después y esta última fue considerada como la línea basal. Durante los días siguientes a la infección aguda hubo una caída estadísticamente significativa de la hemoglobina, del hierro sérico, de la saturación de transferrina y un aumento también significativo de la ferritina sérica (44).

Existe poca información sobre enfermedades infecciosas leves y de corta duración que corrientemente no ameritan de una consulta médica. Es importante, pues los estudios de prevalencia del estado nutricional de hierro se hacen en niños habitualmente aquejados de estos cuadros leves y que comunmente no son tomados en cuenta. Para dilucidar este tema, nosotros usamos la inmunización con el virus atenuado de sarampión como un modelo de una enfermedad viral leve y previsible (45,46). Observamos una baja significativa en la concentración de hemoglobina entre los días 9 y 14 después de la vacuna. Esta baja fue mayor de 10 gr/L en 8.6% en los lactantes y 22% de ellos fueron clasificados como anémicos erróneamente, pues no tenían anemia en la muestra previa a la vacuna.

El hierro y la saturación de transferrina bajaron significativamente y la protoporfirina y ferritina sérica aumentaron también significativamente. La mayoría de las alteraciones en las mediciones de estado nutricional de hierro persistieron 2 o 3 semanas después de la aparición de la fiebre (entre el 5º y 9º día) y algunos pudieron haberse alterado durante la incubación de la enfermedad. Algunas modificaciones de las medidas de laboratorio en el estado nutricional de hierro fueron más prominentes en sujetos con un aumento en la proteína C reactiva, aumento del porcentaje de baciliformes o temperaturas sobre 38°C. (47,48).

El diagnóstico adecuado del estado nutricional de hierro esta basado fundamentalmente en medidas de laboratorio; sin embargo en poblaciones donde las infecciones son frecuentes, las medidas clásicas de hierro subestiman o sobrestiman la prevalencia de la deficiencia de hierro dependiendo en la medida que se usa. La aparición de un nuevo ensayo, el receptor de transferrina sérico parecer ser útil en la clarificación del problema. Esta medida es sensible a la deficiencia de hierro leve (49) y no está afectado por infecciones agudas o crónicas (50,51).

## **C. EFECTO DE LA ANEMIA FERROPRIVA EN LA RESPUESTA INMUNE IN-VITRO Y LA PRODUCCION DE CITOQUINAS.**

### **a. Respuesta Inmune “In Vitro”**

Dos anomalías del sistema inmune han sido asociadas con la deficiencia de hierro y han sido documentadas en el ser humano:

- 1.- Una respuesta disminuida de los linfocitos T a los mitógenos y
- 2.- Una capacidad bactericida de los neutrófilos disminuida.

La síntesis del DNA de los linfocitos T en respuesta a estimulantes o “mitógenos” resulta en una “transformación blástica” y la producción de linfoquinas que son importantes en la regulación inmune. Una administración continua de hierro es necesaria para la actividad de la Ribonucleotido reductasa de mamíferos (52) una etapa obligatoria en la síntesis del DNA (53). Joynson y colaboradores (54) describieron una anomalía de la transformación de linfocitos y producción del factor de inhibición de la migración después de la estimulación con Cándida o PPD en doce sujetos con deficiencia de hierro. Tanto la proporción como el número absoluto de linfocitos T disminuyen por la deficiencia de hierro. La proliferación de linfocitos y la respuesta a la fitohemaglutinina (PHA) y a la concanavalina A estaba disminuida en deficiencia de hierro sin anemia y habían otras correlaciones significativas entre el índice de estimulación y la saturación de transferrina (55-57). En un estudio de 10 niños deficientes en hierro de entre 12 y 30 meses el índice de estimulación promedio ante el antígeno de Cándida aumentó de 6.8% a 17.9% y para el antígeno del tétano de 19,5 % a 31.7 % después de la terapia con hierro (58).

Un defecto en la función de los neutrófilos en pacientes sideropénicos también pudiera exponerlos a mayor riesgo de una infección bacteriana. Aunque se acepta que la fagocitosis o ingestión de bacterias es normal en presencia de deficiencia de hierro (59-61), la capacidad bactericida ante ciertos tipos de bacterias una vez ingeridas está reducida (62-65). Al menos 2 ó 3 fases dependientes de hierro están involucradas en la actividad bactericida intracelular(66). Un brusco aumento del consumo de oxígeno también llamado “Explosión Respiratoria” resulta de la activación de la NADPH oxidasa (una enzima que contiene hierro-sulfuro), produciendo oxígeno y agua oxigenada. La proteína heme citocromo b está también asociada con la explosión respiratoria en una forma todavía poco clara. El agua oxigenada y el oxígeno son usados para producir halógenos y radicales OH-, que son eficaces en la actividad bactericida intracelular. La enzima mieloperoxidasa, que tiene hierro heme, media la función bactericida destruyendo la proteína bacteriana usando agua oxigenada. La producción de radical hidroxilo (OH-) es catalizada por el hierro presente en la lactoferrina del leucocito a través de la reacción de Haber-Weiss (67).

Walter et al. (68) estudiaron la función del neutrófilo en 10 lactantes sanos pero con anemia por deficiencia de hierro entre 6 y 23 meses de edad. La función bactericida y el estado de nutrición de hierro fueron evaluados a los 0,3 -5, 15, 30 y 90 días después de que se iniciara la terapia con hierro oral. Aunque la fagocitosis no resultó afectada, la actividad bactericida estaba profundamente alterada antes de la terapia, mejoró parcialmente a los 3 a 5 días y se corrigió completamente a los 15 días. Esta secuencia de tiempo en la recuperación sugirió que el hierro no tenía ningún efecto en los neutrófilos circulantes sino que más bien era requerido para la incorporación a sus precursores en la médula ósea durante su maduración. Este hallazgo está en acuerdo con la velocidad de recuperación de la actividad mieloperoxidasa en ratas deficientes en hierro. En estos animales de experimentación, sin embargo la explosión respiratoria estaba conservada permitiendo la acción de otros mecanismos bactericidas (69). Este hallazgo en el modelo animal explica por qué no se encontraron signos clínicos de infección respiratoria gastrointestinal o cutánea en estos lactantes durante el período deficiente en hierro o después de la terapia de hierro. Estos niños además fueron seguidos clínicamente muy acuciosamente durante los primeros

15 días durante sus mediciones de actividad bactericida y estado nutricional de hierro. La importancia clínica de estas alteraciones bactericidas por lo tanto no está claramente establecida.

Los estudios precedentes proveen evidencia convincente de un efecto desfavorable de la deficiencia de hierro en el linfocito T humano y la función bactericida. Por otra parte, las bacterias requieren hierro para su crecimiento y el aumento de la disponibilidad de este metal aumenta su virulencia. De hecho, el hierro es atraído poderosamente por los factores de transporte de la bacteria llamados sideroforos. La afinidad de los sideroforos es comparable a aquella de la transferrina. Varios experimentos in vitro han mostrado que al agregar transferrina no saturada o quelantes del hierro tales como la desferrioxamina a medio de cultivo se inhibe el crecimiento bacteriano y las bacterias restauran su crecimiento al agregarse hierro (70).

Hay una reducción del hierro disponible a la bacteria durante un proceso infeccioso debido a que hay un desplazamiento del hierro como parte de la reacción de fase aguda. Este movimiento de hierro involucra una rápida disminución de la concentración de hierro sérico con una caída consecuente de la saturación de transferrina. Esta transferrina no saturada pudiera competir por el hierro disponible y contribuir a la inhibición del crecimiento bacteriano y así a una disminución de su virulencia. Estos postulados se han demostrado in vitro, pero están lejos de ser corroborados como pertinentes a la práctica clínica.

#### **b. Producción de citoquinas en la deficiencia de hierro.**

En las poblaciones con gran incidencia de anemia por deficiencia de hierro (ADI) se ha observado una desmesurada incidencia de enfermedades infecciosas. La asociación anemia ferropriva - infección altera el complejo balance entre los requerimientos de hierro de huésped, los requerimientos del microorganismo invasor y el rol del hierro en montar una respuesta inmune efectiva en el huésped. La deficiencia de hierro afecta preferentemente las funciones de inmunidad celular incluyendo la hipersensibilidad tardía, la proliferación linfocitaria y la capacidad de los linfocitos "Natural Killer" etc. (71-74). La mayoría de estos parámetros se revierten después de la terapia con hierro (72); sin embargo a veces variables de confusión en estudios humanos tales como deficiencias nutricionales aparte del hierro o infección preexistente hacen difícil concluir que el hierro es el único factor promotor de las alteraciones inmunes.

En la forma precisa en que el hierro y su deficiencia alteran la inmunidad es escasamente comprendida. Mecanismos multifactoriales podrían ser responsables en la respuesta inmune tales como alteración de la actividad de la enzima proteína quinasa dependiente de hierro (75) y la síntesis de receptor de transferrina (76). Algunos estudios recientes en animales o humanos también han postulado a modificaciones en la producción de mensajeros intracelulares incluyendo las interleuquina 1 y 2 L1-L2 (77-82). Entre las citoquinas derivadas de monocitos el polipéptido factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) juega un papel fundamental en la eritropoyesis y en el metabolismo de hierro (83-85). Hemos examinado recientemente la producción in vitro de citoquinas en células mononucleares de sangre de sujetos con anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de hierro sin anemia y lactantes controles antes y después de 3 meses de su tratamiento con hierro en forma de sulfato ferroso oral 3mg/Kg por día (84)(#).

Monocitos de pacientes deficientes en hierro (n=9) estimulados con lipopolisacárido produjeron una cantidad significativamente mayor de  $TNF\alpha$  comparada con aquellos con deficiencia de hierro (n=9) y sujetos normales (n=18) al ingreso ( $p < 0.004$ ). Después de la terapia con hierro el  $TNF\alpha$  producido por las células de los pacientes anémicos retornó a los niveles de otros grupos. (Fig. 1).

# Este estudio fue financiado por FONDECYT Chile (Grant 363-94).



La producción aumentada de TNF $\alpha$  por las células mononucleares de sangre periférica en los sujetos con anemia ferropriva pudo exacerbar la hipoproliferación eritroide observada en esta condición. Esta acción puede ser inducida al bloquear el hierro del sistema reticuloendotelial o por inhibición de la eritropoyesis. Para investigar si el mineral modula la secreción de TNF $\alpha$  en humanos estamos estudiando el efecto de la adición in vitro de cloruro férrico a monocitos derivados de sujetos con anemia por deficiencia de hierro y comparándolos con controles pareados por edad y sexo pero con condición de hierro normal. Mujeres adultas ferroprivas de 25 a 54 años y libres de infección detectable por lo menos 15 días previo al estudio fueron reclutadas para este protocolo.

El efecto de la sal de cloruro férrico en la secreción de TNF $\alpha$  fue probada al incubar células de ambos grupos de sujetos con varias concentraciones de cloruro férrico de 0 a 15  $\mu$ M. La adición de sal a las células de los controles estimuló la secreción del TNF alfa en una forma de curva dosis respuesta sugiriendo que el cloruro férrico es un inductor potente de esta citoquina.

Algo similar ha sido reportado después de la agregar cobre, zinc y citrato de amonio férrico, a leucocitos de sangre periférica derivados de pacientes sanos con estado nutricional de hierro adecuado (85,86). El mecanismo por el cual el hierro estimula la secreción de TNF $\alpha$  en células normales es desconocido.

El requerimiento de este metal como componente de muchas de metaloenzimas y la demostración que la secreción in vitro es dependiente de una actividad proteasa (87) sugiere que el elemento traza pudiera estar involucrado en alguna actividad esencial como limitante en la producción de TNF y su secreción. Por ejemplo la enzima proteína quinasa C dependiente de hierro es una de las quinasas que regula la secreción del TNF $\alpha$  a un nivel transcripcional (88). Cuando las células mononucleares de sangre periférica de controles sanos tanto como anémicos fueron cultivadas solas en medio completo con zinc y sales exógenas de fierro las células no secretaban TNF $\alpha$  ya que su respuesta estaba bajo el nivel de detección de un inmunoensayo específico (bajo 50 nM/ml). Esta evidencia sugiere que el aumento observado con dosis creciente de cloruro férrico en sujetos normales no se debió a endotoxinas contaminantes en los medios.

En contraste, en nuestro estudio las mujeres con anemia por deficiencia de hierro no secretaron TNF $\alpha$  después de una incubación con diferentes concentraciones de sal de hierro. Nuestra hipótesis es que la ausencia de respuesta en las mujeres anémicas pudiera ser causada por actividad deprimida de la proteína quinasa dependiente de hierro y/o una alteración del transporte dependiente de transferrina. Estudios en células del bazo de ratones hembras alimentados con una dieta deficiente en hierro muestra una depresión de la actividad de la proteína quinasa C dependiente de hierro y una pobre translocación transcelular de hierro resultando en una señal aberrante que a su vez pudiera ser responsable de la proliferación alterada de los linfocitos asociados con la deficiencia de hierro (75). Por otro lado varios informes recientes han caracterizado la importancia de la carencia de hierro en la vía dependiente de transferrina en una variedad de sistemas celulares (89-91) cuya regulación es independiente de los requerimientos celulares del hierro y su estado de crecimiento. Kaplan y colaboradores (92) demostraron que la actividad de este sistema de transporte esta aumentado cuando células HELA están expuesta a una dosis alta de sulfato ferroso, u otras sales férricas como el citrato de amonio férrico. Comprendiendo el rol del hierro en asociación y función de las citoquinas con condiciones patológicas debía ayudar a diseñar modificaciones dietarias para la prevención y tratamiento de las alteraciones asociadas a la deficiencia de hierro.

## REFERENCIAS

1. Trousseau, A. (1882): Lectures on clinical medicine. New Sydeham Society, London
2. McFarlane, H., Reddy, S., Adcock, K.J., Adeshina, H., Cooke, A.R., and Akene, J.: Immunity transferrin and survival in kwashiorkor. *Br. Med. J.* (1970) 4:268-270.
3. McFarlane, H., Okubadejo, M., and Reddy, S.: Transferrin and Staphylococcus aureus in kwashiorkor. *Am. J. Clin. Pathol.* (1972), 57:587-59122).
4. Murray, M.J., Murray, A.B., Murray, C.J., and Murray, M.B.: Refeeding-malaria and hyperferraemia. *Lancet*, (1975) 1:653-654.
5. Murray, M.J., and Murray, A.B.: Starvation suppression and refeeding activation of infection. An ecological necessity? *Lancet*. (1975) 1:123-125
6. Murray, M.J., Murray, A.B., Murray, M.B., and Murray, C.J.: The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br. Med. J.*, (1978) 11:113-115.23-25)
7. Mackay, H.N.M.: Anaemia in infancy: its prevalence and prevention. *Arch. Dis. Child.*, (1928) 3:117-146.26).
8. Andelman, M.B., and Sered, B.R.: Utilization of dietary iron by term infants. *Arch. Dis. Child.*, (1966) 111:45-55.
9. Burman, D.: Hemoglobin levels in normal infants aged 3 to 24 months, and the effect of iron. *Arch. Dis. Child.*, (1972) 47:261.
10. Lovric, V.A.: Normal haematologic values in children aged 6 to 36 months and socio-medical implications. *Med. J. Aust.*, (1970) 2:366-377.
11. Cantwell, R.J.: Iron deficiency anaemia of infancy. *Clin. Pediatr.*, (1972) 11:403-449.
12. Oppenheimer, S.J., MacFarlane, S.B.J., Moody, J.B., Bunari, O., and Hendrickage, R.G.: Effect of iron prophylaxis on morbidity due to infectious disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, (1986) 80:596-602.
13. Barry, D.M.J. and Reeve, A.W.: Increased incidence gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics*, (1977) 60:908-912.
14. Leikin, S.L.: The use of intramuscular iron in the prophylaxis of the iron deficiency anemia of prematurity. *Am. J. Dis. Child.*, (1960) 99:739-745.36).
15. Salmi, T., Hanninen, P., and Peltonen, T.: Applicability of chelated iron in the care of prematures. *Acta Paediatr. Scand.*, (1963) 140:114-115.
16. Oppenheimer, S.J., Gibson, F.D., McFarlane, S.B., et al.: Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, (1986) 80:603-612.
17. Stekel, A., Olivares, M., Cayazzo, M., Chadud, P., Llaguno S., and Pizarro, F.: Prevention of iron deficiency by milk fortification. II: A field trial with a full fat acidified milk. *Am. J. Clin. Nutr.*, (1988) 47:265-269.
18. Heresi, G., Olivares, M., Pizarro, F., Cayazzo, M., and Stekel, A.: Effect of an iron fortified milk on morbidity in infancy: a fiel trial. *Nutr. Res.*, (1987) 7:915-922.
19. Heresi,G., Pizarro,F., Olivares,M., Cayazzo,M., Hertrampf,E., Walter,T., Murphy,J., Stekel,A. Effect of supplementation with an iron-fortified milk on incidence of diarrhea and respiratory disease in urban resident infants. *Scand J Infect Dis* 1995, 27:358-389.
20. Tunnessen, W.W., and Oski, F.A.: Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *J. Pediatr.*, (1987) 111:813-816.
21. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krants SB: Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid



- arthritis. *Br J Haematol* 66: 559-564, 1987.
22. Eastgate JA, Wood NC, DiGiovine FS, Symons JA, Grinlinton, FM Duff GW: Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988 2:706-709.
  23. Means RT, Dessypris EN, Krantz SB: Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. *J Cell Physiol* 1992 150:59-64,.
  24. Teppo A-M, Maury CJP : Radioimmunoassay of Tumor necrosis factor in serum. *Clin Chem* 1987, 33:2024-2027.
  25. Means RT, Dessypris EN, Krantz SB: Inhibition of human erythroid colony-forming units by tumor necrosis factor requires accessory cells. *J Clin Invest* 1990, 86:538-541.
  26. Means RT, Krantz SB: Inhibition of human erythroid colony-forming units by tumor necrosis factor requires beta interferon. *J Clin Invest*, 1993 91:416-419.
  27. Fuchs D, Zangerle R, Artner-Divorzak E, Weiss G, Fritsch P, Tilz GP, Dierich MP, Wächter H: Association between immune activation, changes of iron metabolism and anaemia in patients with HIV infection. *Eur J Haematol*, 1993 50:90-94.
  28. Denz H, Fuchs D, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G, Thaler J, Werner ER, Wächter H: Correlation between neopterin, interferon-gamma and hemoglobin in patients with haematological disorders. *Eur J Haematol*, 1990 44:186-189.
  29. Vadhan-Raj S, Al-Katib A, Bhalla R, Pelus L, Nathan CF, Sherwin SA, Oettgen HF, Krown SE: Phase I trial of recombinant interferon gamma in cancer patients. *J Clin Oncol*, 1986 4:137-146.
  30. Mamus SW, Beck-Schroeder S, Zanjani ED: Suppression of normal human erythropoiesis by gamma interferon in vitro. Role of monocytes and T lymphocytes. *J Clin Invest*, 1985 75:1496-1503.
  31. Raefsky EL., Platanius KC, Zoumbos NC, Young NS: Studies of interferon as a regulator of hematopoietic cell proliferation. *J Immunol*, 1985 135:2507-2512.
  32. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*, 1992 79:1987-1994.
  33. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J: Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci*, 1991 50:301-308.
  34. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, Wolfe F, Harris ER, Schnitzer TJ, Boccagno JA, Krantz SB: Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 1990 89:161-168.
  35. Henry DA, Beall GN, Benson CA, Carey J, Cone LA, Eron LJ, Fiala M, Fischl MA, Gabin SJ, Gottlieb MS, Galpin JE, Groopman JE, Hooton TM, Jemsek JG, Levine RK, Miles SA, Rinehart JJ, Rios A, Robbins WJ, Ruckdeschel JC, Smith JA, Spruance SL, Starret B, Toney J, Zalusky R, Abels RI, Bryant EC, Larholt KM, Sampson AR, Rudnick SA: Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. Overview of four clinical trials. *Ann Intern Med*, 1992 117:739-748.
  36. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U: Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 322: 1693-1699, 1990.
  37. Abels RI: Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol*, 1992 19 (suppl 8):29-35.
  38. Means RT, Krantz SB: Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991, 78:2564-2567.
  39. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80:1639-47.

40. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20:61-80
41. Pekarek RS, Bostian KA, Bartelloni PJ, Calia FM, Beisel WR. The effects of *Francisella tularensis* infection on iron metabolism in man. *Am J Med Sci* 1969; 258:14-25.
42. Reeves JD, Yip R, Dallman PR. Iron deficiency in infants: the influence of mild antecedent infection. *J Pediatr* 1984; 105:874-79.
43. Jansson LT, Kling S, Dallman PR. Anemia in children with acute infections seen in a primary care pediatric outpatient clinic. *Pediatr Infec Dis* 1984; 5:424-27.
44. Olivares M, Walter T, Llaguno S. Anemia en infecciones agudas febriles leves. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66:19-23.
45. Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P, Schlesinger L. Anemia of a mild viral infection: the measles vaccine as a model. *Pediatrics* 1989; 84:851-55.
46. Olivares M, Walter T, Llaguno S, Osorio M, Chadud P, Velozo L. Modificaciones del hemograma y de los parámetros de laboratorio indicadores del metabolismo del hierro en infecciones virales leves. *Sangre* 1993; 38:211-16.
47. Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P, Schlesinger L. Effect of a mild viral infection on laboratory measures of iron nutriture. The measles vaccine as a model. In: Herberg S, Galan P, Dupin H, eds. *Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world. Colloque INSERM*, 1990; 197:209-15.
48. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75:1870-76.
49. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119:385-90.
50. Singhal A, Cook JD, Skikne BS, Thomas P, Serjeant B, Serjeant G. The clinical significance of serum transferrin receptor levels in sickle cell disease. *Brit J Haematol* 1993; 84:301-4.
51. Olivares M, Walter T, Cook JD, Llaguno S. Effect of acute infection on measurement of iron status: usefulness of the serum transferrin receptor. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 2:31-33.
52. Thelander, L., Fraslund, A., and Thelander, M.: Continual presence of oxygen and iron required for mammalian ribonucleotide reduction :possible regulation mechanism. *Biochem, Biophys. Res. Commun.* (1983), 110:859-82.
53. Reichard, P., and Ahrenberg, A.: Ribonucleotide reductase- a radical enzyme. *Science* (1983), 221:514-519.
54. Joyson, D.H.M., Jacobs, A., Walker, D.M., and Dolby, A.E.: Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anemia. *Lancet* (1972), 2: 1058.
55. Vyas, D., and Chandra, R.K.: Functional implicantions of iron deficiency. In: *Iron Nutrition in Infancy and Childhood*, edited by A. Stekel. Raven Press: New York (1984), p.45
57. Chandra, R.K., and Saraya, A.K.: Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J. Pediatr.* (1975), 86:899.
58. Maccougall, L.G., Anderson, R., McNab, G.M., and Katz, J: The immune response in iron-deficient children: impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J. Pediatr.* (1975), 86:833.
59. Krantman, H.J., Young, S.R., O'Donnell, C.M., Rachelefsky, G.S., and Stiehm, E.R.: Immune function in pure iron deficiency. *Am. J. Dis. Child.* (1982), 136:840.
60. Chandra, R.K."Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J. Pediatr.* (1975), 86:899-902.
61. Bhaskaram, C., and Reddy, V.: Cell-Mediated immunity in iron and vitamin-deficient children. *Br. Med. J.* (1975), 3:522.

62. Kulapongs, P., Vithayasai, V., Suskin, R., and Olson, R.E." Cell-mediated immunity and phagocytosis and killing function in children with severe iron-deficiency anaemia. *Lancet* (1974). 2:689-91.
63. Chandra, R.K.: Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch. Dis. Child.* (1973) 48:864-866.
64. Yetgin, A., Altay, C., Ciliz, G., and Laleli, Y.: Myeloperoxidase activity and bactericidal function of PMN in iron deficiency. *Acta Haematol.* (1979), 61:10-14.
65. Moore, L.L., and Humbert, J.R.: Neutrophil bactericidal dysfunction towards oxidant radical-sensitive microorganisms during experimental iron deficiency. *Pediatr. Res.* (1984), 18:684-689
66. Babior, B.M.: The respiratory burst of phagocytes. *J. Clin. Invest.* (1983), 73:599-601.
67. Ambruso, D.R., and Johnston, R.B., Jr.: Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by human neutrophils, neutrophil particulate fractions, and an enzymatic generating system. *J. Clin. Invest.* (1981), 67:352-60.
68. Walter, T., Arredondo, M., Arevalo, N., And Stekel, A.: Effect of iron therapy on phagocytosis and bactericidal activity in neutrophils of iron-deficient infants. *Am. J. Clin. Nutr.* (1986), 44:877-882.
69. Murakawa, H., Bland, C.E., Willis, W.T., and Dallman, P.R.: Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood* (1987), 69:1464-1468.17
70. Weinberg, E.: iron and infection. *Microbiol. Rev.* (1978), 42:45-66.18.
71. Muñoz C, Heresi G, Arévalo M, Saitúa MT, Schlesinger L. Impaired lymphoproliferative response to alloantigens and phytohaemagglutinin in marasmic infants. *Nutr Res* 1983; 3:181-187.
72. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:329-334.
73. Berger J, Schneider D, Dyck JL, Joseph A, Aplogan A, Galan P, Hercberg S. Iron deficiency, cell-mediated immunity and infection among 6-36 month old children living in rural Togo. *Nutr Res* 1992; 12:39-49.
74. Muñoz C, Heresi G, Arévalo M, Saitúa MT, Schlesinger L. Impaired lymphoproliferative response to alloantigens and phytohaemagglutinin in marasmic infants. *Nutr Res* 1983; 3:181-187.
75. Kuvibidila S, Baliga BS, Murthy KK. Impaired protein kinase C activation as one of the possible mechanisms of reduced lymphocyte proliferation in iron deficiency in mice. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:944-950.
76. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75:1870-1876.
77. Helyar L, Sherman AR. Iron deficiency and interleukin 1 production by rat leukocytes. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:346-352.
78. Kuvibidila S, Murthy KK, Suskind RM. Alteration of interleukin-2 production in iron deficiency anemia. *J Nutr Immunol* 1992; 1:81-98.
79. Galan P, Thibault H, Preziosi P, Hercberg S. Interleukin 2 production in iron-deficient children. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32:421-
80. Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, Oliff A, Roodman GD. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989; 74:130-
81. Tsuji Y, Miller LL, Miller SC, Torti SV, Torti FM. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-a regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts. *J Biol Chem* 1991; 266:7257-7261.
82. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, Fong Y, Silen ML, Kuo G, Manogue KR, Vlassara H, Cohen H, Cerami A, Lowry SF. Cachectin/tumor necrosis factor-a alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEBJ* 1989; 3:1637-1643.

83. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, Kuo G, Beutler B, Cotran RS, Cerami A, Lowry SF. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia and inflammation. 1988; 167:1211-
84. Muñoz C, Olivares M, Schlesinger L, López M, Letelier A. Increased in vitro tumour necrosis factor- $\alpha$  production in iron deficiency anemia. *Eur Cytokine Netw* 1994; 5:401-404.
85. Scuderi P. Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monocytes cytokine secretion. *Cell Immunol* 1990; 126:391-405.
86. Novogrodsky A, Suthanthiran M, Stenzel KH. Ferro-mitogens: iron-containing compounds with lymphocyte-stimulatory properties. *Cell Immunol* 1991; 133:295-305.
87. Scuderi P. Suppression of human leukocyte tumor necrosis factor secretion by the serine protease inhibitor p-toluenesulfonyl-L-arginine methyl ester (TAME). *J Immunol* 1989; 143:168-173.
88. Taga T, Kishimoto T. Cytokine receptors and signal transduction. *FASEB J* 1993; 7:3387-3396.
89. Wright TL, Fitz JG, Weisiger RA. Non-transferrin-bound iron uptake by rat liver. *J Biol Chem* 1988; 263:1842-1847.
90. Sturrock A, Alexander J, Lamb J, Craven CM, Kaplan J. Characterization of a transferrin-independent uptake system for iron in HeLa Cells. *J Biol Chem* 1990; 265:3139-3145.
91. Inman RS, Wessling-Resnick M. Characterization of transferrin-independent iron transport in K562 cells. *J Biol Chem* 1993; 268:8521-8528.
92. Kaplan J, Jordan I, Sturrock A. Regulation of the transferrin-independent iron transport system in cultured cells. *J Biol Chem* 1991; 266:2997-3004.

# Desarrollo psicomotor y conducta en lactantes anémicos por deficiencia de hierro

Isidora de Andraca, Marcela Castillo, Tomás Walter

---

## INTRODUCCION

Durante los años sesenta y setenta se observó una fuerte preocupación en la comunidad científica por los efectos de la malnutrición infantil sobre el desarrollo cognitivo. La publicación de Oski y Honig en 1978 (1) amplió esta preocupación hacia el efecto de la deficiencia de hierro y marcó el punto de partida de una serie de estudios orientados a establecer el impacto de la anemia por deficiencia de hierro sobre el desarrollo infantil. Sin embargo, a pesar de la realización de diversos estudios que han intentado superar progresivamente las limitaciones metodológicas iniciales, los resultados aún no son concluyentes.

Existen varias razones que apoyan la importancia de continuar estudiando los efectos de la anemia sobre el desarrollo infantil. Por una parte, la mayor prevalencia de la anemia por carencia de hierro ocurre entre los 6 y 24 meses de edad, lo que coincide con el crecimiento rápido del cerebro y con una explosión de habilidades cognitivas y motoras del niño. Por otra parte, la existencia de altas concentraciones de hierro en áreas cerebrales (substancia nigra, globus pallidus, núcleo caudado, núcleo rojo y putamen) y el hecho que la más alta incorporación de hierro en el tejido cerebral ocurra en el período de crecimiento rápido del sistema nervioso orientan hacia su participación en las bases neurofisiológicas de la organización conductual. A lo anterior se agrega la dificultad para recuperar los niveles de hierro cerebral que han mostrado animales de experimentación expuestos a deficiencia de hierro en períodos tempranos del desarrollo aunque fuesen sometidos posteriormente a tratamiento con hierro (2-5).

En la literatura se dispone de extensas y acuciosas revisiones bibliográficas (6-8) acerca de la relación entre anemia por deficiencia de hierro en el lactante y conducta. A los efectos de este análisis nos centraremos principalmente en las publicaciones más recientes en el tema, y en los resultados preliminares de un estudio colaborativo que se realiza actualmente entre la Universidad de Michigan y el INTA, de la Universidad de Chile, en Santiago, Chile.

## I. ALGUNAS CONSIDERACIONES METODOLOGICAS

La casi totalidad de los estudios que abordan el problema de la relación entre la anemia por deficiencia de hierro y la conducta se basan en la aplicación de escalas de desarrollo psicomotor cuyo uso ha sido ampliamente criticado. Una de las limitaciones de las escalas de desarrollo es que

Trabajo financiado en parte por NIH (R01 HD 141222)

se construyen según tendencias normativas, es decir, de acuerdo al momento de aparición de habilidades mentales, sociales, de lenguaje y motoras para la mayoría de los niños de una determinada edad. No evalúan la eficiencia del uso de los procesos mentales, y tampoco proveen una base para estimar cuando una conducta que presenta un retraso menor puede ser relevante desde el punto de vista del desarrollo. Otra de las limitaciones importantes de las escalas de desarrollo es su bajo poder de predicción de rendimientos en etapas posteriores para niños que presentan rendimientos dentro de un rango normal. A pesar de que las escalas mejor desarrolladas cuentan con un manual de instrucciones, con descripción operacional para cada ítem, su aplicación continúa siendo altamente dependiente del evaluador. Sin embargo, no obstante estas y otras limitaciones, las escalas de desarrollo continúan siendo el método más utilizado para la evaluación del desarrollo infantil (9,10).

La mayoría de los últimos estudios de anemia y conducta han utilizado la escala de desarrollo de Bayley (11), que permite estimar un Índice de Desarrollo Mental (MDI) y un Índice de Desarrollo Motor (PDI). Dispone además de una Escala de Registro de Conducta. Sin embargo, el hecho que los niños hayan sido estudiados a distintas edades, con niveles diferentes de anemia hace difícil la comparación de los resultados obtenidos tanto de los índices de desarrollo como de la escala conductual.

Otra fuente de dificultad para el análisis metodológico de los estudios de anemia por deficiencia de hierro y conducta ha sido la variedad de criterios en la definición de estado nutricional de hierro. Afortunadamente esta dificultad ha sido superada, y las últimas investigaciones incluyen un diagnóstico hematológico basado en al menos tres mediciones además de hemoglobina o hematocrito. Algunos estudios incluso incorporan la respuesta al tratamiento con hierro, que es definitivamente la mejor manera de comprobar el diagnóstico (7).

Al igual que la desnutrición calórico-proteica, la deficiencia de hierro coexiste con otras deficiencias nutricionales que hacen difícil llegar a resultados concluyentes. Hierro, plomo y zinc son micronutrientes que presentan una estrecha relación, tanto en cuanto al aporte dietario como absorción. En la actualidad existen fuertes evidencias de una asociación entre exposición al plomo y desarrollo cognitivo, si bien no se ha podido establecer una relación causal. Niños expuestos a altos niveles de plomo durante la etapa prenatal y en los primeros años de vida muestran una disminución significativa de sus coeficientes de desarrollo, y, posteriormente, deficiencias en pruebas cognitivas, motoras y de rendimiento (12,13). Por otra parte, existe actualmente interés en estudiar la asociación entre deficiencia de zinc y desarrollo cognitivo, ya que antecedentes en estudios experimentales con animales muestran alteraciones conductuales frente a la deficiencia de este micronutriente, además de las descripciones clínicas de alteraciones conductuales en lactantes con deficiencia de zinc (14).

Si bien la anemia por deficiencia de hierro es una condición nutricional que afecta a lactantes de distintos niveles socioeconómicos, es más prevalente en niños de poblaciones más desventajadas. Los niños que viven en pobreza están al mismo tiempo más expuestos a factores de riesgo ambiental. Prematuridad, bajo peso de nacimiento, nivel socioeconómico bajo, malnutrición, padres adolescentes, madres solteras, ausencia del padre, depresión materna, bajo nivel educacional de los padres y problemas psiquiátricos de los padres son algunos de los factores de riesgo que se asocian con pobreza y que se relacionan con el desarrollo psicológico infantil (15-22). Estos factores no ocurren aisladamente; la presencia simultánea de dos o más factores de riesgo no actúa en forma aditiva, sino más bien sinérgica. De esta manera, a medida que se combinan un mayor número de factores de riesgo, la probabilidad de observar una disminución en el desarrollo cognitivo infantil aumenta, de modo que los niños que viven en medios empobrecidos son los más seriamente expuestos (23,24).

Sin embargo, en el último tiempo han cobrado importancia los factores de resiliencia. Un adecuado cuidado prenatal y peso de nacimiento, métodos de crianza favorables, una relación madre-hijo segura y estable, la presencia del padre, una estimulación variada y adecuada al nivel de desarrollo serían algunos de los factores protectores del desarrollo, que atenúan los efectos potencialmente adversos cuando coexisten con otros factores de riesgo (10).

Por lo tanto, otro factor de confusión en el estudio de la relación entre la anemia ferropriva y la conducta es la presencia de condiciones socioambientales, que puedan confundir, atenuar o potenciar el efecto a observar. Es fundamental que los estudios incluyan un análisis de variables contextuales, tanto biológicas como psicosociales, en que se desarrollan los niños que presentan la deficiencia de hierro.

## **II. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN LACTANTES Y DESARROLLO PSICOMOTOR**

### **II.a. Estudios de caso control**

Los trabajos realizados por Lozoff y colaboradores en Costa Rica y Walter y colaboradores en Chile proveen un cúmulo de datos que permiten analizar la relación entre la deficiencia de hierro y el rendimiento en pruebas de desarrollo psicomotor en lactantes (25,26). Ambos trabajos corresponden a observaciones en niños de nivel socioeconómico bajo, en países en vías de desarrollo.

El estudio realizado en Chile se inicia en 1983, y se inserta en una investigación de campo de fortificación de alimentos infantiles. Una cohorte de niños sanos, de término, que se controlaban en un consultorio de un área de Santiago, fueron invitados a participar en un estudio de fortificación de hierro a los 3 meses de edad. Recibieron controles médicos mensuales, visitas semanales al hogar, y fueron seguidos hasta los 12 meses. Los niños espontáneamente destetados a los 3 meses de edad recibieron, de acuerdo a randomización, leche de vaca fortificada con hierro, o leche de vaca no fortificada, que era entregada como rutina en los consultorios. Los niños que continuaban siendo amamantados a los 3 meses eran asignados aleatoriamente a un grupo que recibía cereal fortificado, o a un grupo que recibía cereal sin fortificación. De esta manera, la cohorte fue separada no aleatoriamente en dos grupos según duración de lactancia materna, luego de lo cual se realizó una asignación aleatoria al interior de cada grupo con o sin fortificación. Se recolectó información antropométrica, nutricional, de morbilidad, y de ambiente social. Se realizó exámenes hematológicos por punción venosa a los 9 y 12 meses de edad, determinándose hemoglobina (Hgb), volumen corpuscular medio (VCM) y protoporfirina eritrocitaria libre (FEP). A los 10 días de realizado el segundo examen hematológico se aplicó la escala completa de Bayley, por una misma psicóloga, que al igual que la madre, era ciega respecto del estado hematológico de su hijo(a) (26).

Se realizó una evaluación hematológica completa a los 12 meses de edad en 196 niños, los que fueron clasificados en tres grupos. Los controles (N=39) tenían Hgb >110g/L, y todos los parámetros bioquímicos en rangos normales. Se consideró anémicos (N=39) los niños con Hgb <110g/L y dos o más parámetros bioquímicos alterados. Insuficientes en hierro sin anemia (N=127) se consideró los niños con Hgb > 110 g/L y uno o más parámetros bioquímicos alterados. La clasificación hematológica fue confirmada posteriormente de acuerdo a la respuesta a una terapia con hierro, administrada después de la evaluación del desarrollo de los 12 meses.

Los puntajes de desarrollo de los niños anémicos fueron inferiores a los alcanzados tanto por los niños controles como por los insuficientes en hierro sin anemia. Los rendimientos en la escala mental de los niños anémicos fueron normales, pero 6-7 puntos inferiores a los de los deficientes



en hierro sin anemia y de los controles ( $96.4 \pm 8.11$ ;  $103.4 \pm 9.0$ ;  $102.1 \pm 9.8$  respectivamente,  $p < 0.0001$ ). El desarrollo motor de los anémicos también mostró desventaja, con una diferencia de 9-11 puntos ( $90.0 \pm 12.5$ ;  $98.7 \pm 11.3$ ;  $101.2 \pm 11.5$ ,  $p < 0.0001$ ). Al igual que en las habilidades mentales, las diferencias no se observan cuando se contrastan los grupos control y deficientes en hierro sin anemia. La severidad de la anemia se relaciona con el grado de desventaja psicomotora. Niños con niveles de Hgb  $< 10$  g/L alcanzan rendimientos inferiores tanto en MDI como en PDI que niños con anemia leve (Hgb  $> 105$  y  $< 109$  g/L)

El contar con evaluaciones hematológicas a los 9 meses de edad permitió analizar el efecto de la duración de la anemia sobre el deterioro del rendimiento psicomotor. Los niños anémicos tanto a los 12 como a los 9 meses (Hgb  $< 105$  g/L) alcanzan menores puntajes en el MDI que los niños anémicos a los 12 meses que presentaban Hgb  $> 105$  g/L a los 9 meses. ( $94.1 \pm 4.1$  v/s  $99.4 \pm 10$ ,  $p < 0.05$ ). Lo mismo se observa en el PDI ( $86.0 \pm 11.3$  v/s  $93.7 \pm 13.6$ ,  $p < 0.05$ ). De acuerdo a los datos presentados, la cronicidad y severidad de la anemia por deficiencia de hierro serían factores importantes de considerar en el análisis de los efectos de este déficit nutricional sobre el desarrollo infantil. Es probable que en este estudio ambos factores sean interdependientes, de manera que los niños con mayor cronicidad sean también los que alcanzan mayor severidad a los 12 meses de edad (27).

Después de realizada la evaluación del desarrollo psicomotor a los doce meses los niños fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con hierro oral o placebo de corto plazo (10 días), observándose mejorías comparables en los puntajes de MDI y PDI para todos los grupos de estudio, indistintamente si recibieron hierro o placebo.

Un tratamiento con hierro oral (sulfato ferroso 3-5 mg/kg/día) durante 75 días no produjo mejorías en los rendimientos verbal y motor a los 15 meses de edad. Los grupos mostraron pequeñas variaciones en los puntajes tanto de MDI como de PDI indistintamente del estado nutricional de hierro a los 12 meses. Sólo 13 de los 39 niños anémicos lograron una completa corrección del estado nutricional de hierro. Al analizar por separado este subgrupo de niños, tampoco se observan mejorías en los índices de desarrollo, manteniendo los anémicos rendimiento inferiores que los deficientes en hierro sin anemia y los controles (27).

Se analizó los ítems de mayor fracaso en la escala de Bayley. En el área motora aparecen diferencias en ítems relacionados con equilibrio y marcha independiente. De acuerdo con trabajos realizados por Pollitt (28), es un factor común en las deficiencias nutricionales un enlentecimiento en la adquisición de habilidades motoras, especialmente de la locomoción independiente. Este autor ha desarrollado una hipótesis explicativa de las consecuencias cognitivas de la malnutrición que incorpora el retraso en hitos del desarrollo motor; a la que nos referiremos más extensamente más adelante. En la escala mental los niños anémicos presentan un mayor número de fracasos en los ítems de lenguaje. La Escala de Registro de Conducta del Bayley, que corresponde a la observación del evaluador durante la prueba, sugiere que los niños anémicos son menos responsivos al medio, menos atentos y menos activos que los controles. Al agrupar ítems relacionados de la Escala de Registro de Conducta del Bayley de acuerdo al método propuesto por Matheny (29), se observa que los anémicos tienen una menor orientación hacia la tarea y un tono emocional alterado (temerosos, tensos, descontentos).

Se realizó análisis multivariado usando MDI y PDI como variables dependientes. Se incluyó como variables independientes mediciones del ambiente social y de crecimiento del niño. Se decidió el ingreso forzado en el primer lugar de la variable nivel de hemoglobina. El nivel de hemoglobina tiene un efecto significativo sobre las variables dependientes, y permite explicar el 4.3% de la variabilidad del MDI y PDI. También se observa un efecto significativo de la adecuación de la altura para la edad a los 12 meses (27).



Los resultados obtenidos en este estudio realizado en Chile deben ser interpretados con cautela, ya que los análisis no incorporan una diferenciación en los grupos dependiendo si los niños provienen de los grupos fortificados o sin fortificar. No se puede asegurar si los niños que se anemizan a pesar de haber estado expuestos a fortificación lo hacen por no haber consumido suficiente hierro, es decir por falta de efectividad de la intervención, o si existen otras variables biológicas y ambientales que los convierten en un grupo no comparable con los niños anémicos que no han estado expuestos a fortificación. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones metodológicas, estos resultados son concordantes con los observados por Lozoff y colaboradores en un estudio adecuadamente randomizado realizado en Costa Rica, lo que da fuerza a las conclusiones de ambos estudios.

El estudio realizado en Costa Rica (25) incluyó 191 lactantes entre 12-23 meses de edad, en un diseño randomizado, de doble ciego. Se comparó rendimiento psicomotor en 5 grupos de lactantes con diferente estado nutricional de hierro (34 anémicos moderados, 18 anémicos leves, 45 con estado intermedio de hemoglobina y deficiencia de hierro, 21 deficientes en hierro sin anemia, 38 no anémico con depleción de hierro, y 35 no anémicos suficientes en hierro). Este estudio, iniciado en 1983, muestra resultados similares al estudio de Walter y col. comentado anteriormente. El rendimiento en desarrollo psicomotor se asocia con el nivel de hemoglobina, tanto para las habilidades mentales como motoras. El grupo con anemia moderada (Hgb < 100g/L) muestra en promedio rendimientos normales pero inferiores a los niños con niveles más altos de hemoglobina; el MDI es 8 puntos más bajo y el PDI 12. El grupo con anemia leve (Hgb 101-105g/L) sólo muestra rendimientos más bajos en la escala motora y no en la escala mental. Al comparar el grupo anémico completo (Hgb < 110 g/L), el PDI es 10 puntos inferior al promedio del grupo con Hgb > 110 g/L. Después de tres meses con tratamiento con hierro oral los niños anémicos continuaron obteniendo puntajes inferiores en ambas escalas.

Sin embargo, los niños anémicos (Hgb < 105 g/L) que corrigieron totalmente su deficiencia de hierro al final del tratamiento, muestran una mejoría en sus rendimientos motores, con un aumento promedio de 10 puntos, lo que los coloca al mismo nivel que sus pares no anémicos. En las habilidades mentales también desaparecen las diferencias, pero en este caso ello es consecuencia de que los niños no anémicos muestran una caída de sus puntajes de MDI, lo que no se observa en el grupo con Hgb < 100 g/L. La caída de los puntajes de MDI después de los 18 meses de edad ha sido descrito anteriormente por Lozoff en otro grupo de estudio de centroamérica.

Los resultados de este estudio sugieren, al igual que el estudio realizado en Chile, que la cronicidad y severidad de la anemia es una variable importante a considerar cuando se evalúa su impacto sobre el desarrollo. La diferencia entre ambos estudios es que de acuerdo a los resultados de Walter y colaboradores, el MDI y el PDI se ven disminuidos tanto en los niveles moderados o leves de anemia., en tanto que el estudio de Lozoff sugiere que el impacto sería diferente dependiendo de las habilidades analizadas. El desarrollo motor sería sensible a partir de niveles leves de anemia, en tanto que las habilidades mentales muestran un deterioro sólo a partir de niveles más severos, que probablemente corresponden también a una mayor cronicidad.

Otra línea de análisis en los estudios de Lozoff se refiere a las alteraciones en la conducta y en la relación madre-hijo. A partir de las evaluaciones con la Escala de Registro de Conducta del Bayley, describe que los niños anémicos presentan mayores alteraciones conductuales, tanto del tono emocional, como de la orientación hacia la tarea. En observaciones de interacción madre hijo a través de videos de conducta en situaciones de juego y a través de videos obtenidos durante la evaluación del Bayley ha observado que los niños anémicos mantienen un contacto más cercano con su madre, inician interacciones con ellas más frecuentemente y pasan menos tiempo lejos de sus madres. Al mismo tiempo las madres eran menos participativas y alentaban menos a sus hijos

en la realización de tareas (30,31). Estas observaciones abren interrogantes acerca de si existen condiciones previas a la anemia por deficiencia de hierro que puedan ayudar a explicar las diferencias en el desarrollo infantil.

La reciente publicación de un trabajo realizado en Indonesia ha confirmado la disminución de los puntajes de MDI y PDI en relación a la anemia, y ha aportado información discrepante en relación a la recuperabilidad de los efectos observados. Idjradinata y Pollitt (32) realizaron un estudio randomizado de doble ciego en niños de 12-18 meses de edad (50 anémicos por deficiencia de hierro, 29 deficientes en hierro no anémicos y 47 suficientes en hierro.). Al interior de cada grupo, los niños fueron asignados al azar a tratamiento con hierro o placebo por cuatro meses. Los niños con Hgb entre 105 y 120 g/L fueron descartados. Los resultados muestran que antes del tratamiento los niños anémicos tienen promedios de MDI 12 a 14 puntos más bajos que los otros grupos. Los suficientes en hierro y deficientes en hierro no anémicos no muestran diferencias entre sí. En la escala motora, las diferencias son de 14 a 17 puntos, no observándose diferencias entre los grupos sin anemia. El grupo anémico que recibió tratamiento con hierro muestra un fuerte aumento de los puntajes mentales (+19 puntos) y de los puntajes motores (+23 puntos). Todos los grupos muestran en general una mejoría en sus puntajes, pero las de los grupos deficiente en hierro sin anemia y suficiente en hierro son menores (3-5 puntos). Los resultados de este estudio no son concordantes con los anteriores de Lozoff y col y Walter y col con respecto a la reversibilidad de las diferencias en puntajes de desarrollo luego de un tratamiento con hierro oral de largo plazo. A diferencia de los anteriores, este estudio aplica un esquema de tratamiento con hierro más prolongado (4 meses) e incluye un grupo anémico con placebo que Walter y Lozoff decidieron no poner a prueba por razones éticas. Además los niños pertenecen a familias de nivel socioeconómico medio, lo que disminuye la participación de covariables del desarrollo asociadas a nivel socioeconómico bajo. Si bien el estudio presenta un diseño riguroso, la pregunta de la reversibilidad de los efectos de la anemia necesita nuevos antecedentes para una respuesta definitiva.

Una aproximación diferente a la relación entre anemia y conducta es la que se realiza actualmente en la Unidad de Neurofisiología del Desarrollo, del INTA, Universidad de Chile. Peirano y colaboradores están estudiando señales electrofisiológicas durante el ciclo sueño vigilia, y los análisis preliminares sugieren que el patrón de maduración de los niños anémicos tiene un curso diferente al de los niños suficientes en hierro. Lactantes anémicos de 6 meses muestran variaciones en el ciclo sueño vigilia, con una mayor inestabilidad de la actividad respiratoria durante el sueño y períodos iniciales de sueño con gran actividad motora que dificultan la estabilización. Al mismo tiempo, el estudio de la actividad motora a través de registros poligráficos durante el ciclo sueño vigilia muestran en los niños anémicos una mayor inmadurez de los patrones de actividad motora, que sugieren que esta es más tardía. Los patrones de actividad cardíaca a los 6 meses también son más inmaduros en los lactantes anémicos. La variabilidad de la frecuencia cardíaca es mayor, lo que no se modifica después un tratamiento prolongado con hierro (6 meses) (33,34).

El registro de potenciales auditivos de tronco cerebral a los 6 meses de edad muestra que las latencias absolutas y latencias inter-ondas de los lactantes anémicos por deficiencia de hierro son más largas que las de los niños suficientes en hierro. Igualmente, el tiempo de conducción central también es más largo. Estas observaciones sugieren que los lactantes anémicos tienen una menor maduración del sistema nervioso central. La maduración de las fibras nerviosas y de las conexiones sinápticas producen durante los primeros dos años de vida una reducción progresiva del tiempo de conducción central. Los lactantes anémicos continúan mostrando un tiempo de conducción más largo después de recibir un tratamiento prolongado con hierro oral (4 meses hierro medicamentoso, 6 meses hierro profiláctico). Roncagliolo y colaboradores señalan que la anemia por deficiencia de hierro afecta adversamente el desarrollo del sistema nervioso central y proponen

que el mecanismo subyacente a estas observaciones sería la deficiente mielinización del tejido nervioso, dado el importante rol del hierro cerebral en la formación y manutención de la mielinización (35).

Los estudios realizados por Peirano, Roncagliolo y colaboradores ofrecen un mecanismo explicativo del efecto de la anemia por deficiencia de hierro sobre el desarrollo mental y motor. La mayor sensibilidad de los métodos neurofisiológicos con respecto de las pruebas sicomotoras permitirá estudiar el impacto de la carencia de hierro sobre la indemnidad del sistema nervioso central, considerando especialmente el importante rol del hierro cerebral en la mielinización.

En resumen, los trabajos analizados coinciden en mostrar una disminución de los índices de desarrollo en lactantes anémicos por deficiencia de hierro. Esta disminución no se observa en la deficiencia de hierro sin anemia. La importancia de la severidad, cronicidad y del momento de aparición del déficit nutricional son elementos importantes, que necesitan seguir siendo estudiados. Del mismo modo, la reversibilidad de los efectos observados es un tema de alto interés.

## **II.b. Estudios preventivos**

En Chile se ha realizado durante los últimos 5 años un estudio colaborativo con la Dra. Lozoff, que intenta superar las debilidades metodológicas de estudios anteriores. De acuerdo a un diseño randomizado y prospectivo, lactantes de 6 meses recibieron suplementación con hierro hasta el año de edad. Todos los niños de término, con un peso de nacimiento  $>3000$  gr., sin fototerapia por ictericia neonatal, sin enfermedades agudas o crónicas, que se atendían en 4 clínicas de salud de áreas periféricas de Santiago fueron invitados a participar en el estudio. A los seis meses fueron asignados aleatoriamente a un grupo con o sin suplementación de hierro (sin hierro corresponde al manejo habitual de cuidado pediátrico de los consultorios). Sólo ingresaron al estudio niños con niveles normales de Hgb a los 6 meses.; los niños anémicos recibieron tratamiento y formaron parte de un segundo protocolo de estudio. Mientras eran parte del estudio cada niño recibió mensualmente atención de control sano y morbilidad, y visitas semanales al hogar por parte de personal del proyecto, lo que permitió registrar información de crecimiento y morbilidad. Además se realizó mediciones de variables del medio ambiente familiar (nivel socioeconómico, estimulación en el hogar, nivel de stress en el hogar, inteligencia materna entre otras). A los 12 meses de edad todos los niños fueron evaluados con la escala de Bayley completa, después de lo cual se efectuó un segundo examen hematológico completo.

Resultados preliminares ( $n=994$ , suplementados  $n=625$ , no suplementados  $n=319$ ) muestran que los grupos son comparables en crecimiento, variables familiares y niveles de hemoglobina en el momento de ingreso al estudio. A los 12 meses de edad el grupo suplementado presenta niveles inferiores de anemia ( $Hgb < 110$  g/L) y menos deficiencia de hierro ( $Hgb < 110$  g/L y 2 de 3 parámetros bioquímicos alterados: VCM, FEP o Ferritina). El grupo suplementado muestra 4% de anemia y 15% de deficiencia de hierro; el grupo no suplementado alcanza 24% de anemia y 49 % de deficiencia de hierro. Los índices de desarrollo (MDI y PDI) no difieren en ambos grupos (suplementados: MDI:  $104.1 \pm 12.6$ , PDI:  $96.9 \pm 15.0$ ; no suplementados: MDI:  $105.1 \pm 11.2$ , PDI:  $97.0 \pm 14.8$ ). El poder para detectar una diferencia de 3 puntos entre los grupos es  $>90\%$  (36).

Estos resultados son discrepantes con los publicados recientemente por Moffat y colaboradores, en un trabajo realizado en Canadá (37). En un estudio preventivo randomizado, 283 niños fueron seguidos hasta los 15 meses, la mitad de los cuales recibieron fórmula fortificada con hierro y la otra mitad la fórmula habitual desde el nacimiento. Al inicio los grupos eran comparables en estado nutricional de hierro, desarrollo y variables sociofamiliares. A los 9 y 12 meses se observó diferencias en el estado nutricional de hierro, reduciéndose la prevalencia de anemia y deficiencia

de hierro. A diferencia del estudio que se realiza en Chile, los grupos difirieron además en el puntaje de desarrollo psicomotor (PDI). El grupo no suplementado mostró una caída significativa de los puntajes a los 9 y 12 meses, la que se resolvió de manera espontánea a los 15 meses. No se observó un efecto sobre el desarrollo mental. Los autores concluyen que la fortificación con hierro previene la disminución -tal vez transitoria- de los puntajes de PDI e insisten en la necesidad de nuevos estudios.

Los resultados del estudio en curso en Chile sólo permiten concluir que la suplementación con hierro entre los 6 y 12 meses de edad no produce una mejoría de los rendimientos en MDI y PDI, por lo que las diferencias de rendimiento entre anémicos y controles a estas edades pueden ser explicadas por factores diferentes a la anemia. Al contrastar estos resultados con los de los estudios de caso control surgen algunas diferencias importantes de señalar. En primer lugar, la exclusión de niños con anemia a los 6 meses de vida introduce un cambio importante en cuanto al período de inicio del déficit de hierro. La anemia antes de los 6 meses puede afectar de una manera diferente el desarrollo del sistema nervioso, que se encuentra en un período de mayor crecimiento. Las diferencias de puntaje reportadas a los 12 meses pueden corresponder a anemias por deficiencia de hierro que se inician antes de los 6 meses, por lo que la cronicidad del déficit también puede jugar un rol importante. Otro factor que puede influir en los resultados observados es el peso de nacimiento  $>3000$  gr. Por una parte, éste puede estar relacionado con una aparición más tardía de la anemia. Por otra, puede proveer al niño de un factor de resiliencia adicional. La indemnidad del desarrollo prenatal en un niño cuya herencia genética es favorable, establece bases seguras para el desarrollo. La ocurrencia de factores adversos posteriores al nacimiento -físicos o psicológicos- se encuentran con un potencial de resiliencia sólidamente establecido (24). Por último, los niños incluidos en este estudio preventivo tienen lactancia materna prolongada, como producto de una política de gobierno que ha sido muy efectiva. Los estudios disponibles en la literatura reciente sugieren un efecto favorable de la lactancia materna prolongada sobre el desarrollo infantil y la maduración neurológica (38-42).

### **III. POSIBLES MECANISMOS EXPLICATORIOS.**

Los hallazgos relativos a desnutrición y desarrollo, tanto en animales de experimentación como en sujetos humanos, ha permitido plantear hipótesis explicativas de los efectos encontrados, las que en parte son aplicables al tema de anemia y desarrollo temprano.

En primer lugar, existe una vertiente de información biológica en cuanto a la importancia de alteraciones funcionales del sistema nervioso durante el período de rápido crecimiento cerebral (43). En el caso del hierro, existe un cuerpo creciente de investigaciones que ayudan a comprender mejor el rol del hierro cerebral, especialmente su participación en el proceso de mielinización (5). Una insuficiente disponibilidad de hierro en un período de alta incorporación de hierro en el tejido cerebral, el que coincide con el período de mielinización del tejido nervioso, puede proveer una base fisiológica de explicación de los efectos conductuales observados. Lo anterior adquiere mayor importancia si se consideran las evidencias experimentales que señalan que cuando ocurre un déficit de hierro cerebral en etapas tempranas, este persiste en la etapa adulta, más allá de la recuperación de la anemia durante los primeros meses de vida (3). Los cambios en el patrón de maduración del sistema nervioso central descritos por Peirano y colaboradores pueden ser explicados a través de esta vía (33,34).

Los cambios funcionales del sistema nervioso pueden además producir modificaciones conductuales que, vía "aislamiento funcional" (concepto derivado de la investigación en desnutrición (43)), ayudan a explicar las diferencias de rendimientos entre lactantes anémicos por

deficiencia de hierro y no anémicos. Al igual que en la desnutrición, los niños anémicos muestran características conductuales que limitan su interacción con el ambiente físico y social. Lozoff y col y Walter y col reportan alteraciones del afecto y menor orientación a la tarea en los lactantes anémicos (7,26). Los estudios de Lozoff muestran además una alteración de la relación madre hijo, en que los niños anémicos permanecen más cerca de sus madres, explorando menos el entorno (30). Las alteraciones conductuales observadas en los primeros dos años de vida se mantienen en el largo plazo. Niños preescolares que presentaron anemia por deficiencia de hierro a los 12 meses de edad son menos activos y atentos en una situación de juego que sus pares controles (45). Es decir, se mantienen características conductuales que dificultan la interacción con el medio. Las evidencias anteriores apoyan la interpretación de un aislamiento funcional en los niños anémicos, que puede enlentecer la adquisición de habilidades motoras y mentales.

En esta misma línea, Pollitt (28) ha propuesto que los cambios fisiológicos en la desnutrición afectan el repertorio conductual del niño, de manera que se altera el curso del desarrollo normal. La conducta se retrasaría, pero finalmente alcanzaría los mismos niveles de desarrollo. El hecho que las deficiencias nutricionales ocurran simultáneamente con el período en que ocurren importantes hitos del desarrollo motor (posición de pie, locomoción independiente) se traduciría en que algunas conductas motoras se vean retrasadas levemente, lo suficiente para afectar el desarrollo cognitivo. La adquisición de la posición de pie y la marcha independiente transformarían la posición referencial del niño en el espacio, introduciendo nuevas señales internas (prioceptivas y vestibulares) y externas (organización espacial). De acuerdo con Pollitt, la adquisición de nuevos mecanismos motores facilitaría una activación de eventos del desarrollo (28).

Es probable que los efectos conductuales y de desarrollo observados en los niños anémicos se vean aumentados por la existencia de otras condiciones ambientales que no facilitan un desarrollo normal. La anemia es más frecuente en poblaciones pobres, en que el aporte de hierro de la dieta es insuficiente para los altos requerimientos del niño. Del mismo modo, en las familias pobres es altamente probable que coexistan factores de riesgo biológicos y ambientales (24,46). Es por ello que resulta improbable que las diferencias de puntaje en el desarrollo mental y motor observadas en los niños anémicos obedezcan a un factor de riesgo único, sino que más bien son la resultante de una combinación de factores asociados.

En conclusión, los estudios de caso control muestran claramente una asociación entre anemia por deficiencia de hierro en la infancia y disminución de los coeficientes de desarrollo mental y motor. Esta disminución no se observa en los lactantes con deficiencia de hierro sin anemia. Sin embargo, estos trabajos no permiten plantear aún una relación de causalidad, sino solamente de asociación entre ambos factores. El estudio preventivo que se realiza actualmente en Chile se encuentra en la fase final de recolección y análisis de información, por lo que esperamos poder contar en el corto plazo con información más concluyente al respecto. El diseño de este estudio contempla además preguntas acerca del momento de aparición de la anemia y reversibilidad de los efectos a través de una terapia con hierro oral en combinación con un programa de estimulación de la relación madre hijo. Al mismo tiempo, los estudios de neurofisiología permitirán una mejor aproximación a los mecanismos de acción de la anemia por deficiencia de hierro sobre la conducta.

## REFERENCIAS

1. Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 92: 21 - 25, 1978.
2. Youdim MBH, Ben-Shachar D, Yehuda S. Putative biological mechanism of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Nutr* 50:607-615, 1989.

3. Weinberg J, Levine S, Dallman PR. Long term consequences of early iron deficiency in the rat. *Pharmacol, Biochem & Behav* 11:631-638, 1979.
4. Hill JM The distribution of iron in the brain En: *Brain iron: neurochemistry and behavioral aspects*. Youdin MBH (Ed). Taylor and Francis, Londres 1988, p. 1-24.
5. Larkin EC, Rao GA. Importance of fetal and neonatal iron: adequacy for normal development of central nervous system. En: *Brain, Behavior and Iron in the Infant Diet*. Dobbing J (Ed). Springer-Verlag, Londres 1990, p. 3-62.
6. Parks YA & Wharton BA. Iron Deficiency and the Brain. *Acta Ped Scand, Suppl* 361:71-77, 1989.
7. Lozoff B. Has iron Deficiency Been Shown to Cause Altered Behavior in Infants? En: *Brain, Iron and Behavior in The Infant Diet*. Dobbing J (Ed), Springer Verlag, Londres 1990, 107-131.
8. Lozoff B. Explanatory Mechanism for Poorer Development in Iron Deficient Anemic Infants. Conferencia "Recent Advances in Research on the Effects of Health and Nutrition on Children's Development and School Achievement in the Third World: Policy implications". Ocho Ríos, Jamaica, Mayo 24-26, 1995.
9. Kopp CB & McCall RB. Predicting later mental performance for normal, at risk and handicapped infants. En: *Life span development and behavior* Baltes PB & Brim OG (Eds) Vol 4, 33-60, Academic Press, New York, 1982.
10. Kopp CB & Kaler SR. Risk in infancy. Origins and Implications. *Am Psychol* 44,2:224-230, 1989.
11. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. New York. Psychological Corporation, 1969.
12. Dietrich KN, Krafft KM et al. Contribution of social and developmental factors to lead exposure during the first year of life. *Pediatrics*, 75(6):1114-1118, (1985).
13. Dietrich KM, Berger OG, Succop PA, et al. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 15:37-44, 1993:
14. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental Zinc Deficiency and Behavior. *J Nutr* 125 Suppl.: 2263s-2271s, 1995.
15. Rutter M. Protective factors in children responses to stress and disadvantage. En: *Social competence in children* M.W. Kent and T.W. Rolf, Hanover NH (Eds.) University Press of New England, 1979, p. 49-74,
16. Greenspan S. Developmental morbidity in infants in multirisk families. *Pub Health Rep*, 97: 16 - 23. 1982.
17. Bernstein VJ, Hans SL & Percansky C. Advocating for the young child in need through strengthening the parent-child relationship. *J Clin Child Psychol* 20, 1: 28- 41, 1991.
18. Lyons-Ruth K, Connell DB & Grunebaum HU: Infants at social risk: maternal depression and family support services as mediators of infant development and security of attachment. *Child Dev* 61: 85-98, 1991.
19. Zuckerman BS & Beardslee WR. Maternal depression: A concern for pediatricians. *Pediatrics* 79:110-117, 1987.
20. Fendrich M, Warner V, Weissman M. Family risk factors, parental depression and psychopathology of offspring. *Dev Psychol* 26: 40-50, 1990.
21. Pollitt E. A Critical view of three decades of research on the effects of chronic energy malnutrition on behavioral development. En: *Chronic Energy Deficiency: Consequences and related Issues*. Shürch B & Scrimshaw N (Eds), IDCG, 1987, p. 77-93.
22. Lee H & Stevenson Barratt M. Cognitive Development of Preterm Low Birth Weight Children at 5 to 8 Years Old. *J Dev Behav Ped* 14,4:242-249, 1993.
23. Samerhoff AJ, Seifer R, Barocas PB, Zack M, Greenspan S. IQ scores for 4-year-old children: Social and environmental risk factors. *Pediatrics* 79:343-350, 1987.



24. Huston AC, McLoyd VC, and Garcia Coll C. Children in poverty: Issues in contemporary research.. *Child Dev* 65: 275-282, 1994.
25. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AB, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 79:981-995, 1987:
26. Walter T, de Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: Adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*. 84:7-17, 1989.
27. Walter T. Iron Deficiency and Behavior in Infancy: A critical Review. En *Brain, Iron and Behavior in The Infant Diet*. Dobbing J (Ed) Springer Verlag, Londres 1990, 133-155.
28. Pollitt E. A developmental view of cognition in the undernourished child En *Nestlé Foundation Annual Report 1994*, p 88-105.
29. Matheny AP. Jr Bayley's Infant Behavior Record: behavioral components and twin analysis. *Child Dev* 51:1157-1167, 1980.
30. Lozoff B, Klein N, Prabucki KM. Iron deficient anemic infants at play. *J Dev Behav Pediatr* 7:152-158, 1986.
31. Lozoff B, Klein N, McClish D, Jimenez E. Motor test behavior of anemic infants (abstr) *Soc Res Child Dev* 6:150, 1989.
32. Idjradinata P & Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron. *Lancet* 341:1-4, 1993.
33. Rodriguez E, Garrido M, Williamson A A, Rojas P, Lozoff B, Peirano P. Ciclo sueño vigilia en lactantes de 6 meses de edad: efecto de la deficiencia de hierro. V Congreso de la Soc. Latinoamericana para el Estudio del Sueño. Viña del Mar Chile, 14-16 de Octubre, 1994 Libro de resúmenes p. 30.
34. Garrido M, Rodriguez E, Williamson A, Rojas P, Ehijo A, Lozoff B, Peirano P. Actividad motora durante el sueño y la vigilia en lactantes deficientes en hierro. V Congreso de la Soc. Latinoamericana para el Estudio del Sueño. Viña del Mar, Chile, 14-16 de Octubre, 1994. Libro de resúmenes p 9.
35. Roncagliolo M, Garrido M, Williamson A, Lozoff B, Peirano P. Delayed Maturation of Auditory Brainstem Responses in Iron Deficient Anemic Infants. Abstract submitted to APS/SPR, 1996.
36. Lozoff B, De Andraca I, Walter T, Pino P. Does preventing iron deficiency anemia improve developmental test scores? Abstract submitted to APS/SPR, 1996.
37. Moffatt MEK, Longstaffee S, Besant, J Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through iron fortified infant formula: A randomized clinical trial. *J Pediatr* 125: 527-534, 1994.
38. Bauer G et al. Breast feeding and cognitive development of three-years-old children. *Psychol Rep Jun*, 68(3PT2): 1218, 1991.
39. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al.: Breastmilk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*, 339:261-264, 1992.
40. Rogan JW and Gladen BC, Breast feeding and cognitive development. *Early Hum Dev* 31: 181-193, 1993.
41. Temboursy MC, Otero A, Polanco I, Arribas E. Influence of breast-feeding on the infant's intellectual development. *J Pediatr Nutr* 18:32-36, 1994.
42. Lanting CI, Fidler V., Huisman M., Touwen BCL., Boersma ER. Neurological differences between 9-year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies. *Lancet* 344:1319-1322, 1994.
43. Dobbing J The Influence of Early Nutrition on the Development and Myelination of the Brain. *Proc Roy Soc Biol* 159:503, 1964.
44. Levitski DA. Malnutrition and the hunger of learn. En: *Malnutrition Environment and Behavior*. Levitski DA (Ed) Cornell University Press, Ithaca and London, 1979, p 161-179.

45. De Andraca I, Salas I, de la Parra A, González B. Interacción madre-hijo y conducta del niño en preescolares con antecedentes de anemia por deficiencia de hierro en la infancia. Arch Latinoam Nutr 43:191-198, 1993.

46. Horowitz FD. Using developmental theory, to guide the search for the effects of biological risk factors on the development of children. World Health Organization International Conference on Iron Deficiency and Brain Function. Geneve, Switzerland, October 10-12, 1988.



# Deficiencia de hierro y deficiencia educacional

Ernesto Pollitt

---

## I. INTRODUCCION

Los trabajos discutidos en este documento hacen referencia a si el desempeño en la educación formal de niños en edad escolar en países no desarrollados, se encuentra en situación de riesgo por la presencia de anemia por deficiencia de hierro. Las fuentes de referencia son tres estudios experimentales y un estudio del cual el autor ha participado durante los últimos quince años. Se citan las conclusiones y se proponen directivas para futuras investigaciones.

Aunque la información expuesta no tiene relación directa con el problema de los logros escolares en estos países, contribuye a un debate sobre las causas relacionadas al menor nivel de desempeño escolar, los altos niveles de repetición de grados y la deserción en la escuela primaria en comunidades económicamente pobres. Dos causas justifican esta afirmación. Nutricionistas, psicólogos y otros profesionales interesados en el tema, consideran que los efectos adversos de las deficiencias nutricionales se encuentran en la etapa de la niñez, especialmente en el período del rápido desarrollo neuronal. Estos efectos generalmente son minimizados durante el transcurso de la vida, y es por esta razón que las deficiencias nutricionales en los niños escolares no son definidas como un factor de riesgo en el desarrollo social y económico de los individuos o sociedades. La segunda justificación se refiere a las inversiones llevadas a cabo por los gobiernos o las agencias internacionales, en el sector educativo de los países con menores ingresos. Estas inversiones generalmente son asignadas a la construcción de nuevos colegios, a la capacitación y mejoras salariales de los maestros, al desarrollo curricular, o a aumentar la disponibilidad de materiales educativos. Aunque estas políticas son bien intencionadas, a veces no tienen éxito (1) porque fracasan en reconocer que la calidad de la experiencia educativa no puede mejorarse sin realizar inversiones en la salud y en el bienestar de los mismos estudiantes.

El primero de los cuatro estudios fue realizado por el Dr. A.G. Soemantri en Semarang, Indonesia (2-4) y publicado en 1985; la participación del autor en este estudio fue la de analizar la información que el Dr. Soemantri había reunido. El lugar elegido para el segundo estudio (5,6) fue Chon Buri, Tailandia, en donde trabajó con los doctores Aree Valyasevi y Phongjan Hathirat de la Universidad de Mahidol; el estudio se realizó con la intención de replicar los hallazgos de Indonesia. El tercer estudio, se realizó en una comunidad semi-rural de Egipto, y fue parte de un proyecto más extenso que evaluó los efectos de la deficiencia de hierro sobre el desarrollo cognitivo, productividad en el trabajo manual y la resistencia a las infecciones (7,8). Por razones que caerían dentro del ámbito de la sociología científica, los resultados de este proyecto nunca fueron publicados. Una excepción fue la publicación de los resultados de los tests psicológicos en una carta al editor de "The Lancet" (8).

El último, fue un estudio similar llevado a cabo en Guatemala, cuyos resultados fueron dados a conocer en el último Congreso Internacional de Nutrición realizado en Australia (9).

Debido a que este documento se centra en los logros escolares, los estudios de Indonesia y Tailandia son particularmente importantes ya que los resultados incluyeron tests desarrollados por los respectivos gobiernos para evaluar el desempeño educativo de los alumnos. Es importante destacar que estos dos estudios, como así también el de Egipto, fueron basados en diseños experimentales al azar.

## II. INDONESIA (2-4)

### 2.1. Lugar del estudio.

El lugar del estudio fue Kalibawang, en el límite norte de la Provincia de Yogyakarta en Java central, Indonesia. En ese momento la epidemiología de la deficiencia de hierro en esa zona era desconocida; sin embargo, el clima tropical y el bajo consumo de proteína animal y hierro heme fueron sugestivos de la alta prevalencia de anemia en los niños. Los análisis preliminares de laboratorio demostraron que el 10 al 20% de la población tenía infestación por *A. duodenales*, con más de 2.000 huevos/gm de heces.

### 2.2. Sujetos.

Los criterios de inclusión fueron: 1)  $>$  percentilo 80 para peso y altura y  $>$  percentilo 85 de la circunferencia media del brazo según los patrones de crecimiento de Indonesia; 2) recuento negativo de huevos parasitarios después del tratamiento de anquilostomiasis<sup>1</sup>; 3) no evidencias de enfermedades hematológicas (malaria, talasemia) u otras enfermedades severas, impedimentos físicos o anomalías neurológicas; 4) autorización de los padres; y 5) CI  $>$  75. La totalidad de los niños fue 119 entre 8 y 13 años de edad.

### 2.3. Situación nutricional de Fe y tratamiento.

La definición de las categorías de Fe fueron: Hierro- anemia = hemoglobina (Hb)  $<$  11 gm/dL y saturación transferrina  $<$  16%; no-anemia = Hb  $\geq$  12.0 gm/dL y saturación transferrina  $>$  20%. Una vez desparasitados, los niños recibieron sulfato ferroso o un placebo. Estas dos categorías de Fe incluyeron 78 niños anémicos y 41 niños no anémicos, con edades promedio de 10,6 y 11.1 años respectivamente. El sulfato ferroso en una dosis de 10 mg/kd/d (2g. de Fe elemental) fue suministrado a 35 (49%) de los niños con hierro-anemia y a 16 (39%) de los no-anémicos. Los demás niños tomaron una tableta de placebo de sacarina y tapioca. Los maestros repartían el hierro y las tabletas de placebo entre los niños y eran supervisados diariamente durante el horario escolar por paramédicos.

### 2.4. Pruebas cognitivas.

Todos los sujetos fueron evaluados con tres tests psicológicos. El "Raven Progressive Matrices" (10), un test poco influenciado por la cultura, que evalúa la inteligencia no verbal, fue administrado, por única vez, antes del comienzo del ensayo. El "Educational Achievement Test", una versión revisada y resumida de la prueba de nivel de logros utilizado por el Ministerio de Educación de Indonesia, que comprendía preguntas sobre matemáticas, biología, ciencias sociales y lenguaje y el test "Bourden-Wisconsin" de concentración, fueron administrados antes y después de la intervención.

### 2.5. Resultados.

No hubieron diferencias significativas iniciales entre los grupos de anemia y no anemia según las diferentes variables sociales y económicas. Tampoco hubieron diferencias en la infestación por geo-

<sup>1</sup> Antes de la administración de sulfato ferroso o placebo todos los niños parásitos-positivos fueron tratados con pirantel pamoato (combinación) a un dosaje de 10 mg/kg/día por dos días.

helmintos según el recuento de huevos. Sin embargo, los niños no anémicos fueron significativamente de mayor peso y altura ( $p > 0,05$ ) que los niños con anemia (4).

2.5.1. Hematología. Los efectos de las intervenciones con Fe y placebo ya han sido publicados (2,4); por razones ilustrativas nos limitaremos a los efectos sobre la Hb. Para evaluar estos efectos, se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA) que incluyó la categoría y tipo (Fe, placebo) de intervención como variables independientes y los valores iniciales como covariables.

El efecto principal del tratamiento sobre el cambio en Hb (T2-T1) fue estadísticamente significativo; sin embargo, hubo una doble vía de interacción estadísticamente significativa (tratamiento x situación nutricional de Fe). Las diferencias entre los niños anémicos que recibieron Fe ( $M = 2,67$  gm/dL) y los niños que recibieron el placebo ( $-1,17$  gm/dL) fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), mientras que este resultado no fue observado en los niños no-anémicos. La diferencia inicial en Hb entre los niños anémicos y no-anémicos no se detectó en la evaluación post-tratamiento con Fe.

2.5.2. Cognición. Antes de la intervención con hierro, no se detectaron diferencias significativas entre los niños anémicos y no-anémicos en el "Raven Progressive Matrices Test" IQ (97,7 vs. 98,9). Durante esa misma lapso, el puntaje obtenido en el "Educational Achievement Test" fue significativamente mejor entre los no-anémicos (42,3; s.d. = 10,8) que entre los niños anémicos (31,8; 10,3). Un ANCOVA mostró un efecto principal del tratamiento ( $p < 0,05$ ) sobre el resultado del cambio en Hb (T2-T1) (Fe = 1,67; placebo = 0,20) y una interacción significativa entre el tratamiento y la situación nutricional del hierro. Entre los anémicos el cambio en Hb de los niños tratados con Fe (3,64) fue significativamente mayor que en aquellos niños que recibieron el placebo (-67). De manera inversa, entre los niños no-anémicos no hubieron diferencias significativas entre el cambio en Hb de aquellos que recibieron Fe (0,29) y aquellos niños que recibieron el placebo (0,28). Sin embargo, el cambio en los puntajes obtenidos en el "Educational Achievement Test" de los niños anémicos que recibieron Fe no fue lo suficientemente grande como para suprimir la diferencia inicial significativa que hubo entre ellos y los niños no-anémicos.

### III. TAILANDIA (5,6)

#### 3.1. Lugar del estudio.

Este ensayo clínico doble-ciego que involucró a 16 colegios elementales en Chon Buri, Tailandia, tenía como meta replicar los resultados del ensayo de Java Central. El lugar elegido fue la Provincia de Chon Buri, una zona arrocera en la costa este de Tailandia, aproximadamente a 85 km de Bangkok. Los 16 colegios elementales fueron seleccionados según los siguientes criterios: 1) ubicación en zona sin malaria; 2) registración de  $\geq 150$  niños; y 3) acceso a las rutas principales. Fueron elegidos 2.268 niños; representando el 23% de los niños que cursan de tercer a quinto grado de toda la Provincia de Chon Buri (estadísticas de 1980).

#### 3.2. Sujetos.

Los criterios de inclusión fueron: 1) ausencia de AE Bart o hemoglobina (Hb) Enfermedad H; 2) ausencia de Hb E anormal (hemoglobinopatía); y 3) 9 a 12 años de edad.

#### 3.3. Situación nutricional de Fe y tratamiento.

Los niños fueron clasificados en uno de tres grupos de acuerdo con su nutrición férrica: hierro-anémico, depleción de hierro, y repleción de hierro. Hierro-anemia =  $Hb < 12,0$  g/dL más dos de los tres criterios siguientes: ferritina sérica  $< 10$   $\mu$ g/L, saturación transferrina  $< 16\%$ , y protoporfirina eritrocitaria libre  $> 700$   $\mu$ g/L glóbulos rojos. La depleción de hierro fue definida por

el mismo criterio excepto que  $Hb \geq 12,0$  g/dL. La repleción del hierro también fue identificado por una  $Hb \geq 12,0$  g/dL más dos de los tres siguientes criterios: ferritina sérica  $\geq 10$  ug/L, saturación transferrina  $\geq 16\%$ , y protoporfirina eritrocitaria libre  $\leq 700$   $\mu$ g/L glóbulos rojos. Los 1358 niños fueron divididos en tres grupos: 101 con anemia, 47 con depleción de hierro y 1210 con repleción de hierro. Fueron excluidos 417 niños ya que no alcanzaron los niveles requeridos según los criterios. Es importante destacar que a los 1775 niños elegidos para el estudio se les asignó para recibir el Fe o el placebo antes de conocer su situación nutricional en hierro.

El tratamiento consistió en una tableta de sulfato ferroso de 50-mg/d durante las primeras dos semanas (2 mg Fe elemental/Kg/día y una tableta de 100 mg/d (4 mg/Kg/día) durante las 14 semanas siguientes. El placebo era una tableta de polvo de mandioca edulcorada, similar en color y tamaño a la tableta de hierro. Las tabletas fueron distribuidas diariamente por la maestra, quien era supervisada semanalmente por un médico especializado. La maestra no conocía el contenido de cada tableta.

Además del hierro y del placebo que los niños recibían al comienzo del ensayo, también se les suministraba Albendazole, una droga antihelmíntica. Este esquema y su tratamiento combinado difiere del estudio de Indonesia en donde la intervención antihelmíntica fue anterior a la toma de Fe y placebo. En Indonesia, un recuento negativo de huevos de parásito fue uno de los criterios de inclusión en el estudio.

#### **3.4. Pruebas cognitivas.**

CI. Las pruebas de lenguaje Tai y matemáticas fueron tomadas en forma grupal en las aulas después de que los niños fueron informados de la naturaleza y objetivos del estudio. Los tests de logros educativos para el lenguaje Tai y matemáticas fueron adaptados en base al material utilizado por el Ministerio de Educación en los colegios públicos. Cada prueba fue dividida en dos formularios paralelos, basados en los ítems pares (P) e impares (I) de la prueba original. La mitad de los niños completó el formulario P antes del tratamiento (T1) y el formulario I después del tratamiento (T2), mientras que la otra mitad de los niños realizaron las pruebas en su secuencia inversa (I,P).

#### **3.5. Resultados.**

3.5.1. Hematología. Aquí también se hace referencia principalmente a los efectos del tratamiento sobre la Hb (los resultados completos de la intervención sobre el estado nutricional en Fe se encuentran en las referencias 5,6).

El incremento en la Hb de los niños con deficiencia de hierro tratados ya sea con hierro (cambio de  $2,9 \pm 0,27$  g/dL) o placebo ( $14,6 \pm 0,14$  g/dL) fue estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). En forma similar, el pequeño cambio en el grupo Fe depleción ( $5,3 \pm 0,15$  g/L) y Fe repleción ( $1,5 \pm 0,03$  g/L) de los niños tratados con hierro fue estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). El hecho que este pequeño cambio posterior alcanzó un nivel de significación estadísticamente importante se explica por el gran tamaño de la muestra ( $n = 1210$ ) y al relativamente pequeño error standard de la determinación de Hb (0,3). Los niños con Fe repleción tratados con el placebo tuvieron un cambio negativo ( $-1,5 \pm 0,03$  g/L), que también fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ), mientras que el cambio en los niños con Fe depleción no lo fue (-0,2).

3.5.2. Cognición. El promedio de CI ( $[T1 + T2]/2$ ) de los niños con repleción ( $94,16 \pm 0,29$ ) fue mayor y significativamente diferente ( $p = 0,0008$ ) que el de los niños anémicos ( $90,77 \pm 0,9$ ). Sin embargo, no hubieron diferencias entre el promedio de CI del grupo con depleción de Fe y el de los otros dos grupos. El puntaje promedio alcanzado en lenguaje Tai en los niños con repleción de Fe ( $58,97 \pm 0,45$ ) fue mayor y significativamente diferente al de los anémicos ( $55,92 \pm 1,49$ ) ( $p < 0,05$ ) y el de los niños con depleción de Fe ( $51,76 \pm 2,18$ ) ( $p < 0,01$ ). Aún más, el puntaje

promedio en lenguaje de estos dos últimos grupos fueron significativamente diferentes el uno del otro. Ninguna de las diferencias en el resultado de las pruebas de matemáticas alcanzaron los niveles convencionales de significación estadística ( $p < 0,05$ ); el valor de  $p$  para la diferencia entre los niños anémicos ( $51,03 \pm 1,48$ ) y los niños normales ( $53,74 \pm 0,45$ ) fue de 0,08.

Ninguna de las dos interacciones, tiempo x tratamiento, o las tres interacciones entre tiempo x nutrición férrica x tratamiento fueron significativamente importantes. Tampoco hubieron interacciones significativas entre tiempo y tratamiento con colegio o grado. Estos resultados fueron consecuentes cuando se juntaron los tres grupos de hierro en el mismo ANCOVA, como así también cuando se limitaron los análisis únicamente a un solo grupo de hierro. En consecuencia, no hubo evidencia de que el tratamiento con Fe tuviera efectos sobre el CI o sobre cualquiera de los dos resultados de los tests de logros educativos. Así mismo, no hubo evidencia en cuanto a que la magnitud del cambio ( $T2 - T1$ ) en cualquier de los tres resultados estuviera asociada al tratamiento.

En conclusión, el ensayo clínico experimental llevado a cabo en Tailandia no replicó los resultados del estudio en Indonesia (2,3).

#### **IV. EGIPTO**

Mientras que en los estudios en Indonesia y Tailandia el énfasis estaba puesto en los indicadores del desempeño educativo, el objetivo del estudio en Egipto fue el de evaluar los efectos de la anemia sobre el nivel cognitivo de los niños en la escuela primaria. Sin embargo, al igual que en los estudios anteriores, se utilizó un diseño experimental doble-ciego aleatorio. Debido a que los datos cognitivos no están disponibles en su totalidad, la descripción de este estudio es más extensa que los anteriores.

##### **4.1. Lugar del estudio.**

El estudio se realizó en Burtos, una localidad situada aproximadamente a 15 millas al noroeste del Cairo, sobre la ruta principal que comunica el Delta norte del Nilo con la capital de Egipto. Cuando se realizó el estudio, Burtos tenía una población de aproximadamente 13,000 personas. Prácticamente todos vivían en casas construidas de barro y ladrillos secados al sol, pisos de tierra y techos de madera o paja. En promedio, la mayoría de las familias estaban integradas por siete personas, que compartían uno o dos cuartos. Durante el estudio poblacional, cada familia estaba integrada por 4 a 11 personas, con un máximo de 7 familias compartiendo una vivienda. Todas las viviendas tenían electricidad; prácticamente todas radio, y un número importante de familias tenían televisión y otros aparatos eléctricos.

La agricultura era la principal actividad económica, pero los miembros de la comunidad también trabajaban en las fábricas cerca del Cairo. La localidad tenía dos escuelas públicas, un colegio religioso y un hospital con dos médicos residentes permanentes y un dentista.

##### **4.2 Sujetos.**

La unidad de análisis para la totalidad del estudio fue la familia. Los criterios de selección incluían la presencia de los padres biológicos en la misma vivienda, con dos niños de edades entre 4 a 7 y 8 a 11. Este estudio se limitó al grupo de mayor edad, que inicialmente incluía a 203 niños. Siguiendo el criterio de selección de sujetos según la disponibilidad de datos sobre Fe y a la clasificación del estado nutricional del hierro (definido más adelante) la muestra se limitó a 68 niños: 28 clasificados como no-anémicos y 40 anémicos (Tabla 1). La edad promedio del grupo anémico fue de 9,73 y del grupo no-anémico, 9,5 años.

**TABLA 1 - EGIPTO****NUMERO DE NIÑOS ANEMICOS Y NO-ANEMICOS QUE TOMARON SULEATO FERROSO (FE) O PLACEBO**

	<b>Fe</b>	<b>Placebo</b>	
Anémicos *	18	10	28
No-anémicos **	19	21	4
Total	37	31	68

\* Anémicos: Hb < 11,5 g/dL; ferritina < 20 ng/mL, y/o saturación transferrina < 25%

\*\* No-anémicos: Hb ≥ 13 g/dL; ferritina ≥ 20 ng/mL, y/o saturación transferrina ≥ 25%

**4.3. Situación nutricional de Fe y tratamiento.**

Las observaciones hematológicas incluyeron hemoglobina (Hb), hematocitos (Hct), plasma ferritina, saturación transferrina, y protoporfirina eritrocitaria libre (PEL). Se juntaron las muestras de sangre de cada niño (10 a.m. y 12 p.m.) en micro tubos heparinizados. Se utilizó la técnica de punción de dedo. La hemoglobina fue también mezclada con el reactivo de Drabkin y el plasma fue separado directamente, enviado al laboratorio y mantenido a una temperatura de 20°C hasta su análisis. Debido a que la determinación de PEL se utilizó para la segunda muestra, los análisis sobre las referencias de hierro en el cuerpo, para este estudio, se limitaron a Hb, saturación transferrina y plasma ferritina.

Una vez finalizado el trabajo de campo, los niños que habían recibido sulfato ferroso o el placebo fueron clasificados como hierro-anémicos o Fe repleción. En vez de utilizar el procedimiento común de seleccionar puntos de separación para determinar los niveles del hierro, se utilizó una función diferencial para maximizar la sensibilidad y la especificidad de los respectivos niveles de diagnóstico. Una función discriminante es una técnica utilizada en estadísticas como método de clasificación para calcular una combinación lineal de variables que muestre la máxima diferencia entre un par de individuos según el criterio establecido.

Se utilizó una función discriminante solamente con los datos hematológicos de los 88 casos (43,1%) de la muestra total que presentaron registros hematológicos completos, con hierro. Los resultados discriminaron a los niños entre anémicos y no anémicos según la determinación de Hb, saturación transferrina y ferritina.

El primer paso fue clasificar a los 88 niños tratados con hierro como anémicos y no-anémicos utilizando como criterio la respuesta de su Hb al tratamiento con hierro ( $Hb \geq 1,0$  g/dL). Un total de 49 niños (55,6%) fueron anémicos y los restantes, no-anémicos. El paso siguiente, y utilizando el mismo grupo de 88 niños, fue el de calcular la función discriminante en base a la determinación de su Hb, ferritina y saturación transferrina. Según los resultados obtenidos, los niños anémicos fueron aquellos con  $Hb < 11,5$  g/dL y/o saturación transferrina < 25% o ferritina sérica < 20 ng/ml. Los no-anémicos, con  $Hb \geq 13$  g/dL, y/o saturación transferrina ≥ 25% o ferritina sérica ≥ 20 ng/ml.

Una tabulación cruzada entre los niños clasificados según la respuesta de Hb y la función discriminante mostró que de los 49 niños con respuesta al cambio de  $Hb > 1$ g/dL, 38 (77,6%) fueron clasificados correctamente como no-anémicos. En conclusión, la función discriminante tuvo una sensibilidad del 78% y una especificidad del 70%. El porcentaje total de los casos grupales clasificados correctamente, fue del 74%. Finalmente, la función discriminante fue utilizada para

clasificar a todos los niños: los que recibieron el sulfato ferroso y los que no lo recibieron. Un total de 28 niños fueron detectados como anémicos y 40 como no-anémicos.

A todos los niños que participaron se les suministró, aleatoriamente, sulfato ferroso oral (50 mg; aproximadamente 2 mg, Fe elemental) durante seis días consecutivos por semana durante cuatro meses.

**TABLA 2 - EGIPTO**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL CRITERIO DE CLASIFICACION PARA NIÑOS CON FE- DEPLECION Y FE-REPLECION**

(El Criterio de Referencia fue la Respuesta de Hb al Tratamiento > 1g/dL)

	Respuesta HB ≥ 1g/dL	
	Mayor a:	Menor a:
Anémicos *	24 (80.6%)	6 (19.4%)
Fe-depleción **	8 (36.05%)	33 (64.0%)

$$\text{Sensibilidad: } \frac{24}{24+8} = 75.0\%$$

$$\text{Especificidad: } \frac{24}{6+33} = 84.0\%$$

\* Anémicos: Hb < 11,5%; ferritina < 20,0 ng/mL, o saturación transferrina < 20%.

\*\* No-anémicos: Hb ≥ 13,0%; ferritina ≥ 20,0 ng/mL, o saturación transferrina ≥ 25%

**4.4. Condición socioeconómica.**

Durante los primeros tres meses del estudio se entrevistaron a las madres de los niños para obtener toda la información sobre el entorno social y económico de las familias que participaban. En la entrevista se hacía referencia a cuatro parámetros graduados según la escala social: educación, riqueza, ingresos y ocupación.

**4.5. Pruebas cognitivas.**

El estudio incluía el “Continuous Performance Test” (CPT), una adaptación egipcia del “Peabody Picture Vocabulary Test” (PPVT), y el “Matching Familiar Figure Test” (MFF).

El CPT es un test que mide la vigilancia y atención, ampliamente utilizado en los estudios neuropsicológicos, especialmente para investigar los desórdenes producidos por los déficits de atención. El PPVT es una prueba corriente para evaluar el desarrollo verbal, que en los Estados Unidos se relaciona aproximadamente en un 0.75 con los tests CI, como el test “Standfort Binet” y el test “Wechsler Intelligence Scale for Children” (WPPSI). Para este estudio, el PPVT fue adaptado a la cultura y el lenguaje egipcio.

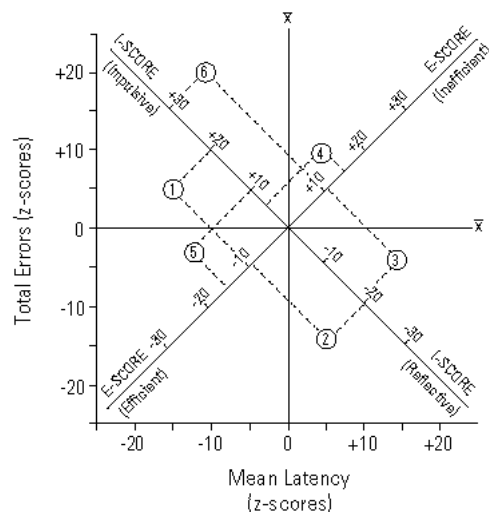
El MFFT explora la capacidad del niño para enfocar y seleccionar información visual para la resolución de problemas (11). El rendimiento del MFFT es evaluado en términos de rapidez y



precisión. Cada problema del test incluye dos cartas, una con una figura o dibujo (por ejemplo, una gallina) y la otra con cinco variantes y una idéntica al dibujo. El niño tenía que identificar el par. A una respuesta correcta le seguía el siguiente problema, mientras que a una respuesta incorrecta se volvía a repetir el mismo problema. Se obtenían dos puntajes del test: tiempo promedio para la primera respuesta, y el total de errores por problema. El tiempo promedio fue definido como la motivación o condición para el desempeño, y precisión como la capacidad para diferenciar o elegir entre las señales visuales útiles y no útiles. Para este estudio, se utilizó la clasificación elaborada por Salkind y Wright (12) para diferenciar entre las estrategias cognitivas que combinan el tiempo promedio y la precisión. La impulsividad se definió como una dimensión de las diferencias individuales que variaba entre imprecisión rápida a precisión lenta, y la eficiencia como una dimensión conceptualmente independiente de la impulsividad (ortogonal a), según una escala de desempeño que variaba de imprecisión lenta a precisión rápida. Como lo indica la Figura 1, altos puntajes positivos I indicaban impulsividad, y altos puntajes negativos I indicaban reflectividad. Altos puntajes positivos E indicaban ineficiencia y altos puntajes negativos E indicaban eficiencia <sup>2</sup>.

**FIGURA 1**  
**4.6. Análisis.**

El análisis de covarianza (ANCOVA) fue utilizado en primer lugar para evaluar las diferencias entre



los grupos de Hb, ferritina y saturación transferrina a T2. La clasificación inicial del diagnóstico, tratamiento y sexo fueron usados como variables independientes, mientras que la edad cronológica fue usada como covariable. Como la variable del sexo no produjo efectos significativos sobre cualquiera de los análisis, se lo excluyó como fuente de información. En el caso de la determinación de Hb, el valor T1 respectivo también fue usado como covariable.

<sup>2</sup>Un estudio piloto de 20 casos fue conducido para asegurarse de que la distribución de puntajes era razonable. En la muestra egipcia, las características psicométricas del test fueron evaluadas antes de comenzar con el análisis principal. Esta fue, probablemente, una de las primeras veces que este test fue utilizado en un ambiente egipcio, por lo que no existían datos acerca de su utilización en ese lugar. Fueron computados los puntajes de lactancia y error para cada ítem y para el test en su conjunto. Para los puntajes de lactancia las inter-ítem correlaciones variaron entre .732 y .304 con una media de .546. El coeficiente de confiabilidad (split-half) corregido por la fórmula de Spearman-Brown fue de .935. La media del puntaje de lactancia fue de 7.86 (ds=5.28) con una variación de 1.33 a 36.67. Las correlaciones inter-ítem para los puntajes error, variaron desde .336 a .075 con una media de .137. Todas las correlaciones de ítem total fueron significativamente altas desde .183 a .424. La correlación de Pearson entre la lactancia y los puntajes de error fue de .432. Cuando ambos sujetos tratados con hierro o placebo fueron agrupados, las correlaciones test (T1) - retest (T2) para los errores y el tiempo fueron de 0.59 (N=166; p=0.01) respectivamente. Estas mismas correlaciones fueron 0.48 (N=82; p=0.01) y 0.38 (N=78; p=.001) para aquellos niños que recibieron tratamiento de hierro. Más aún, las correlaciones para error y tiempo, para aquellos niños que recibieron placebo fueron 0.67 (N=84; p=.001) y 0.35 (N=84; p=.001) respectivamente.



Al no existir diferencias socioeconómicas entre los grupos, esta variable fue excluida de futuros análisis.

#### 4.7. Resultados.

4.7.1. Hematología. Los valores hematológicos figuran en las Tablas 3 a 5. Un ANCOVA, con la situación nutricional del hierro y tratamiento como variables independientes, y los valores hematológicos iniciales como covariable, mostraron un efecto estadísticamente significativo del tratamiento sobre la hemoglobina (Tabla 3). Sin embargo, la interacción entre el tratamiento y la situación nutricional del hierro no fue estadísticamente significativa ( $>.05$   $p <.10$ ). Por un lado, los valores de Hb aumentaron (T2-T1) en el grupo anémico independientemente del tratamiento; y por el otro lado, el sulfato ferroso tuvo un cambio insignificante entre los niños no-anémicos, mientras que los valores de Hb para el grupo tratado con el placebo disminuyó de 13,8 a 12,9. Los valores promedio para los grupos tratados con hierro y con placebo fueron 13,7 g/dL y 12,3 g/dL, respectivamente ( $F = 11,2$ ;  $p <.01$ ).

**TABLA 3 - EGIPTO**

**MEDIAS Y ERROR ESTANDAR DE HEMOGLOBINA  
PRE Y POST TRATAMIENTO EN SUJETOS ANEMICOS Y NO-ANEMICOS**

	Anémicos		No-anémicos	
	Fe	Placebo	Fe	Placebo
Pre-tratamiento	10.8 (1.01)	10.6 (0.96)	14.4 (1.30)	13.8 (1.18)
Post-tratamiento	13.0 <sup>a</sup> (1.31)	11.7 <sup>a</sup> (1.12)	14.5 <sup>b</sup> (1.12)	12.9 <sup>b</sup> (1.17)

Nota: entre los grupos anémicos y no-anémicos, los mismos índices expresados difieren significativamente ( $p < 0.05$ ) el uno del otro.

Hubo un efecto estadísticamente significativo del tratamiento sobre la ferritina ( $F = 13,7$ ;  $p <.001$ ), pero ni los otros efectos principales ni los términos interactivos fueron estadísticamente significativos (Tabla 4). En cuanto a la ferritina, un resultado particular fue la pequeña magnitud de respuesta a la administración de sulfato ferroso en los anémicos, especialmente porque las respuestas de Hb fueron relativamente grandes. Por ejemplo, entre el grupo anémico, el cambio de ferritina fue de 10  $\mu\text{g/L}$  mientras que la respuesta de Hb fue de aproximadamente 2,5 g/dL. Por contraste, entre los niños de aproximadamente la misma edad que los de Egipto, la respuesta de ferritina entre los niños no-anémicos del estudio de Indonesia fue de 59,1  $\mu\text{g/l}$  con un cambio en Hb de 2,8 g/dL. También en contraste con los dos análisis previos, ambas clasificaciones del hierro ( $F = 4,2$ ;  $p = 0,43$ ) y tratamiento ( $F = 7,2$ ;  $p = .009$ ) fueron estadísticamente significativas en el estudio egipcio. El ANCOVA de los cambios en Hb mostró un efecto importante ( $F = 14,3$ ;  $p <.01$ ) en el grupo de diagnóstico, sin ningún otro efecto principal significativo o de interacciones.

**TABLA 4 - EGIPTO**


---

**MEDIAS Y ERROR ESTANDAR DE FERRITINA SERICA ( $\mu\text{G/L}$ )  
 PRE Y POST TRATAMIENTO EN SUJETOS ANEMICOS Y NO-ANEMICOS**


---

	Anémicos		No-anémicos	
	Fe	Placebo	Fe	Placebo
Pre-tratamiento	21.0 (6.09)	16.7 (5.20)	33.5 (6.91)	30.6 (6.20)
Post-tratamiento	13.5 (8.05)	24.2 (5.49)	39.9 (9.45)	29.0 (6.04)

**TABLA 5**


---

**MEDIAS Y ERROR ESTANDAR DE SATURACION TRANSFERRINA (%)  
 PRE Y POST TRATAMIENTO EN SUJETOS ANEMICOS Y NO-ANEMICOS**


---

	Anémicos		No-anémicos	
	Fe	Placebo	Fe	Placebo
Pre-tratamiento	20.5 (1.90)	18.4 (1.86)	24.6 (1.88)	24.7 (1.74)
Post-tratamiento	30.4 (2.54)	24.9 (2.19)	22.0 (3.65)	24.1 (1.12)

4.7.2. Cognición. No hubieron diferencias significativas entre los niños anémicos y los niños no-anémicos en el CPT y PPVT. Es más, el sulfato ferroso no tuvo ningún efecto significativo sobre el cambio en los puntajes desde el comienzo hasta la segunda evaluación, en cualquiera de los grupos de diagnóstico. Sin embargo, después de controlar la variable de edad en un ANCOVA, hubo un efecto estadísticamente significativo en la situación nutricional del hierro sobre el número de errores iniciales en el MFFT; el promedio de errores para los niños anémicos y no-anémicos fue de 24,1 y 20,7 ( $F=6,7$ ;  $p<.001$ ), respectivamente (Tabla 6). No hubieron otros efectos principales o términos interactivos significativos.

**TABLA 6 - EGIPTO**


---

**NUMERO PROMEDIO DE ERRORES EN EL "MATCHING FAMILIAR FIGURES TEST"  
 PARA NIÑOS ANEMICOS Y NO-ANEMICOS PRE Y POST TRATAMIENTO.**


---

	Anémicos		No-anémicos	
	Fe	Placebo	Fe	Placebo
Pre-tratamiento	26.2	22.6	21.8	19.6
Post-tratamiento	19.4	23.6	22.5	21.2

Tampoco hubieron efectos principales ni términos interactivos estadísticamente significativos en los tiempos de respuesta. Sin embargo, como se observa en la Tabla 7, un análisis del test de eficiencia demostró que los niños con Fe-repleción tuvieron un mejor desempeño que los niños con Fe-depleción (-.30 vs. 12;  $F = 4.5$ ;  $p < .05$ ). El grupo de niños no-anémicos hizo mejor uso de su tiempo que los niños con hierro-anemia.

**TABLA 7 - EGIPTO**

**PROMEDIO DE PUNTAJES DE EFICIENCIA EN EL “MATCHING FAMILIAR FIGURES TEST” PARA SUJETOS ANEMICOS Y NO-ANEMICOS PRE Y POST TRATAMIENTO**

	Anémicos		No-anémicos	
	Fe	Placebo	Fe	Placebo
Pre-tratamiento	.39	-.16	-.30	-.30
Post-tratamiento	-.30	.24	-.23	.09

El análisis del ANCOVA mostró que el cambio en las diferencias iniciales entre los grupos de diagnóstico según la cantidad de errores cometidos ya no estaba presente. En realidad, este ANCOVA no suministró resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, un análisis de prueba de eficiencia mostró que el valor Fe (3,06) del grupo de diagnóstico (hierro) x interacción del tratamiento fue altamente significativo ( $p < .01$ ).

Un análisis más detallado entre los grupos demostró que, entre los niños anémicos, aquellos tratados con hierro pudieron seleccionar la información de una manera más rápida y cometiendo menos errores ( $t = 2,08$  con variación estimada:  $p < .05$ ) que los niños tratados con placebo. La misma comparación no suministró ningún resultado significativo entre los niños con Fe- repleción.

**V. GUATEMALA**

Este estudio evaluó las asociaciones entre la deficiencia de hierro sin anemia y los tests cognitivos de desempeño, y la relación entre la ferritina y los tests cognitivos entre los niños con Fe-repleción. Este trabajo es parte de un estudio más importante que evaluó los efectos de la proteína y la suplementación de energía sobre el crecimiento y desarrollo nutritivo de niños en situación de riesgo, que viven en cuatro localidades rurales en el departamento de El Progreso (13), Guatemala. El trabajo se dividió en dos partes: un período longitudinal que se extiende entre 1969 a 1977, y un período de seguimiento en 1988. La segunda parte evaluó la situación nutricional del hierro corporal porque se lo consideraba como un potencial confusor en la detección de los efectos del suplemento sobre el desempeño en los tests cognitivos. Un artículo publicado recientemente en el “Journal of Nutrition” explica la metodología del estudio y los resultados más importantes del seguimiento (14); Por consiguiente, para este trabajo el autor se referirá a los resultados más importantes sobre hierro y la cognición.

El criterio adoptado inicialmente para la selección de las localidades fue: aislamiento social (distancia de 35-150 Km), población pequeña (entre 500 y 1000 habitantes), nivel inferior de educación, alta prevalencia de la deficiencia nutricional proteica y calórica. Al principio se eligieron 7 localidades, pero tres de ellas fueron excluidas del estudio por problemas presupuestarios.

El único criterio de inclusión para los sujetos de las cuatro localidades en el estudio inicial, fue su participación en el estudio longitudinal. Entre los sujetos de las tres localidades originalmente excluidas, el criterio de inclusión fue para los sujetos que se correspondían con el criterio del estudio longitudinal y que vivían en las localidades durante el período de seguimiento. De los 1704 participantes potenciales, 1545 vivían en las localidades. De estos, 1203 fueron incluidos en las determinaciones del hierro.

### **5.1. Sujetos.**

Los sujetos fueron clasificados en uno de las tres categorías según la situación nutricional de hierro. La categoría IR fue definida como hemoglobina (Hb) > 120 g/L más dos de los siguientes criterios: ferritina sérica (FS) > 10  $\mu\text{g/L}$ ; saturación transferrina (ST) > 16%; protoporfirina eritrocitaria (PE) < 70  $\mu\text{g/dL}$ . La clasificación de la deficiencia de hierro, sin anemia, incluyó el mismo criterio para la determinación de Hb que la de IR más dos de los siguientes criterios: FS < 10  $\mu\text{g/L}$ ; TS < 16%; PE > 70  $\mu\text{g/dL}$ . La definición de la deficiencia de hierro con anemia incluyó Hb < 120 g/L y el mismo criterio que el de la deficiencia de hierro para FS, ST; y PE.

La prevalencia de la deficiencia de hierro fue 3,16 (n=38), mientras que el de la deficiencia de hierro con anemia fue 1,58% (n=19). Entre los sujetos masculinos, la prevalencia de la deficiencia de hierro fue relativamente constante según los grupos de edad. Entre los sujetos femeninos, la prevalencia aumentó con la edad; en el grupo más joven (9-11 años) la prevalencia de la deficiencia de hierro fue de 2,27%, mientras que en el grupo de 18-27 años de edad, la deficiencia de hierro aumentó a 6,67%.

### **5.2. Pruebas cognitivas.**

Las pruebas abarcaban dos series de tests psicológicos. Uno evaluaba complejas habilidades mentales (por ejemplo, aritmética y comprensión de lectura) según la educación formal e informal del sujeto. La segunda serie incluía pruebas sobre procesos cognitivos elementales (por ejemplo, tiempo de respuesta, memoria al corto plazo) que reflejaban algunas de las bases neuro-psicológicas del conocimiento. Los resultados de estas pruebas reflejan poca o casi ninguna influencia de la enseñanza escolar o educación informal sobre la atención y la memoria. Estos probablemente estén más influenciados por otros factores biológicos o de nutrición.

La serie psico-educacional también incluyó un test de CI no verbal (Raven's Progressive Matrices) y tests de alfabetismo, de números y de conocimiento general, así como dos tests uniformes (lectura y vocabulario) utilizados con éxito en Guatemala. La segunda serie incluyó un test de tiempo de respuesta, a elección, un test de Stemberg sobre la memoria y un test de pares-asociados. Una descripción detallada de los tests, sus propiedades psicométricas y procedimientos para su manejo fueron informados por Pollitt et al., 1993 (13).

### **5.3. Antecedentes sociales y económicos.**

Como variables socioeconómicas se utilizaron parámetros de medición: calidad de vivienda, ocupación del padre y educación de la madre. La única diferencia importante entre la nutrición férrica de los grupos fue que los sujetos IR tenían un promedio más alto de calidad de vivienda que los sujetos deficientes en hierro ( $p=0,068$ ).

Las variables de educación consideradas en este trabajo fueron la edad al ingresar al colegio y el máximo grado cursado al momento del período de seguimiento. No hubieron diferencias significativas entre los IR y el grupo deficiente en hierro para el máximo nivel de grado alcanzado. Sin embargo, en promedio, el grupo deficiente en hierro ingresó al colegio más tarde que el grupo IR ( $p<0,05$ ). El grupo deficiente en hierro comenzó el colegio a una edad promedio de 8,68 años en comparación con la edad promedio de 8,06 años para el grupo IR.

#### 5.4. Resultados.

Hubo solo una diferencia importante entre el grupo IR y el grupo deficiente en hierro según las 13 comparaciones que fueron calculadas. En promedio, los pacientes del grupo IR respondieron más rápidamente en el test de memoria que el grupo deficiente en hierro. El primer modelo de regresión incluyó la nutrición férrica y cinco variables indicativas: sexo, edad, educación de la madre, ocupación del padre, y calidad de la vivienda. Después de considerar los efectos de estas variables confundentes, prevaleció la diferencia en el tiempo de respuesta sobre el test de memoria ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, surgió un resultado no detectado anteriormente. El grupo deficiente en hierro alcanzó un puntaje más alto que el grupo IR en la prueba del vocabulario ( $p = 0,0863$ ).

No hubo una asociación fuerte de la ferritina sérica con los puntajes obtenidos en las pruebas cognitivas incluidas en el procesamiento de los tests psico-educacionales y de información, para sujetos con depósitos de Fe-repleción. Los puntajes más altos fueron en relación al test de "Raven Progressive Matrices" ( $R = 0,07$ ;  $p < 0,05$ ), al test del conocimiento general ( $R = 0,06$ ;  $p = 0,0711$ ), y la especificidad en el test de memoria ( $R = 0,06$ ,  $p = 0,0936$ ). Ningunas de estas relaciones fueron significativas luego de considerar los efectos del desempeño escolar.

Estos resultados sugieren que los diferentes puntajes alcanzados en el test de lenguaje entre los alumnos con deficiencia en hierro y los alumnos IR para el estudio de Tailandia mencionado anteriormente, no se debió a diferencias en la situación nutricional del hierro.

## VI. DISCUSION

El estudio en Indonesia demostró que los niños no-anémicos tuvieron un desempeño significativamente superior en los tests de logros educativos que los niños anémicos. También demostró que el suministro de sulfato ferroso durante un período de tres meses mejoraba el desempeño de los niños con anemia. Sin embargo, el tratamiento no tuvo éxito en alcanzar el nivel de desempeño observado en los niños no-anémicos.

La asociación comparativa entre el hierro-anemia en Indonesia y el bajo nivel de rendimiento en los tests de desempeño fueron replicados en Chon Buri, Tailandia. Estos resultados se utilizaron además para incluir una asociación comparativa con los puntajes inferiores obtenidos entre los niños no-anémicos. Sin embargo, y en forma contraria a los resultados de Indonesia, el tratamiento con hierro en Tailandia no tuvo efectos sobre los tres tests psico-educativos administrados.

Se debe tener en cuenta que los diseños de Indonesia y Tailandia se diferenciaban fundamentalmente en un aspecto: mientras que los sujetos en Java central fueron incluidos en la intervención de hierro después del tratamiento de la anaclostomiasis, en Tailandia los tratamientos para la infestación por geo-helmintos y para la deficiencia de hierro fueron introducidos simultáneamente. Aunque el efecto de Albendazole sobre la situación nutricional del hierro no fue tan fuerte como la combinación de Albendazole y sulfato ferroso, se estableció que la droga antihelmíntica, suministrada sola, tenía un efecto significativo sobre la anemia.

Antes de la intervención, el 7,2 y 2,8% de los sujetos que recibieron Albendazole ( $N = 880$ ) fueron clasificados como hierro-anémicos y Fe-depleción, respectivamente; luego de la intervención los números disminuyeron a 2,8 y 0,5%.

Por lo tanto es posible que la falta de diferencias post-tratamiento en el rendimiento de los tests de desempeño haya sido como consecuencia de los beneficios similares que se obtuvieron con la suplementación de Albendazole y sulfato ferroso.

Sin embargo, esta explicación genera dudas. En Tailandia los mejores resultados de los tests observados entre los grupos, fueron insignificantes; mientras que en Indonesia el cambio observado en el desempeño en los tests entre los niños anémicos tratados con hierro fue comparativamente mayor y estadísticamente significativo. Aunque la clasificación de anemia probablemente haya sido la correcta en la mayoría de los casos en ambos estudios, se debe considerar la posibilidad de que hayan existido otras diferencias nutricionales y/o clínicas entre los niños de los dos estudios.

Se admite que la validez externa de los estudios, como en el caso de Indonesia y Tailandia, sea limitada debido a las características dentro del entorno ecológico. El desafío será el de identificar las características particulares de la ecología que modifican los efectos de las situaciones nutricionales del hierro, como en el caso de la anemia.

Con respecto a Egipto, se detectó evidencia confirmada de que la anemia afecta el nivel de conocimiento entre los niños en edad escolar. Este estudio mostró que los niños anémicos cometieron más errores y fueron menos eficientes en el MFFT que los niños no-anémicos. Es más, los niños anémicos tratados por su anemia disminuyeron sus errores y mejoraron sus puntajes de desempeño desde la evaluación anterior al tratamiento a la evaluación posterior del tratamiento. Sin embargo, existen cuestiones metodológicas y cuestiones substanciales sin resolver, que merecen ser mencionadas. En primer lugar, no se conoce hasta qué punto la relativamente baja sensibilidad (78%) y la especificidad de los criterios de diagnóstico afectan los resultados. Una respuesta a esta pregunta abarcaría una muestra mucho más grande que la presente.

En segundo lugar, no hay ninguna razón obvia para explicar el resultado inesperado con respecto al bajo nivel de ferritina obtenido como consecuencia del tratamiento. Es importante destacar que las pruebas cognitivas fueron realizadas individualmente y no en forma grupal, como en Tailandia.

Desde el punto de vista del autor de este trabajo, la ausencia de una significativa relación entre la deficiencia de hierro sin anemia, y el pobre nivel de desempeño alcanzado en las pruebas cognitivas observadas en Guatemala, aumenta el escepticismo en cuanto a si ese menor grado de deficiencia de hierro afecta el conocimiento. Muchos de los estudios que han enfocado este tema (15) en el período de la niñez, han encontrado resultados parecidos a los de Guatemala.

En conclusión, la evidencia estudiada, aunque sugestiva, no provee los fundamentos necesarios para formular conclusiones definitivas para establecer la concurrencia de anemia como factor de riesgo sobre el desempeño educativo de niños en edad escolar. Se propone, sin embargo, que mientras la información disponible no sea la definitiva y pueda sugerir la necesidad de futura investigación, la tarea entre manos será la de evitar efectuar pruebas adicionales para establecer los efectos de la anemia en el desempeño escolar. El desafío será el de definir el rol de la deficiencia de hierro y las otras formas de deficiencia nutricional, en combinación con otros factores de riesgo para determinar el desempeño educativo. Las nuevas tendencias sobre la psicología del desarrollo sugieren con gran determinación que las interacciones aditivas y sinérgicas entre los factores de riesgo tienen una mayor influencia sobre el desempeño escolar, que cualquier otro factor de riesgo individual aislado.

## REFERENCIAS

1. Harbison, R.W., Hanushek, E.A. (1992). *Educational Performance of the Poor: Lessons from Rural Northeast Brazil*. Oxford: World Bank/Oxford University Press.
2. Soemantri A.G, Pollitt E., Kim I. (1985). Iron deficiency anemia and educational achievement. *Am J Clin Nutr* 42:1221-1228.

3. Pollitt E., Kim I., Soemantri A.G. (1986). Iron deficiency anemia and school achievement among rural Indonesian children. In A. Demirjian (ed.), *Human Growth: a Multidisciplinary Review*. London: Taylor & Francis, pp. 273-282.
4. Chwang L.-C., Soemantri A.G., Pollitt E. (1988). Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 47:496-501.
5. Pollitt E., Hathirat P., Kotchabhakdi N.J., Missell L., Valyasevi A. (1989). Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *Am J Clin Nutr* 50:687-697.
6. Hathirat P., Valyasevi A., Kotchabhakdi N.J., Rojroongwasinkul N., Pollitt E. Effects of an iron supplementation trial on the iron status of Thai school children. *Br J Nutr* 68:245-52 (1992).
7. Hussein M.A., Hassan H.A., Salem S., Scrimshaw N.S., El-Sayaad L. Functional consequences of iron deficiency in an Egyptian village. Unpublished.
8. Pollitt E., Soemantri A.G., Yunis F., Scrimshaw N.S. (1985). Cognitive effects of iron-deficiency anemia. Letter to the Editor, *The Lancet*, Jan. 19, p. 158.
9. Pollitt E., Neath A., Martorell R. Iron deficiency without anemia and cognition in adolescence. Unpublished.
10. Pollitt E., Gorman K.S., Engle P., Martorell R., Rivera J. (1993). Early Supplementary Feeding and Cognition: Effects over Two Decades. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 58(7), p. 49.
11. Pollitt E., Leibel R., Greenfield D. (1981). Brief fasting, stress, and cognition in children. *Am J Clin Nutr* 34: 1526-1533.
12. Salkind N.J., Wright J.C. (1977). The development of reflection-impulsivity and cognitive efficiency: an integrated model. *Human Development* 20: 377-387
13. Pollitt et al. (1993), pp. 46-55.
14. Martorell, R.N., Scrimshaw NS., eds. *The Effects of Improved Nutrition in Early Childhood: the Institute of Nutrition of Central America and Panama (INCAP) Follow-Up Study*. *J Nutr Suppl* 125(4S).
15. Pollitt E. (1993). Iron deficiency and cognitive function, p. 521-537. In R.E. Olson, D.M. Blier & D.B. McCormick (Eds.), *Annual Review of Nutrition* 13, Annual Reviews Inc., Palo Alto, CA.

# Embarazo y deficiencia de hierro

Lindsay H. Allen

---

## RESUMEN

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro es el problema nutricional más prevalente en las mujeres embarazadas. El grado en que la deficiencia de hierro y la anemia afectan la salud de la madre y del recién nacido todavía no es bien conocido. Esta revisión describe la evidencia más bien circunstancial sugiriendo que la anemia materna y/o la deficiencia de hierro pueden estar asociados con parto prematuro, posiblemente con menor aumento de peso durante el embarazo, deficiente estado inmunológico materno, menor peso de nacimiento y alteraciones en la conducta de los niños hijos de madres anémicas. A pesar de un consenso generalizado en contrario, es probable que las reservas maternas durante el embarazo afecten las reservas de hierro del recién nacido. Sin embargo, esta posibilidad no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios randomizados, caso-control, que incluyan un número adecuado de mujeres anémicas y en los cuales se controlen posibles variables de confusión.

Esta incertidumbre ha llevado a controversias entre agencias preocupadas por el tratamiento y la prevención de deficiencia de hierro durante el embarazo. En razón de la tan elevada prevalencia de deficiencia de hierro durante el embarazo, y de las evidencias circunstanciales sobre sus efectos nocivos sobre la función materna y de los recién nacidos, investigaciones para resolver estos interrogantes son urgentemente necesarias.

## I. Prevalencia de la deficiencia de hierro y anemia durante el embarazo

La deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro son los problemas nutricionales más prevalentes en el embarazo. En los países en desarrollo la prevalencia de anemia en el embarazo promedia 56%, con valores entre 35 y 75% entre diferentes regiones del mundo. En los países industrializados, la prevalencia es menor, pero de todas maneras importante, promediando 18%. El porcentaje de embarazadas con niveles bajos de hemoglobina se estima en 39% para toda América Latina, con rangos entre 37% en América Central y del Sur y 52% en el Caribe (1). Para poner estas cifras en cierto contexto, la anemia también afecta a 43% de las mujeres no embarazadas en los países en desarrollo, 12% en los países desarrollados y 30% en América Latina. La prevalencia de deficiencia de hierro, que antecede a la anemia, es mucho mayor. Aún en los países industrializados, en ausencia de suplementación con hierro, la concentración de ferritina sérica al final del embarazo cae a valores de deficiencia (2-6).

## Metabolismo del hierro durante el embarazo



Las principales modificaciones en el metabolismo del hierro que ocurren durante el embarazo incluyen la cesación de las menstruaciones, la expansión de la masa de glóbulos rojos en aproximadamente 20%, y el depósito de importantes cantidades de hierro en el feto y en la placenta. La expansión de la masa de glóbulos rojos es máxima alrededor de las semanas 20 a 25 de gestación y es probablemente responsable de la marcada caída en la ferritina que se observa entre las semanas 12 a 15; la mayor captación de hierro por el feto ocurre después de la semana 30, cuando la ferritina sérica materna permanece relativamente constante. De esta manera, las necesidades de hierro de la placenta y del feto son principalmente satisfechas por un aumento en la eficiencia de la absorción de hierro por parte de la madre durante las últimas 10 semanas de gestación. La transferrina sérica circulante aumenta alrededor de 250% entre la concepción y el término de la gestación probablemente en respuesta a estímulos estrogénicos (7).

El hierro fetal es derivado de la transferrina materna, que transporta hierro a receptores de transferrina en la superficie apical del sincitiotrofoblasto placentario (la capa de células de células que separa las circulaciones fetal y materna). La holotransferrina es endocitada por estas células y la apotransferrina devuelta a la superficie celular. El hierro así dissociado se une a la ferritina de la célula placentaria, de la cual es captada por apotransferrina en la superficie basolateral (fetal) de las células y entra a la circulación como holotransferrina (8).

La cantidad de hierro transferido a través de la placenta depende de dos factores: del número de receptores de transferrina en el lado apical (materno) de las células placentarias y de la concentración de ferritina en las células. El número de receptores de transferrina está aumentado si el hierro celular es bajo, y disminuido si es elevado. La síntesis de ferritina por la placenta puede prevenir una transferencia excesiva de hierro al feto (9). Estos dos mecanismos ayudan para mantener un flujo constante de hierro desde la madre hacia el feto y reducen los riesgos de deficiencia o de toxicidad en el feto.

Sin embargo, según se discutirá más adelante, las reservas fetales de hierro reflejan en cierta medida el estado nutricional en hierro de la madre. Cuando el hierro fetal es elevado, como en el caso la de elevada síntesis de hemoglobina que ocurre en los embarazos diabéticos, el feto puede ser capaz de movilizar sus propias reservas para mantener la eritropoyesis (10).

### **Requerimientos de hierro durante el embarazo**

Para mujeres adultas en edad fértil, no embarazadas, los requerimientos promedio de hierro se han estimado en 1.36 mg/día; aproximadamente la mitad de este hierro es requerido para reemplazar las pérdidas menstruales. Durante el primer trimestre del embarazo los requerimientos son menores debido a la cesación de las menstruaciones; los depósitos de hierro pueden hasta aumentar (12). Alrededor de la 16ª semana de gestación el volumen sanguíneo materno y la masa de glóbulos rojos se expanden considerablemente de manera tal que los requerimientos aumentan notablemente. La necesidad de hierro aumenta casi linealmente hasta el término de la gestación; aunque la expansión de la masa sanguínea cesa en las últimas 5-10 semanas de embarazo, durante el tercer trimestre la eritropoyesis aumenta y la placenta acumula hierro.

El total de hierro requerido en un embarazo es aproximadamente 840 mg (13,14); de éstos, 350 mg son transferidos al feto y a la placenta, 250 mg se pierden como sangre durante el parto, y 240 mg son pérdidas basales. Además, 450 mg son empleados en la expansión de la masa eritrocitaria circulante y contribuye a la depleción de los depósitos de hierro durante la gestación. Sin embargo la mayor parte de este hierro es retenido después del parto y devuelto a los depósitos (15). Es

importante mencionar que aún en los países desarrollados, numerosas mujeres llegan a embarazarse con depósitos de hierro disminuidos, o agotados.

En promedio son necesarios cerca de 5.6 mg de hierro absorbido por día durante el segundo y tercer trimestre, o sea 4,2 mg por día más que en las mujeres no embarazadas (18). Asumiendo que la ingesta de hierro no-heme es de 12 mg/día en los países industrializados (11,14,18) y que la ingesta de hierro heme es de 2-3 mg/día, de los cuales 23% es absorbido, la ingesta promedio de hierro no-heme debería ser aumentada en aproximadamente 50% durante los dos últimos trimestres del embarazo.

El cambio en la eficiencia de la absorción de hierro en cada trimestre es controvertido, principalmente por las diferentes metodologías que han sido empleadas para estudiar el tema: la dosis de hierro, si el hierro fue o no dado con las comidas, la biodisponibilidad del hierro dado con las comidas y el método empleado para establecer la absorción del hierro. Por ejemplo, en mujeres suecas no suplementadas con hierro, la absorción de una dosis única de 100 mg de hierro no-heme administrado luego de un ayuno de 12 horas promedió 6,5% (rango 1.2-11.0%) a las 12 semanas de embarazo, 9.2% (3.2-17.9) a las 24 semanas y 14.4 (5.9-24.7) a las 35 semanas (15). La absorción fue estimada por conteo de radioactividad de cuerpo total 10-20 días después de la administración de un isótopo radioactivo de hierro. La eficiencia de absorción observada en este estudio está muy por debajo de lo que es necesario absorber en el embarazo, de manera tal que habría una deficiencia acumulada de aproximadamente 600 mg a lo largo de los últimos dos trimestres de gestación (18).

La mayoría de los estudios de absorción de hierro durante el embarazo sufren de la limitación de que los isótopos de hierro han sido dados en ausencia de comidas (19,20). Recientemente la absorción de un isótopo estable agregado a comidas fue estudiado secuencialmente en un grupo de doce embarazadas inglesas no suplementadas (21). La absorción fue medida por la administración simultánea de isótopos por vía oral e intravenosa, método que posiblemente sea más válido en el embarazo que el método habitual de incorporación del isótopo a la hemoglobina luego de una dosis oral de isótopo. Las comidas contenían 3.2 mg de hierro no-heme de biodisponibilidad intermedia, equilibrados con el isótopo. La absorción promedio fue 7.2% (4.9-10.9) a las 12 semanas, 36.3% (27.6-47.3) a las 24 semanas, 66.1% (57.1-76.2) a las 36 semanas y 11.3% (6.0-21.2) después de que las menstruaciones reaparecieran y que la lactancia hubiese terminado (a las 16-24 semanas después del parto). Las mujeres con ferritinas más bajas absorbieron más hierro a las 12 y 24 semanas, pero no a las 36 semanas cuando las ferritinas eran bajas en todas las mujeres del estudio. De esta manera, en este estudio las mujeres alcanzaron la eficiencia de absorción calculada para satisfacer sus requerimientos (o sea cerca de 50% más en los dos últimos trimestres de embarazo), aunque estaban en su mayoría deplecionadas en hierro al finalizar el embarazo.

En otro estudio de absorción de hierro en el embarazo, realizado en Suecia, también se encontró un incremento de 10 veces en la absorción de hierro a lo largo del embarazo, pero los valores eran sólo 1.5% a las 12 semanas y 14.6% al final del embarazo (15). Explicaciones posibles para estos tan bajos porcentajes de absorción son una menor biodisponibilidad del hierro de las comidas, de prueba y el hecho que se administrara una importante dosis de hierro (100 mg). Con respecto a esto último, basado en la incorporación de un isótopo oral a los eritrocitos en el tercer trimestre, Hahn et al. (19) demostraron que de una dosis de hierro de 120 mg era absorbido un 9%, comparado con 26% de una dosis de 18 mg.

En razón de que existe una discrepancia de por lo menos 5 órdenes de magnitud entre estudios respecto a la absorción de hierro durante el embarazo, mayor información es obviamente necesaria sobre este tema. Estudios futuros deberían incluir la absorción de hierro de comidas por parte de

mujeres en poblaciones con dietas de baja biodisponibilidad del hierro, y con alta prevalencia de deficiencia de hierro.

Los depósitos de hierro y la hemoglobina tienden a recuperarse espontáneamente hasta aproximarse a los valores previos al embarazo durante los primeros meses después del parto (2,15), fundamentalmente a partir del hierro liberado por la destrucción del aumento de la masa de glóbulos rojos que tuvo lugar durante el embarazo. La falta de menstruaciones durante el postparto también colabora en la recuperación de los depósitos de hierro, pues la secreción de hierro en la leche es relativamente baja (<0.3 mg/día). La absorción de hierro en el postparto puede además estar aumentada, especialmente en las mujeres anémicas, pero esto no ha sido evaluado contra valores de absorción antes del embarazo en las mismas mujeres. Si las mujeres son suplementadas con hierro durante el embarazo, dos meses después del parto sus depósitos de hierro pueden resultar mayores que antes del embarazo (15). Sin embargo, en las mujeres que se deplecionan en hierro durante el embarazo, la recuperación total no ocurre durante los primeros meses después del parto (2,23).

### **Diagnóstico de la deficiencia de hierro durante el embarazo**

Los indicadores de estado nutricional en hierro durante el embarazo más comúnmente empleados son la hemoglobina y la ferritina sérica. A causa de la hemodilución que ocurre durante el segundo trimestre, los puntos de corte para anemia en mujeres embarazadas en los trimestres I, II y III son: hemoglobina (g/dl) 11.0, 10.5 y 11.0 y hematocrito 33, 32 y 25 (24). Aún en las mujeres suplementadas con hierro, la concentración de hemoglobina cae en promedio 2 g/dl en el segundo trimestre a una media de 11.6 g/dl (2,15). El punto de corte de la OMS es 11.0 g/dl para todo el embarazo, comparado con 12.0 g/dl en mujeres no embarazadas.

En la anemia por deficiencia de hierro (ADH), la baja hemoglobina se acompaña de evidencias bioquímicas adicionales de depleción en hierro tales como baja ferritina sérica, bajo porcentaje de saturación de la transferrina, o protoporfirinas eritrocitarias elevadas. Es difícil hacer un diagnóstico definitivo de deficiencia de hierro en las mujeres embarazadas (5). El hierro sérico es bajo por el pasaje placentario, y la transferrina aumenta como consecuencia de los cambios hormonales normales, con la subsecuente disminución en la saturación. El volumen corpuscular medio aumenta un 5% en las embarazadas, aún en las mujeres suplementadas, y es de poco valor diagnóstico (2). La concentración de ferritina disminuye substancialmente durante el segundo y tercer trimestre debido a la hemodilución y a la mayor utilización del hierro, pero el punto de corte habitual para ferritina en los adultos no se corrige para el embarazo. Sin embargo, las mujeres embarazadas con ferritinas bajas -valor que muestran aún en los EE.UU. un 50% de las embarazadas en el tercer trimestre- también tienen bajas ferremias, saturación de transferrina, hemoglobina y volumen corpuscular medio (5).

En general, bajas ferritinas al inicio de la preñez predicen baja hemoglobina en el embarazo avanzado y valores deficientes de ferritina en el segundo y el tercer trimestre de embarazo (2,12). Sin embargo, un valor normal de ferritina en el primer trimestre ciertamente no garantiza un adecuado estado nutricional en hierro durante el segundo o tercer trimestre de embarazo.

Los receptores de transferrina (TfR) son un relativamente nuevo indicador de deficiencia de hierro. Su concentración en el suero aumenta con la deficiencia de hierro (o cuando hay mayores necesidades para eritropoyesis). Un estudio en los EE.UU. mostró que 63 de 81 mujeres con valores de ferritina baja en el tercer trimestre de embarazo tenían niveles normales de TfR en el suero; sin embargo, prácticamente todas las mujeres con valores de TfR altos (>8.5 mg/l) también

tenían ferritinas bajas. Además, las concentraciones séricas de TfR no caían a lo largo de la gestación, de manera que en el tercer trimestre sus valores eran los mismos que los de mujeres no embarazadas. En otro estudio estaban elevados en los inicios del embarazo, cuando ocurre la máxima expansión de la masa eritrocitaria; lamentablemente en este estudio no se obtuvieron otros indicadores de estado nutricional en hierro (26).

Los TfR diferenciaron mejor a mujeres jamaicanas que recibieron suplementos de hierro de aquellas que no los recibieron (27). La concentración de TfR aumentó en promedio  $3.27 \pm 0.73$  mg/ml en el grupo no suplementado comparado con una leve declinación de  $0.3 \pm 0.5$  mg en las mujeres suplementadas.

A diferencia de la ferritina y otros indicadores de estado nutricional en hierro, los TfR no son afectados por las infecciones ni por la inflamación (28) por lo que deberían ser especialmente útiles en países y regiones donde la prevalencia de infecciones es elevada (29). La combinación de TfR, ferritina y hemoglobina posiblemente sea el mejor indicador de estado nutricional en hierro durante el embarazo, y quizás también en la infancia donde la razón de TfR a ferritina es la misma que en los adultos (31); esta razón se considera muy sensible al estado nutricional en hierro porque mientras que la ferritina evalúa la cantidad de hierro de depósitos, los TfR reflejan la necesidad de hierro tisular. (30).

## **CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN EL EMBARAZO**

La deficiencia de hierro o anemia en la madre puede tener efectos nocivos sobre la madre y su niño. La mayoría de los efectos adversos que se han comunicado requieren de mayor documentación y cuantificación, y son pobremente comprendidos. Esta es un área de prioridad para futuras investigaciones en razón de la muy alta prevalencia de anemia y de deficiencia de hierro en las embarazadas.

### **Aumento de peso de la madre en el embarazo**

El aumento de peso durante el embarazo se correlacionó positivamente con la hemoglobina materna en un reciente estudio bien controlado, sin intervención, en los EE.UU. (32). Sin embargo cualquier causalidad deberá ser confirmada mediante estudios de intervención con hierro suplementario porque habitualmente bajas ingestas de hierro se asocian con inadecuado consumo de energía y de otros nutrientes.

### **Mortalidad materna**

La mortalidad materna en el parto puede ser substancialmente mayor en embarazadas anémicas, sobre todo si la anemia es severa (hemoglobina  $< 4$  g/dl) (1,33-37). Esto debe ser confirmado por medio de estudios de intervención bien diseñados, prospectivos, porque la mayoría de la información disponible consiste en comunicaciones sobre asociaciones entre niveles de hemoglobina y ulterior mortalidad, en los cuales el escaso número de madres que murió tenía anemia. En estudios sin intervención ha habido escaso control de variables de confusión en el sentido que la mayor mortalidad podría ser causada por el mal estado nutricional o de salud de la madre, por mal cuidado médico, y por las características del medio ambiente de las mujeres con anemia. Sin embargo, en 1958 aún moderada anemia (hemoglobina  $< 8.9$  g/dl) se ha asociado con el doble de riesgo de muerte materna en Inglaterra (38, citada por Viteri en referencia 18).

Los mecanismos involucrados en la mayor mortalidad de las mujeres anémicas no son bien

comprendidos. La insuficiencia cardíaca durante el trabajo de parto ha sido identificada como causa en la anemia severa (3). Las madres anémicas toleran peor las pérdidas de sangre durante el parto, tienen menor resistencia a las infecciones y tienen peor cicatrización de las heridas (1). La importancia relativa de estos problemas requiere de estudios más sistemáticos para minimizar el riesgo de mortalidad para las innumerables mujeres que son anémicas en la gestación tardía.

### **Morbilidad materna**

Prácticamente no existe información sobre el impacto de la anemia materna o de la deficiencia de hierro sobre las tasas y severidad de infecciones durante el embarazo, aún cuando es sabido que la deficiencia de hierro puede perturbar la función inmunitaria. Embarazadas en la India, severamente anémicas, o con niveles bajos de transferrina mostraron bajos índices de estimulación linfocitaria (39). En otro grupo de embarazadas hindúes, la suplementación con hierro mejoró la estimulación de los linfocitos (40).

Estudios futuros deberían confirmar el impacto de suplementos de hierro durante el embarazo sobre la morbilidad materna.

### **Bajo peso de nacimiento y prematuridad**

Tan temprano como a las 9-11 semanas de gestación, momento pico de la producción de gonadotropina coriónica (GC), la hemoglobina materna se correlaciona negativamente con las concentraciones plasmáticas de GC y de lactógeno placentario (41). Las placentas de las mujeres anémicas son más pesadas como respuesta a la hipoxia (42). El árbol viloso placentario está reducido pero la membrana vellositaria es más delgada para mantener la capacidad de difusión (43).

Para las 18 semanas de gestación el volumen placentario está negativamente correlacionado con la hemoglobina y ferritina maternas (44). Queda por determinar si estos tempranos cambios hormonales afectan el peso y volumen placentarios.

El bajo peso de nacimiento se asocia tanto con niveles bajos como altos de hemoglobina o hematocrito en las madres (45), pero estos extremos podrían deberse a otros factores de riesgo que en realidad serían los causantes del bajo peso de nacimiento (p.ej. desnutrición materna grave con incapacidad para incrementar la masa eritrocítica o falta de la expansión del volumen sanguíneo por inadecuada síntesis de albúmina); ninguna de estas hipótesis ha sido verificada. Además, en razón de que los valores de hematocrito y de hemoglobina tienden a aumentar en el tercer trimestre del embarazo desde un nadir en el segundo, el bajo peso de nacimiento causado por el parto prematuro estará asociado con baja hemoglobina y hematocrito (14).

Suplementos de hierro administrados a mujeres embarazadas en un estudio finlandés bien controlado no tuvieron efecto sobre el peso de nacimiento (46); tampoco en un estudio inglés de suplementación con vitaminas y minerales que incluían hierro (47); ni en una población australiana de bajos ingresos (48). En contraste, en los pocos estudios que incluyeron un número importante de mujeres deficientes en hierro, la suplementación con hierro aumentó significativamente el peso de nacimiento (49-51).

Desde hace muchos años existe evidencia descriptiva de la asociación -que toma forma de U- entre hemoglobina o hematocrito de la madre y la menor duración de la gestación (52-54). En un reciente estudio en los EE.UU., en el cual se controlaron numerosos factores de confusión durante el análisis estadístico, la anemia se asoció con un riesgo relativo 2.7 veces mayor de parto prematuro (<37 semanas) y 3.1 veces de bajo peso de nacimiento en un grupo de embarazadas

de bajos ingresos, predominantemente de raza negra (32). Aunque esta evidencia respecto a los efectos nocivos de la deficiencia de hierro es bastante persuasiva, persisten interrogantes en relación a este estudio (55), incluyendo porqué la anemia sin deficiencia de hierro no resultó un factor de riesgo. Si los resultados fuesen confirmados, tendrían implicancias importantes para aquellas madres que deben recibir tratamiento con hierro. Claramente es necesario un estudio prospectivo de suplementación pero sería éticamente cuestionable incluir un grupo de mujeres anémicas a las que se les debería dar un placebo. En un estudio en el que a 2912 mujeres se les prescribieron 100 mg de hierro diarios rutinariamente o no rutinariamente (es decir, sólo si una mujer se volvía anémica en dos visitas consecutivas y hasta que la anemia fuese resuelta), la duración media de la gestación fue ligera pero significativamente acortada en 0.2 semanas en los niños varones (46).

Los mecanismos por los cuales la deficiencia de hierro o la anemia por deficiencia de hierro pueden inducir partos prematuros no han sido estudiados.

### **Salud de los hijos**

Información encuestal producida por el Proyecto Colaborativo Perinatal en los EE.UU. (44) y en Gales (56) muestra una curva en forma de U de anomalías fetales y muertes neonatales cuando se correlacionaron con las concentraciones de hemoglobina de las madres, aún en el embarazo temprano. Hasta qué punto esta asociación es debida a la anemia exclusivamente o a factores de confusión tales como mala salud materna y otros, es materia de discusión. Sin embargo, el menor peso de nacimiento debido a prematuridad implica mayor riesgo de morbilidad, mal crecimiento y temprana depleción de los depósitos de hierro en los primeros meses de la vida.

Tal como se discutirá más adelante, es también probable que los depósitos de hierro de niños nacidos de madres deplecionadas en hierro sean también menores, con el riesgo consecuente de alteraciones conductuales y otras minusvalías funcionales.

### **Conducta materna y de los hijos**

No existen publicaciones sobre las características conductuales de los hijos de madres anémicas. Sin embargo, en distintas partes del mundo la anemia por deficiencia de hierro en lactantes y niños preescolares se asocia con pobre desempeño en las tests de desarrollo (57), que mejora luego de la suplementación con hierro (58). El hierro participa en el cerebro en la síntesis de neurotransmisores que afectan la conducta humana (59). La deficiencia de hierro disminuye la actividad de la monoamino oxidasa plaquetaria y la actividad funcional de los receptores dopamínicos D2 (60). Se ha especulado, a partir de estudios en animales, que estas alteraciones en el sistema dopamina serían los mediadores de la relación entre anemia por deficiencia de hierro y los trastornos cognitivos de los niños que la padecen.

Un tema importante es si la deficiencia materna de hierro causa disminución en la disponibilidad de hierro para el niño, con potenciales efectos sobre la bioquímica y función cerebral. Al nacimiento, la cantidad de hierro no-heme en el cerebro es aproximadamente 10% del contenido en hierro del cerebro adulto, aumentando a 50% a lo largo de los primeros 10 años de vida (62). Durante el rápido crecimiento cerebral postnatal, el cerebro puede ser más sensible a alteraciones en la disponibilidad de hierro. En modelos animales, el desarrollo conductual se ve afectado por la deficiencia de hierro, con cambios en la actividad motora y en los ciclos de sueño (63).

La anemia por deficiencia de hierro es capaz de afectar el nivel materno de actividad, atención y motivación y estos efectos a su vez pueden afectar su modo de interacción de las madres con sus



hijos. Generalmente los niños desnutridos y los deficientes en hierro mantienen una más estrecha proximidad con sus madres que los niños bien nutridos (64). En el Nutrition Collaborative Research Support Program en Egipto, Kirksey et al. encontraron que, comparadas con aquellas madres que eran deficientes en hierro, las madres bien nutridas transcurrían el doble de tiempo en actividades relacionadas con el cuidado de sus hijos (65). Sin embargo, estas observaciones necesitan ser confirmadas por estudios de intervención.

## **BENEFICIOS DE LA SUPLEMENTACION CON HIERRO DURANTE EL EMBARAZO**

### **Beneficios durante el embarazo y después del parto**

No existen dudas que la suplementación con hierro durante el embarazo mejora el estado nutricional en hierro de las mujeres en los países industrializados y en aquellos en desarrollo (2,4,15,23,27,47,66-69). Comparado con controles no suplementados, en las mujeres que reciben hierro, en menos de tres meses, pueden detectarse aumentos en la hemoglobina, hematocrito, ferritina, volumen corpuscular medio, ferremia y saturación de transferrina; la habitual depleción de los depósitos maternos se reduce (2), o se evita (15) al evaluarlos por el mantenimiento de la ferritina sérica o del hierro de la médula ósea (19).

La suplementación con hierro durante el embarazo también mejora el estado nutricional en hierro de las madres después del parto. Por ejemplo, Milman et al. (23,70) suplementaron a mujeres danesas bien nutridas con hierro (66 mg/día como fumarato ferroso) a partir del cuarto mes de embarazo (N=57) mientras que el grupo control sólo recibió un placebo. A partir de la semana 27 de embarazo y hasta dos meses después del parto, la concentración de hemoglobina del grupo suplementado fue significativamente más alta. En el grupo placebo, al final de embarazo, 92% de las mujeres habían agotado sus depósitos, 65% tenía deficiencia de hierro latente y 18%, anemia; los valores en el grupo suplementados fueron 54%, 6% y 0%, respectivamente. Las ferritinas maternas fueron más altas entre el séptimo mes de embarazo y el segundo después del parto; las diferencias fueron máximas en el segundo mes después del parto en que la concentración de ferritina sérica de las madres suplementadas duplicó la de grupo placebo.

Un estudio en mujeres finlandesas también demostró que la suplementación incrementó la ferritina pero no la hemoglobina después del parto (2).

Evidencias más directas de que la suplementación materna aumenta los depósitos de hierro antes y después del parto, han sido producidas por Svanberg et al. (15), quienes midieron cambios en los depósitos medulares de hierro durante el embarazo. En el embarazo avanzado ninguna de las mujeres no suplementadas tenía depósitos suficientes. En contraste, 43% de las mujeres que recibieron un suplemento generoso de hierro (200 mg de hierro/día) a partir de la semana 16 de gestación, tenían depósitos adecuados en la médula ósea. A los dos meses después del parto, 90% de las mujeres no suplementadas tenían depósitos escasos en comparación con el 20% de las suplementadas.

Las diferencias en los depósitos de hierro como consecuencia de la suplementación con hierro durante el embarazo pueden persistir durante por lo menos seis meses después del parto, aunque existen relativamente pocos estudios sobre este tema. En un estudio en mujeres finlandesas, a los seis meses después del parto no se encontraron diferencias en la concentración de hemoglobina entre mujeres que habían sido suplementadas o no durante el embarazo (200 mg de hierro/día); sin embargo las concentraciones de ferritina sérica fueron substancialmente mayores (aproximadamente 100 vs 40 mg/l)(2). En una pequeña muestra de mujeres británicas, a los seis

meses de producido el parto, aquellas que habían recibido suplementos de hierro durante el embarazo (60 mg/día; n=21) tenían una concentración de ferritina de 25 mg/l, comparado con 15 mg/l en el grupo placebo (3).

El hecho que la suplementación con hierro durante el embarazo pueda mejorar los depósitos de hierro a los 6 meses después del parto puede ser muy importante en los países en desarrollo en los que el intervalo entre embarazos suele ser corto.

### **Beneficios para el estado nutricional de los niños**

Es creencia habitual que el feto es capaz de obtener y almacenar cantidades normales de hierro aún cuando su madre sea deficiente en hierro, debido en parte al aumento de los receptores placentarios de transferrina en las mujeres deficientes en hierro. Por ejemplo, una reciente conclusión de un comité de expertos de la National Academy of Sciences (EE.UU.) dice: "existe escasa o ninguna evidencia que la suplementación rutinaria con hierro sea de beneficio....a indicadores otros que la repleción de los depósitos de la madre (no del niño) (71, pág. 27).

Ciertamente, numerosos investigadores no han encontrado asociación entre el estado nutricional en hierro de la madre y del niño, pero la mayoría ha estudiado la relación entre el estado nutricional en hierro de la madre al final de embarazo e indicadores hematológicos en la sangre del cordón en mujeres que no estaban deficientes, o que habían recibido hierro en las postrimerías de la gestación. Por ejemplo, no se encontró asociación entre la concentración de hemoglobina o de ferritina maternas y en sangre de cordón en mujeres nigerianas suplementadas con hierro (47,72), o en mujeres francesas que fueron suplementadas si sus hemoglobinas caían por debajo de 110 g/l a los seis meses de gestación (73). Ríos et al. (74) tampoco encontraron diferencias en la sangre del cordón en hemoglobina y otros parámetros hematológicos entre niños estadounidenses nacidos de madres deficientes en hierro (n=6) comparados con niños hijos de madres con adecuado estado nutricional en hierro; el tamaño muestral de este estudio es obviamente muy pequeño. Okuyama et al. (75) no encontraron relación entre las concentraciones de hemoglobina, ferritina, o capacidad ligadora de hierro entre la sangre materna y la de cordón. En Hong Kong, los indicadores hematológicos y de estado nutricional en hierro de madres que no estaban anémicas a las 36 semanas de gestación, no fueron predictivos de la hemoglobina ni de ferritina en sangre de cordón (76). La suplementación con hierro de un grupo de embarazadas francesas no modificó indicadores de estado nutricional en hierro en la sangre de cordón, pero en este estudio la suplementación no se inició hasta el tercer trimestre de gestación (47,77).

En contraste, en ámbitos donde la anemia es más prevalente, varios parámetros de nutrición férrica en sangre de cordón se pueden asociar estrechamente con las concentraciones maternas de los mismos. En un grupo de embarazadas hindúes, 60% de las cuales tenía anemia, su concentración de hemoglobina al momento del parto resultó un fuerte predictor de la concentración de ferritina, pero no de hemoglobina, en la sangre de cordón (78). En Nigeria, hijos de madres con bajos depósitos de hierro al término (ferritina <20 mg/l) tenían ferritinas en cordón significativamente más bajas (88 mg/l) que los niños de madres con adecuadas reservas de hierro (150 mg/l) (72).

Estudios llevados a cabo en países industrializados han mostrado una mayor transferencia de hierro de la madre al feto como consecuencia de la suplementación con hierro. En un reciente estudio realizado en España en el que la totalidad de 157 madres recibieron un suplemento de hierro de 150 mg/día desde el segundo trimestre de embarazo, los autores concluyeron que "...no queda duda acerca de alguna influencia del estado nutricional en hierro de la madre sobre el feto"...(79). La concentración de ferritina en sangre de cordón fue significativamente menor (80 mg/l vs 123 mg/l) solamente en aquellos niños cuyas madres tenían ferritinas inferiores a 12 mg/l a las 32-35



semanas de gestación. La hemoglobina y hematocrito maternos se correlacionaron significativamente con el número de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito de la sangre de cordón y estos valores eran también significativamente menores cuando la hemoglobina descendía a menos de 110 g/l a las 32-35 semanas de gestación. La ferremia materna también se correlacionaba con la de sangre de cordón.

En el previamente comentado estudio de Milman y col. (23) en el cual a 63 madres danesas se les dio diariamente 66 mg de hierro a partir de la semana 16 de gestación, sus recién nacidos tuvieron ferritinas en sangre de cordón significativamente más elevadas que el grupo placebo de control (155 mg/l vs 118 mg/l;  $p < 0.02$ ). Ferritinas en sangre de cordón por debajo de 80 mg/l, indicativas de deficiencia de hierro, se detectaron en 5% de los niños hijos de las madres suplementadas, y en 26% de las madres del grupo placebo.

De Benaze et al. (66) administraron a 165 madres francesas placebo o 165 mg/ de hierro ferroso, comenzando 3 a 4.5 meses luego de la concepción hasta el parto. Las concentraciones de ferritina en sangre de cordón de los hijos de madres suplementadas duplicaron las de los niños del grupo placebo.

Diferencias en el cumplimiento de la suplementación por parte de las madres y el momento de la gestación en que es iniciada podrían explicar los desacuerdos existentes entre diferentes estudios. En general, los estudios mencionados sugieren que la suplementación a las madres, especialmente a aquellas bien nutridas, debería ser iniciada antes del cuarto mes de gestación para que tenga un impacto significativo sobre las reservas de hierro del niño al momento del nacimiento (23,66,70).

Otro problema es que las mediciones de hemoglobina, hematocrito o ferritina en sangre materna en el postparto temprano y en la sangre de cordón pueden ser indicadores relativamente poco sensibles del almacenamiento de hierro en-útero. Sisson and Lund no encontraron relación entre anemia materna (hemoglobina baja) al fin del tercer trimestre y la concentración de hemoglobina en el recién nacido a los 3-5 días de nacido, pero sí describieron claras diferencias entre la volemia, el volumen total de eritrocitos y la masa hemoglobínica circulante en niños de madres no anémicas ( $n=12$ ) y en niños de madres severamente anémicas ( $n=13$ ), que reflejaban la hemoglobina materna hacia los finales del embarazo (80).

Casi todos los estudios sobre la relación entre el estado nutricional en hierro de la madres y sus hijos han culminado con el parto. Sin embargo, una relación más fuerte puede ocurrir más tarde a lo largo del primer año; después de los 4-6 primeros meses de vida la destrucción postnatal de la hemoglobina fetal ha culminado, las mediciones de hemoglobina y de ferritina se hacen más estables, y la alimentación al pecho o el destete afectan los depósitos de hierro del niño (81). Los únicos tres estudios que se extendieron a lactantes mayores sugieren que el estado nutricional en hierro de las madres es un fuerte predictor del estado nutricional en hierro en la infancia tardía de los hijos. En 1933, cuando la lactancia materna prolongada era norma y no existían alimentos infantiles fortificados con hierro, Strauss comprobó que el recuento de eritrocitos de los recién nacidos no se relacionaba con anemia materna, pero al año de edad, aquellos niños nacidos de madres anémicas tenían la mitad de concentración de hemoglobina que aquellos nacidos de madres no anémicas (82).

Uno de dos estudios más recientes fue realizado en Francia en el cual 165 madres recibieron placebo o 65 mg/día de hierro ferroso desde el 3-4.5 mes de gestación hasta el momento del parto (66). Como se mencionara anteriormente, la sangre de cordón del grupo fortificado contenía prácticamente el doble de concentración de ferritina que el grupo no fortificado. También es llamativo que los valores de ferritina fueron 238 mg/l vs 111 mg/l en los niños a los dos meses de

edad. Lamentablemente no se hicieron más mediciones posteriores.

El segundo estudio fue el Valencia Infant Anemia Cohort Study, diseñado para estudiar la relación entre deficiencia de hierro durante el embarazo y el desarrollo anemia en 156 lactantes (83). Se definió como “exposición” al haber nacido de una madre con anemia por deficiencia de hierro al momento del parto ( $n=63$ ) (hemoglobina  $<110$  g/l y ferritina  $<12$  mg/ml) y como “casos” ( $n=14$ ) a los lactantes que desarrollaron anemia o deficiencia de hierro (hemoglobina  $<110$  g/l y ferritina  $<12$  mg/ml) en el primer año de vida. Los niños de las madres anémicas tenían mayor posibilidad de tornarse anémicos a los 12 meses de edad (riesgo relativo 6.7), aún después de controlar factores de confusión como nivel socioeconómico, patrón alimentario y morbilidad infecciosa. Estos hallazgos necesitan confirmación con un estudio de intervención.

En razón de que se considera que la leche humana provee adecuada cantidad de hierro hasta que el lactante tiene seis meses de edad, ha habido escasa preocupación acerca de la nutrición férrica de niños pequeños ( $<6$  meses de edad) amamantados predominante o exclusivamente en los países en desarrollo. Las revisiones sobre prevalencia de deficiencia de hierro en los países en desarrollo revelan que existe escasa información acerca de este grupo de niños (84). Algunos estudios revelan una sorprendentemente alta prevalencia de anemia en niños menores de seis meses (85,86). Estos niños, o nacen con depósitos insuficientes o la temprana deficiencia de hierro es causada por mayor morbilidad, aunque el riesgo de infecciones es menor en los niños amamantados menores de seis meses de edad. Dada la justificada promoción de la lactancia -por muchos y válidos motivos- en niños en medios desfavorables, es importante estudiar el momento de aparición de la anemia en la infancia temprana así como determinar si está relacionada con la deficiencia materna de hierro.

### **Recomendaciones para la suplementación con hierro durante el embarazo**

Las recomendaciones hechas en 1990 por el Comité de Estado Nutricional durante el Embarazo y la Lactancia del Instituto de Medicina de los EE.UU. eran proveer 30 mg de hierro diarios (14). La recomendación era suplementar a todas las embarazadas, independientemente de su estado nutricional en hierro en razón de los beneficios potenciales para la salud de la madre y del feto, y de las dificultades y costo del diagnóstico de estado nutricional en el mineral durante el embarazo. El fundamento de la dosis de 30 mg es que la eficiencia de la absorción disminuye con dosis mayores; 30 mg diarios deberían proveer los 6 mg adicionales de hierro absorbido. Dosis mayores pueden tener además efectos colaterales indeseable como diarrea, constipación, acidez gástrica, pirosis y malestar epigástrico; además tan poco como 38-65 mg/día de hierro pueden reducir la absorción de zinc durante el embarazo (87). El Instituto de Medicina recomendó además que los suplementos deberían ser indicados en el segundo y tercer trimestre, cuando aumenta la eficiencia de la absorción y cuando hay menor riesgo de molestias propias del embarazo como náuseas y vómitos que pudieran ser atribuidos a los suplementos de hierro. Sin embargo, una reciente revisión del tema, realizada por el Banco Mundial, halló que el irregular cumplimiento de la ingestión de los suplementos de hierro no siempre es debida a los efectos colaterales indeseables del mineral(89).

Un comité posterior del Instituto de Medician sobre anemia por deficiencia de hierro también produjo recomendaciones para la prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas (71). Estas recomendaciones son más complejas pues incluyen recomendaciones para la evaluación del estado nutricional en hierro antes del embarazo y en cada trimestre de embarazo mediante determinaciones de hemoglobina y ferritina. En estas normas, el tratamiento con hierro es recomendado únicamente si hay evidencias de anemia o de deficiencia de hierro. La dosis de hierro a administrar en estos casos (30, 60-120 mg/día) dependerá de la

magnitud de la deficiencia. Estas recomendaciones podrían ser apropiadas para ámbitos en los que las mujeres rutinariamente consultan a sus obstetras a lo largo del embarazo, pero son probablemente poco efectivas donde los recursos para las determinaciones de ferritina son inexistentes, y cuando el control obstétrico durante la gestación es esporádico o nulo.

El ACC/SCN de las Naciones Unidas recomienda la suplementación diaria con 60 mg de sulfato ferroso y 250 mg de ácido fólico en regiones con baja prevalencia de anemia por deficiencia de hierro (20% de las embarazadas con hemoglobinas  $< 110$  g/l en la segunda mitad de la gestación). Cuando la prevalencia es mayor, la recomendación es de 120 mg/día de hierro elemental y 500 mg/día de ácido fólico.

La posibilidad de que la suplementación de hierro semanal sea tan efectiva como la suplementación diaria ha despertado gran interés por sus implicancias en salud pública (91). Esta alternativa está siendo estudiada en mujeres embarazadas y de comprobarse su efectividad y seguridad podrían cambiarse las recomendaciones vigentes.

## CONCLUSIONES

La deficiencia de hierro probablemente afecta a la mayoría de las mujeres embarazadas, aún en los países desarrollados. En la mayoría de estas mujeres su estado nutricional en hierro mejora en los meses subsiguientes al parto. Sin suplementos de hierro, las mujeres que afrontan un embarazo con depósitos agotados, y /o aquellas que dependen de dietas que son bajas en hierro biodisponible, tienen posibilidad de deplecionarse progresivamente con el nacimiento de cada hijo y subsistir en un estado de anemia y deficiencia de hierro crónica. Existen mínimas dudas sobre que mujeres en la situación anterior deben recibir suplementación con hierro durante el embarazo.

El grado en que la deficiencia de hierro de la embarazada puede afectar su propia salud y la del hijo es todavía incierto. En esta revisión hemos comentado estudios sugerentes de que la anemia y/o la deficiencia de hierro materna están asociadas con partos prematuros, mortalidad materna más alta, posiblemente menor aumento de peso durante la gestación, mal estado inmune de las madres y menor peso de nacimiento. Sin embargo, estas potenciales consecuencias no han sido evaluadas de una manera sistemática en estudios prospectivos al azar con un número adecuado de madres y controlando todos los posibles factores de confusión. Por lo tanto no existe información suficiente para evaluar el impacto global de la anemia y de la deficiencia de hierro durante el embarazo.

Este estado de incertidumbre ha llevado a controversias entre agencias preocupadas por el problema de la deficiencia de hierro en la infancia. Una reciente declaración de la Academia Nacional de Ciencias de los EE.UU. concluye que..."el hecho que la suplementación con hierro durante el embarazo haya sido rutinaria en los EE.UU. desde hace décadas no constituye evidencia suficiente de que sea en general ventajosa; el fundamento para esta práctica proviene de la extrapolación de conclusiones de una base de estudios incompletos" ... (71, pág. 27).

En 1993 la Preventive Services Task Force (USPSTF) de los EE.UU. concluyó que la información disponible era insuficiente para recomendar, o desalentar, la suplementación rutinaria de las embarazadas. La posición de este cuerpo se resume así..."Aunque la información proveniente de observaciones sugiere que las mujeres embarazadas con anemia (hemoglobina  $< 100$  g/l) tienen mayor riesgo de partos prematuros, bajo peso de nacimiento y otras consecuencias adversas, no resulta claro de las evidencias disponibles si estas consecuencias son debidas a la anemia y si pueden ser prevenidas mediante la suplementación con hierro. Tampoco resulta claro si la suplementación durante el embarazo puede reducir la deficiencia de hierro en los niños, la cual se

ha asociado con retrasos en el desarrollo psicomotor. Aunque la suplementación con hierro puede mejorar indicadores hematológicos en las madres, estudios clínicos controlados no han logrado demostrar que la suplementación con hierro, o la mejoría de los índices hematológicos maternos mejoren la condición clínica de las madres o de sus recién nacidos..." (92)

Otros cuerpos normativos también consideran que la suplementación con hierro es innecesaria en las embarazadas no anémicas. Esta es una posición muy difundida en Inglaterra y en otros países europeos (21,93). Por ejemplo, Barrett et al. (21) en Inglaterra recientemente han sugerido que..."los suplementos profilácticos de hierro tomados durante una gestación normal nunca han demostrado promover beneficio clínico alguno; por el contrario, existe una creciente evidencia de que pudieran resultar nocivos" (21).

Otra importante área en la cual nuestra información es rudimentaria es si el estado nutricional en hierro de la madre puede afectar algunas funciones en los recién nacidos. La USPSTF encontró que..."Estudios futuros deberán encarar las alteraciones clínicas que son relevantes para la salud de la madre, del feto y del recién nacido. No existen al presente estudios que hayan explorado adecuadamente la suplementación materna con hierro y sus efectos a largo plazo sobre los niños (p.ej, crecimiento, desarrollo cognitivo, comportamiento escolar); este tipo de estudios deberían ser prioridad (92).

En razón de la tan alta prevalencia de deficiencia de hierro durante el embarazo y las circunstanciales evidencias de sus efectos nocivos sobre la salud de la madre y de los niños, investigaciones sobre estos temas son urgentemente necesarias. Millones de mujeres están anémicas y deficientes en hierro durante sus embarazos, aun en los países industrializados, a pesar de los esfuerzos de las autoridades sanitarias para mejorar la situación, incluyendo la disponibilidad universal de suplementos de hierro (1,14,90).

Es posible que los esfuerzos para mejorar esta situación, así como el cumplimiento de las madres, pudieran hacerse más efectivos si los efectos adversos de la deficiencia de hierro en el embarazo estuvieran mejor documentados. Por un lado, si los efectos adversos fuesen mínimos, a nivel global sería más apropiado focalizar los esfuerzos en las madres que padecen anemias graves; o bien quizás se llegue a concluir que el embarazo es una situación transitoria de anemia y depleción de hierro que no requiere de intervenciones en todas las mujeres.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information. Second Edition. World Health Organization, Geneva, 1992.
2. Puolakka J, Janne O, Pakarinen A, Vihko R. Serum ferritin as a measure of stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 95:43-51, 1980.
3. Taylor D, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 89:1010-1017, 1982.
4. Dawson EB, McGanity WJ. Protection of maternal iron stores in pregnancy. *J. Reprod. Med.* 32:478-487, 1987.
5. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 54:1077-1081, 1991.
6. Barton DPJ, Joy M-T, Lappin TRT, Afrasiabi M, Morel JG, O'Riordan J, Murphy JF, O'Herlihy C. Maternal erythropoietin

- in singleton pregnancies: A randomized trial on the effect of oral hematinic supplementation. *Am J Obstet Gynecol* 170:896-901, 1994.
7. Morgan EH. Plasma-iron and hemoglobin levels in pregnancy. The effect of oral iron. *Lancet* 1:9-12, 1961.
  8. Harris ED. New insights into placental iron transport. *Nutr. Rev.* 50:329-331, 1992.
  9. Starreveld JS, Kroos MJ, van Suijlen JD, Verrijt CE, van Eijk HG, van Dijk JP. Ferritin in cultured human cytotrophoblasts; synthesis and subunit distribution. *Placenta* 16:383-395, 1995.
  10. Petry CD, Wobken JD, McKay H, Eaton MA, Seybold VS, Johnson DE, Georgieff MK. Placental transferrin receptor in diabetic pregnancies with increased fetal iron demand. *Am J Physiol* 267:E507-514, 1994.
  11. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). *Iron Deficiency in Women*. ILSI, Washington DC, 1981.
  12. Kaufer M, Casanueva E. Relation of prepregnancy serum ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 44:709-715, 1990.
  13. Hallberg L. Iron balance in pregnancy. In: *Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation*. H. Berger, ed. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol. 16, New York: Raven Press.
  14. Institute of Medicine. *Nutrition During Pregnancy*. National Academy Press, Washington DC, 1990.
  15. Svanberg B, Arvidsson B, Norrby A, Rybo G, Solvell L. 1976. Absorption of supplemental iron during pregnancy — A longitudinal study with repeated bone-marrow studies and absorption measurements. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 48:87-108.
  16. Rybo G. Diagnosis of iron deficiency. *Scand. J. Haematol. (Suppl. 43)*:5-8, 1985.
  17. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusse ME. Estimates of iron sufficiency in the U.S. population. *Blood* 68:726-731, 1986.
  18. Viteri FE. The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy. In: *Nutrient Regulation During Pregnancy, Lactation and Infant Growth*. LH Allen, JC King, B Lonnerdal, eds. *Adv Exp Biol Med* 352:127-139, 1994.
  19. Hahn PF, Carothers EL, Darby WJ et al. Iron metabolism in human pregnancy as studies with the radioactive isotope, Fe<sup>59</sup>. *Am. J. Obstet. Gynec.* 61:477-486, 1951.
  20. Whittaker PG, Lind T, Williams JG. Iron absorption during normal human pregnancy: a study using stable isotopes. *Br. J. Nutr.* 65:45-63, 1991.
  21. Barrett JFR, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* 309:79-82, 1994.
  22. Dyer NC, Brill AB. Use of the stable tracers <sup>58</sup>Fe and <sup>50</sup>Cr for the study of iron utilization in pregnant women. *Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences*. IAEA, Vienna, 1992, pp. 469-477.
  23. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. 1991. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Danish Med. Bull.* 38(6): 471-476.
  24. Centers for Disease Control and Prevention. 1989. Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 38:400-404.
  25. World Health Organization. *Nutritional Anaemias*. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series No. 405. World Health Organization, Geneva.
  26. Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T et al. 1988. Immunoreactive transferrin receptor in sera of pregnant women. *Placenta* 9:523-527.
  27. Simmons WK, Cook JD, Bingham KC, Thomas M, Jackson J, Jackson M, Ahluwalia N, Kahn SG, Patterson AW. 1993.

- Evaluation of a gastric delivery system for iron supplementation in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 58:622-626.
28. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes, RD and Cook JD. 1992. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 119:385-390.
  29. Kuvibidila S, Yu LC, Ode DL, Warriar RP, Mbele V. Assessment of iron status of Zairean women of childbearing age by serum transferrin receptor. *Am. J. Clin. Nutr.* 60:603-609, 1994.
  30. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. The physiological significance of circulating transferrin receptors. In: *Nutrient Regulation During Pregnancy, Lactation and Infant Growth*. LH Allen, JC King, B Lonnerdal, eds. *Adv Exp Biol Med* 352:127-139, 1994.
  31. Walter T. Age-related changes in serum transferrin receptor values. In: *Abstracts XV International Congress of Nutrition, Adelaide, 1993*, p. 721.
  32. 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.* 55:985-988, 1992.
  33. Llewellyn-Jones D. Severe anaemia in pregnancy (as seen in Kuala-Lumpur, Malaysia). *Australian-New Zealand J. Obstet. Gynaecol.* 5:191-xxxx1965.
  34. Harrison KA. Tropical obstetrics and gynecology. 2. Maternal mortality. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 83:449-453, 1989.
  35. Mola G, Aitken I. Maternal mortality in Papua New Guinea, 1976-1983. *Papua New Guinea Medical Journal*, 27:65-71, 1984.
  36. Alauddin M. Maternal mortality in Bangladesh: the Tangail district. *Studies in Family Planning* 17:13-21, 1986.
  37. Hughes A. Anemia in Pregnancy. *Maternal Health and Safe Motherhood Programme, World Health Organization, Geneva, 1991*.
  38. Butler NR, Bonham DG. Perinatal Mortality. First Report of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. E & S Livingstone, Edinburgh, Scotland. 1963.
  39. Kandoi A, Bhatia BD, Pandey S. et al. Cellular immunity status in anaemia in pregnancy. *Indian J. Med. Res.* 94:11-14, 1981.
  40. Prema K, Ramalakshmi BA, Madhavapeddi R, Babu S. Effect of intramuscular iron therapy in anaemic pregnant women. *Indian J. Med. Res.* 75:534-540, 1982.
  41. Wheeler T, Sollero C, Alderman S, Landen J, Anthony F, Osmond C. Relation between maternal haemoglobin and placental hormone concentrations in early pregnancy. *Lancet* 343:511-513, 1994.
  42. Godfrey KM, Redman CWG, Barker DJP, Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ration of fetal weight to placental weight, *Br. J. Obstet. Gynaec.* 98:886-891, 1991.
  43. Reshetnikova OS, Burton GJ, Teleshova OV. Placental histomorphometry and morphometric diffusing capacity of the villous membrane in pregnancies complicated by maternal iron-deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol* 173:724-727,1995.
  44. Howe D, Wheeler T, Osmond C. The influence of maternal haemoglobin and ferritin on mid-pregnancy fetal volume. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102:213-219, 1995.
  45. Garn SM, Ridella SA, Tetzold AS, Falkner F. Maternal hematological levels and pregnancy outcomes. *Semin. Perinatol.* 5:155-162, 1981.
  46. Hemminki E, Rimpela U. Iron supplementation, maternal packed cell volume, and fetal growth. *Arch. Dis. Childh.* 66:422-425, 1991.
  47. Doyle W, Crawford MA, Wynn AHA, Wynn SW. The association between maternal diet and birth dimensions. *J. Nutr.*

Medicine 1:9-17, 1990.

48. Fleming AF, Martin JD, Hahnel R, Westlake AJ. Effects of iron and folic acid antenatal supplements on maternal haematology and fetal wellbeing. *Med. J. Aust.* 2:429-436, 1974.
49. Agarwal KN, Agarwal DK, Mishra KP. Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal hemoglobin, serum ferritin and birth weight. *Indian J. Med. Res.* 94:277-280, 1991.
50. Chawla PK. Nutrient supplements during pregnancy improve the nutritional status of neonates. *Abstr. XV International Congress of Nutrition, Adelaide, 1993*, p. 225 (abstract).
51. Hemminki E, Starfield B. Routine administration of iron and vitamins during pregnancy: review of controlled clinical trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 85:404-410, 1978.
52. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP, et al. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol.* 77:190-194, 1991.
53. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:59-63, 1991.
54. Knottnerus JA, Delgado LR, Knipschild PG, Essed GGM, Smits F. Haematologic parameters and pregnancy outcome. *J. Clin. Epidemiol.* 43:461-466, 1990.
55. Allen LH. Iron-deficiency anemia increases risk of preterm delivery. *Nutr. Rev.* 51:49-52, 1993.
56. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RJ, Coles EC, Pearson JF. Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1:992-995, 1986.
57. Lozoff B. Has iron deficiency been shown to cause altered behavior in infants? In J Dobbing, ed. *Brain, Behaviour, and Iron in the Infant Diet*. London: Springer-Verlag, pp. 107-131, 1990.
58. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 341:1-4, 1993.
59. Leibel R, Greenfield D B, Pollitt E. Iron deficiency: behavior and brain biochemistry. In: M Winick, ed. *Nutrition, Pre- and Postnatal Development* 1:383-439, 1979.
60. Youdim MBH. Neuropharmacological and neurobiochemical aspects of iron deficiency. In: J Dobbing, ed. *Brain, behaviour, and iron in the infant diet*. London: Springer-Verlag, pp. 83-106, 1990.
61. Yehuda S, Youdim MBH. Brain iron: a lesson from animal models. *Am. J. Clin. Nutr.* 50:618-629, 1989.
62. Hill JM. The distribution of iron in the brain. In: Youdim MBH, ed. *Brain iron: neurochemical and behavioural aspects*. Taylor & Francis, London, pp. 1-24, 1988.
63. Yehuda S. Neurochemical basis of behavioural effects of brain iron deficiency in animals. In: J Dobbing, ed. *Brain, behaviour, and iron in the infant diet*. London: Springer-Verlag, pp. 63-81, 1990.
64. Lozoff B, Wolf AW, Urrutia JJ et al. Abnormal behavior and low developmental test scores in iron-deficient anemic infants. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 6:69-75, 1985.
65. Kirksey A, Wang HC, Srinath U et al. Relation of maternal iron nutriture to pregnancy outcome and infant care-giving activities in an Egyptian village. In: *Abstracts XV International Congress of Nutrition, Adelaide*, p. 394, 1993.
66. De Benaze C, Galan P, Wainer R, Hercberg S. Prevention de l'anemie ferroprive au cours de la grossesse par un supplementation martiale precoce: un essai controle. *Rev. Epidemiol. Sante Publ.* 27:109-119, 1989.
67. Taylor DJ, Lind T. Red cell mass during and after normal pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 86:364-370, 1979.
68. Fleming AF, Ghatoura GBS, Harrison KA, Briggs ND, Dunn DT. The prevention of anemia in pregnancy in



- primigravidae in the guinea savanna of Nigeria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 80:211-233, 1986.
69. Thanangkul O, Amatayakul K, Kulapongs P, Winijakul P, Underwood BA. Iron and folate supplementation during pregnancy: maternal and fetal consequences. In: *Nutrient Regulation During Pregnancy, Lactation and Infant Growth*. LH Allen, JC King, B Lonnerdal, eds. *Adv Exp Biol Med* 352:151-156, 1994.
  70. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:200-204, 1994.
  71. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Iron Deficiency Anemia: Guidelines for Prevention, Detection and Management Among U.S. Children and Women of Childbearing Age*. National Academy Press, Washington D.C. 1993.
  72. Ajayi OA. Iron stores in pregnant Nigerians and their infants at term. *Eur J Clin Nutr* 42:23-28, 1988.
  73. Zittoun J, Blot I, Hill C et al. Iron supplements versus placebo during pregnancy: Its effects on iron and folate status on mothers and newborn. *Ann. Nutr. Metab.* 27:320-327, 1983.
  74. Rios E, Lipschitz DA, Cook JD et al. Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plasma ferritin. *Pediatrics* 55:694-699, 1975.
  75. Okuyama T, Tawada T, Furuya H, Villee CA. The role of transferrin and ferritin in the fetal-maternal-placental unit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152:344-350, 1985.
  76. Lao TT, Loong EPL, Chin RKH, Lam CWK, Lam YM. Relationship between newborn and maternal iron status and haematological indices. *Biol. Neonate* 60:303-307, 1991.
  77. Blot I, Tchernia G, Chenayer M et al. La carence martiale chez la femme enceinte. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 9:489-495, 1980.
  78. Agrawal RMD, Tripathi AM, Agrawal KN. Cord blood haemoglobin, iron and ferritin status in maternal anaemia. *Acta Paediatr. Scand.* 72:545-548, 1983.
  79. Gaspar MJ, Ortega RM, Moreiras O. Relationship between iron status in pregnant women and their babies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 72:534-537, 1993.
  80. Sisson TR, Lund CJ. The influence of maternal iron deficiency in the newborn. *Am. J. Clin. Nutr.* 6:376-385, 1958.
  81. Siimes MA. Hematopoiesis and storage iron in infants. In: *Iron Metabolism in Infants*. B Lonnerdal, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 33-62, 1990.
  82. Strauss MB. Anemia of infancy from maternal iron deficiency in pregnancy. *J. Clin. Invest.* 12:345-353, 1933.
  83. Colomer J et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediat Perinatal Epidemiol* 4:196-204, 1990.
  84. Florentino RF, Guirriec RM. Prevalence of nutritional anemia in infancy and childhood with emphasis on developing countries. In: *Iron Nutrition in Infancy and Childhood*. A Stekel, ed. Nestlé, Vevey/Raven Press, New York, pp. 61-74, 1984.
  85. Rios E, Olivare M, Amar M, Chadud P, Pizarro F, Stekel A. Evaluation of iron status and prevalence of iron deficiency in infants in Chile. In: *Nutrition Intervention Strategies in National Development*. BA Underwood, ed. Academic Press, New York, 1983.
  86. Dirren H, Logman MHGM, Freire W, Barclay D. Estimates of the prevalence of anemia in Ecuador. *Proc. XV International Congress of Nutrition, Adelaide*, p. 720, 1993.
  87. Hambidge KM, Krebs NF, Sibley L, English J. Acute effects of iron therapy on zinc status during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 4:593-596, 1987.
  88. Thomsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh-Andersen N. Low dose iron supplementation does not cover the



need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72:93-98, 1993.

89. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 39:381-390, 1994.
90. ACC/SCN. Controlling Iron Deficiency. Nutrition Policy Discussion Paper No. 9. WHO, Geneva, 1991.
91. Schultink JW, Gross R, Gliwizki M, Karyadi D, Matulessi P. Effect of daily versus biweekly iron supplementation in Indonesian school children with low iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 61:111-115, 1995.
92. U.S. Preventive Services Task Force. Routine Iron Supplementation During Pregnancy. USPSTS, Washington DC, 1993.
93. Hibbard BM. Controversies in therapeutics. Iron and folate supplements in pregnancy: Supplementation is valuable only in selected patients. *Brit. Med. J.* 297:1324-1326, 1988.

# Resumen y conclusiones de las discusiones de la mesa redonda sobre evaluación del estado de nutrición en hierro.

Fernando Viteri

---

Este resumen pretende “destilar” las conclusiones y los puntos más sobresalientes de discusión respecto a detalles prácticos del uso e interpretación de diferentes pruebas para el diagnóstico individual y colectivo del estado nutricional en hierro. Todos los participantes en el Simposio contribuyeron con un afán de sana discusión a las deliberaciones que surgieron en la Mesa así como luego de las respectivas presentaciones.

En lo que sigue he deseado destacar los puntos sobresalientes de dichas discusiones:

## **1. Uso de uno o varios indicadores para definir el exceso y la deficiencia de hierro, y la anemia ferropénica.**

El estado nutricional de hierro puede variar desde el exceso -con o sin manifestaciones clínicas de hemocromatosis- hasta la deficiencia severa y prolongada que se manifiesta por un estado de anemia ferropénica. Dentro de este amplio espectro y pasando de la normalidad hacia el exceso de hierro, se considera como una primera etapa el incremento en las reservas de hierro como ferritina y hemosiderina por sobre los límites normales para la edad y el sexo.

Esta situación se acompaña de un progresivo aumento del hierro circulante, pero sin otras alteraciones clínicas o bioquímicas. En una segunda etapa de aumento franco del contenido en hierro de diversos órganos, aparecen cambios histológicos hepáticos detectables por biopsia y el hierro circulante y los niveles de ferritina sérica están francamente elevados. En algunas ocasiones se ha detectado “hierro libre” y diversos productos de daño celular consecutivo a la acción de radicales libres. Principian a aparecer los síntomas característicos de la hemocromatosis.

Puede existir un estado de exceso de hierro en el cual los niveles de ferritina sérica se encuentran elevados pero sólo en forma temporal. Esto se ha visto en el caso de suplementación o terapéutica con hierro. Esta situación aún no está bien definida y no se sabe si son efectos secundarios gastrointestinales y sistémicos que se observan con la ingesta diaria de dosis elevadas de hierro farmacológico.

El exceso de hierro constituye un riesgo en presencia de condiciones patológicas que pueden ocasionar la salida del hierro de la ferritina, generalmente por acción de radicales libres. Tal es el caso de procesos infecciosos e isquémicos como el síndrome de reperfusión. Crónicamente este exceso de hierro se ha asociado con procesos cancerosos e isquémicos en la enfermedad

coronaria.

Pasando del exceso a la deficiencia de hierro, existen igualmente varias etapas que van desde la reducción de las reservas normales, a su agotamiento, luego a la reducción del hierro circulante y aumento de la transferrina sérica, para pasar a la deficiencia a nivel celular, llegando hasta la anemia ferropénica.

Las primeras etapas de pauperación y agotamiento de las reservas de hierro no parecen tener ninguna consecuencia funcional. Estas aparecen cuando las células principian a sufrir el deficiente aporte de este mineral. El déficit de hierro afecta a todas las células del organismo dando origen a los defectos funcionales, que incluyen el inicio de las alteraciones en la producción de hemoglobina y los cambios en los glóbulos rojos característicos de la anemia ferropénica. El período que transcurre desde que el eritrón comienza a recibir insuficiente hierro y que el descenso en los niveles de hemoglobina llega a niveles considerados debajo de los límites normales, es bastante largo. De ahí que exista una buena proporción de casos con deficiencia de hierro sin anemia. Esto es fácil de explicar porque cerca del 94 % del hierro corporal se encuentra en forma de hemoglobina con un recambio promedio de 120 días y que el 95 % del hierro liberado en este proceso es reutilizado. Esto explica también que la magnitud de las alteraciones funcionales, con los métodos actualmente a nuestro alcance, se perciben en muchos casos en proporción directa a la severidad de la anemia. A mayor severidad, mayor cronicidad del proceso y mayor severidad del déficit global de hierro a nivel celular.

El Cuadro siguiente presenta puntos de corte que propone quien resume las discusiones que tuvieron lugar en la Mesa Redonda sobre la base de dichas discusiones y de datos de la literatura. Los puntos de corte son tentativos ya que como se verá más adelante, varios aun se debaten. El Cuadro presenta 2 puntos de corte para distintas edades y sexo, y para el caso de la mujer embarazada: uno bajo (o alto para el caso de la protoporfirina libre eritrocitaria), indicativo del límite que conlleva alta probabilidad de agotamiento de las reservas de hierro (en el caso de la ferritina sérica) y franca deficiencia de hierro en la condición del metabolismo de este mineral señalada por cada indicador; y otro alto que conlleva alta probabilidad de indicar exceso de hierro. En algunos casos los valores propuestos para puntos de corte altos son interpolaciones entre valores mejor definidos para grupos de edad y sexo.

### INDICADORES DEL ESTADO NUTRICIONAL DE HIERRO PUNTO DE CORTE PROPUESTOS

CONDICION	INDICADOR	PUNTOS DE CORTE	
		Bajo	Alto
<b>1) Reservas de hierro</b>			
	Ferritina Sérica (ug/l)		
Niño 6-12 meses		10-12 <sup>(1)</sup>	—
Niño 13-36 meses		12	—
Niño 3-<6 años		12	50
Niño 6-<12 años		12-15	70
Niña 12>16 años		15	100 <sup>(2)</sup>
Niña 16>50 años		15	150 <sup>(2)</sup>
Niña 50 + años		15	180 <sup>(2)</sup>
Mujer embarazada		10-12	—

Hombre 12>16 años	15	160 <sup>(2)</sup>
Hombre 16-60 años	15	200 <sup>(2)</sup>
Hombre 60+ años	15	200 <sup>(2)</sup>

## 2) Transporte de hierro en el plasma

	Transferrina Sérica (mg/l)		
Todas edades y sexo <sup>(3)</sup>		3.90	3.00
	Hierro Sérico (mg/l)		
Todas edades y sexo		0.60	1.50
	Saturación de transferrina (%)		
Todas edades y sexo <sup>(3)</sup>		16.0	45.0

## 3) Daño metabólico (eritropoiesis ferropénica)

	Protoporfirina libre eritrocitaria (ug/l glóbulos rojos)		
Niños <5 años		70.0	—
Todos >5 años		80.0	—
	ug/l de hemoglobina		
Niños <5 años		2.6	—
Todos >5 años		3.0	—
	Receptores solubles de transferrina mg/l		
Todas edades y sexos		8.5	—

## 4) Condición hematológica

	Concentración de hemoglobina g/l		
Niños 6 meses <5 años		110	—
Niños 5 años <11 años		115	—
Niños 12 años <14 años		118	—
Mujer no embarazada		120	—
Hombre adulto		130	—
Mujer embarazada			
En el 1er trimestre		110	—
En el 2o trimestre		105	—
En el 3er trimestre		110	—
	Volumen corpuscular medio (fl)		
Todas edades y sexo <sup>(4)</sup>		<80	
Mujer embarazada		<83	

(1) Se presentan dos valores cuando existe desacuerdo sobre el punto de corte. En presencia de procesos inflamatorios,

el punto de corte bajo aumenta a 30 y hasta 50 ug/l.

- (2) Estos valores son aún más altos en caso de aumento franco del hierro en diversos órganos. En especial, la saturación de transferrina sérica  $>200\text{ug/l}$ , en forma repetida, conduce al diagnóstico de esta condición mientras no se pruebe lo contrario.
- (3) En el embarazo, el punto de corte para transferrina sérica puede ser tan alto como  $9.8\text{ mg/l}$  y por lo tanto no es práctico. Para la saturación de transferrina el punto de corte se considera como  $<15\%$ .
- (4) En niños menores de 2 años, el punto de corte se considera  $<78\text{ fl}$ .

Antes de entrar en detalle sobre el valor de uno o más indicadores es necesario tomar en cuenta la variabilidad de cada indicador. Esta variabilidad incluye el error metodológico y la variabilidad biológica individual, la cual se observa en forma cíclica dentro de un período de 24 horas y a lo largo de diversos días. El valor y las limitaciones de cada indicador se plantean más adelante.

#### **a) Diagnóstico individual:**

Existe unanimidad en que para el diagnóstico individual del estado nutricional de hierro se necesita más de una determinación bioquímica ya que se persigue la mayor especificidad.

Para el **diagnóstico del exceso de hierro** se necesita de un nivel de ferritina sérica por arriba del punto de corte, en ausencia de un proceso inflamatorio agudo o crónico. En teoría, la elevación de hierro de la ferritina sérica (holoferritina) puede ser útil en estos casos. La elevación de la saturación de la transferrina hace el diagnóstico altamente probable. Dada la variabilidad de ambas determinaciones, es necesario repetir las. La confirmación definitiva proviene, por ahora, de la medición del hierro en una biopsia hepática y evaluando el hierro en médula ósea. Se puede evaluar, además, mediante la medición de las modificaciones de un campo magnético de acuerdo al contenido de hierro hepático. Estudio genético, historia clínica y exámenes clínicos y complementarios completan el diagnóstico.

Para el **diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro**, la presencia de anemia franca además de valores bajos de ferritina prácticamente asegura que se trata de anemia ferropénica. Valores elevados de receptores solubles de transferrina, en ausencia de otras condiciones que provoquen aumento en la eritropoyesis aseguran que existe deficiencia de hierro. Este indicador es particularmente útil para diagnosticar la anemia ferropriva en presencia de procesos infecciosos o inflamatorios que producen elevaciones de los niveles de ferritina. En teoría, niveles bajos del hierro de la ferritina sérica (holoferritina) puede ser útil en estos casos.

A estos indicadores se pueden agregar otros indicadores del metabolismo de hierro pero su valor adicional es limitado, excepto la presencia de microcitosis e hipocromia.

Se debe tener en cuenta que el diagnóstico de anemia es, en gran parte, un diagnóstico de probabilidad. Con base a puntos de corte, el diagnóstico es bastante específico, aunque existe por lo menos  $2.5\%$  de probabilidad que un valor de hemoglobina inmediatamente por debajo del punto de corte sea normal. Esto es porque el punto de corte, por definición, es determinado por el "valor de hemoglobina promedio menos dos desviaciones estándar en una población normal". Sin embargo, el diagnóstico de anemia por puntos de corte puede tener valores de hemoglobina por arriba del punto de corte y aún ese valor puede ser inferior a su punto establecido de normalidad (set-point).

El **diagnóstico de deficiencia de hierro sin anemia** no es tan directo, ya que la deficiencia

puede existir hasta en sujetos con valores de hemoglobina altos. En estos casos, nuevamente, niveles bajos de ferritina (en ausencia de procesos infecciosos e inflamatorios) es condición necesaria pero no suficiente. A este indicador debe agregarse otro u otros indicadores de daño metabólico, generalmente la protoporfina eritrocitaria elevada y el porcentaje de saturación de transferrina bajo. En ausencia de ferritina sérica se ha usado el volumen corpuscular medio, pero este indicador no es suficientemente sensible en ausencia de anemia. Valores elevados de receptores solubles de transferrina, en ausencia de otras condiciones que provoquen aumento en la eritropoiesis, aseguran que existe deficiencia de hierro. Si se acompañan de niveles bajos de ferritina, el diagnóstico es muy específico. De nuevo, en teoría, encontrar niveles bajos del hierro de la ferritina sérica (holoferritina) puede ser útil en estos casos.

El **diagnóstico definitivo** se establece con la prueba terapéutica observando, en el caso de anemia franca, el incremento de la hemoglobina a la administración de hierro en cantidades adecuadas. Aún en ausencia de anemia por punto de corte, una elevación de los niveles de hemoglobina asociada a la corrección de otros indicadores de deficiencia de hierro aseguran el diagnóstico. Más adelante se discute cual es el nivel de cambio en hemoglobina aceptable para estos propósitos. Sólo la corrección de los indicadores de deficiencia de hierro basta en ausencia de cambios en hemoglobina.

Como en el caso del exceso de hierro, investigaciones adicionales sobre dieta, condiciones socioeconómicas, pérdidas menstruales excesivas, métodos anticonceptivos, número y espaciamiento de embarazos, uncinuriasis y/o bilharziasis, y pérdidas patológicas de sangre de otros orígenes (p. e. hemorroides, enfermedad péptica, cáncer, etc.) permiten aclarar el origen de la situación.

#### **b) Diagnóstico poblacional:**

En el diagnóstico poblacional se persigue conocer la prevalencia y la severidad tanto del exceso de hierro como de su deficiencia. Se persigue maximizar tanto la sensibilidad como la especificidad del diagnóstico, que el propósito es buscar el control de la situación encontrada, que incluye su corrección de urgencia y su prevención futura. Los niveles de corrección varían desde la corrección de urgencia hasta la lenta y progresiva. Los grados de prevención varían desde la fundamental, en la cual se previene el riesgo de esparcimiento del menor grado de alteración; la primaria, donde se persigue evitar el más mínimo daño; y la secundaria y terciaria que persiguen parar el daño y prevenir la muerte, respectivamente.

Siguiendo el esquema anterior, la prevalencia y la severidad del exceso de hierro a nivel poblacional se basa en encontrar niveles elevados de ferritina. Este indicador es bastante sensible pero, dependiendo de las poblaciones, su especificidad puede no ser muy alta en niveles limítrofes. El análisis de curvas de distribución, usando la técnica de análisis de distribuciones múltiples puede arrojar información adicional muy valiosa. Hay quienes proponen el uso de distribuciones cumulativas usando la técnica de desvío de curvas de distribución normal como alternativa. Ambas técnicas son útiles, aunque no muy precisas cuando la prevalencia de la alteración que se busca es elevada, pero presentan importantes limitaciones en cualquier otro caso.

Porcentajes elevados de saturación de transferrina son menos sensibles (en la desnutrición se presenta este cuadro) pero agregan especificidad cuando se asocian a los casos con niveles altos de ferritina.

Conociendo que a nivel poblacional el exceso de hierro se puede encontrar en condiciones hereditarias o como consecuencia de intervenciones muy específicas (gen de hemocromatosis (HLA-H) ligado al locus HLA-A en el brazo corto del cromosoma 6; gen poco definido en

poblaciones africanas que consumen exceso de hierro; talasemias con exceso de absorción de hierro; post-transfusionales; y exceso de ingesta crónica hierro en dosis farmacológicas diarias). En el curso de intervenciones terapéuticas con dosis altas de hierro oral o parenteral puede ocurrir un exceso transitorio de hierro.

La prevalencia y severidad de la anemia por deficiencia de hierro a nivel poblacional se basa en encontrar niveles de hemoglobina bajos, como primera condición, conociendo sus limitaciones en términos de sensibilidad y de especificidad. Las curvas de distribución de valores de hemoglobina desplazados hacia valores bajos en los grupos particularmente vulnerables a la deficiencia de hierro (infantes y niños jóvenes, mujeres en edad fértil, adolescentes) en comparación a una distribución no desviada de dichos valores en grupos menos vulnerables (basicamente hombres adultos), sugiere fuertemente que la población sufre de anemia con predominio de deficiencia de hierro de origen alimentario. Si la distribución de los valores de hemoglobina está también desviada hacia valores inferiores a lo normal en los grupos menos vulnerables, se debe sospechar otro origen como causa de la anemia, por ejemplo, pérdida crónica de sangre por parasitismo intestinal, anemia por otras causas aparte de la deficiencia de hierro, como malaria, etc. El análisis de distribuciones múltiples dentro de un grupo de estado fisiológico, edad y sexo dado, puede arrojar información adicional muy valiosa, así como el uso cauteloso de distribuciones cumulativas usando la técnica de desvío de curvas de distribución normal.

Para aumentar la especificidad del diagnóstico poblacional, existen los indicadores de daño metabólico y sobre todo, el hallazgo de alta prevalencia de niveles bajos de ferritina sérica. Mientras más indicadores anormales se obtengan para hacer diagnóstico de deficiencia de hierro, mayor será la especificidad del diagnóstico pero la sensibilidad se reduce marcadamente. La práctica usual es usar hemoglobina baja más otros dos indicadores anormales. Generalmente estos son la ferritina y la saturación de transferrina y los receptores solubles de transferrina como la combinación más sensitiva y específica.

Existe, sin embargo, desacuerdo sobre el uso de múltiples indicadores a la vez en el estudio de poblaciones. Se sugiere que por ahora se usen hemoglobina y ferritina sérica como la combinación más práctica para el diagnóstico de anemia ferropénica en poblaciones con bajo índice de infecciones. (Hallberg, L. et al: Screening for iron deficiency. An analysis based on bone marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Brit. J. Haematol*, 85: 787-798). Aún hay dudas sobre la utilidad de los receptores solubles de transferrina en las condiciones típicas de los países en desarrollo, debido a su relativa baja sensibilidad (68 %) y a divergencias en estudios de campo (Kuvibidila, S. et al: Assessment of iron status of Zairean women of childbearing age by serum transferrin receptor. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 603-609; Simmons, K. W. et al: Evaluation of gastric delivery system for iron supplementation in pregnancy. *Am. J. Nutr.* 1993;58:622-626).

La severidad de la deficiencia de hierro se aprecia sobre todo por la prevalencia de valores de hemoglobina más y más bajos. La O.M.S./UNICEF/UNU (1997), considera la anemia severa aquella con valores  $< 70$  g/l en los grupos vulnerables.

Se discutió el valor del muestreo de mujeres embarazadas para indicar el estado nutricional de hierro de la población y se concluyó que, aunque tiene valor como grupo específico y arroja luz sobre la severidad del problema, no substituye al muestreo de los demás grupos poblacionales arriba mencionados. Se hizo énfasis en la relativa baja especificidad de los valores de hemoglobina ligeramente subnormales durante el embarazo, sobre todo en poblaciones crónicamente desnutridas en donde puede haber dificultad en expandir adecuadamente el volumen plasmático. La discusión anterior se aplica igualmente para determinar la prevalencia de deficiencia de hierro

sin anemia a nivel poblacional. Aquí se tocaron los puntos de la definición de lo que constituye la deficiencia de hierro en los distintos grupos de edad y sexo, tomando en cuenta las diversas etapas en el desarrollo de la deficiencia. La definición de los límites “normales” de cada indicador y de los puntos de corte, fué objeto de una interesante discusión, la cual se resume más adelante.

Como en el caso del diagnóstico individual, la prueba definitiva de que se trata de una deficiencia de hierro con o sin anemia, depende de la respuesta a una prueba terapéutica en una submuestra representativa de la población de interés, comparándola con la respuesta de una población similar no intervenida simultáneamente. Lo ideal es que el estudio se haga por el método doble ciego, administrando un placebo al grupo control negativo. La interpretación de los resultados es sencilla cuando la respuesta a la administración de hierro es clara, pero se complica conforme la respuesta es menos dramática. ¿Cuál es el límite de cambio considerado “respuesta positiva”?. Por ejemplo ¿es adecuada una respuesta que coloca a la gran mayoría de la población por encima o por debajo (en el caso de exceso temporal) de un límite de significación funcional o de riesgo de complicaciones de salud o de muerte, aún cuando los niveles alcanzados no se superen los valores normales?. ¿Es suficiente una interpretación puramente estadística? ¿o se debe considerar la significación biológica del nivel de cambio?. ¿Se puede medir el cambio provocado por la administración de hierro con base al desplazamiento de distribuciones?.

## **2. Validación de los valores normales y de los puntos de corte derivados de ellos.**

Se discutieron tres posibilidades de análisis de información con estos propósitos. Cada una presenta ventajas y desventajas:

a) El análisis de curvas de recepción de operadores (“receiver operator curves”) en donde se grafica la especificidad vs. la sensibilidad, maximizando un punto de quiebre en la curva, el cual define el punto de corte más adecuado de cada variable para dicotomizar esa población entre sujetos normales y anormales (Kim, I. et al: Application of Receiver-Operator Analysis to Diagnostic Tests of Iron Deficiency in Man. *Pediatric Res.* 1984;18:916-920).

b) El análisis de funciones discriminantes de múltiples indicadores, consistente en tomar el valor promedio y la desviación de cada variable en muestras seleccionadas en donde el resto de las variables que pueden influir en modificar los valores de la variable en cuestión están dentro de los límites de normalidad. Por medio de un proceso reiterativo se pueden refinar los límites de normalidad.

c) El cálculo de las reservas del “hierro corporal” (Cook, J. et al: Estimates of iron sufficiency of the US population. *Blood*, 1986;68:726-731; Viteri, F.E. et al: Fortification of sugar with NaFeEDTA improves iron status in semi-rural populations in Guatemala. *Am.J.Clin. Nutr.* 1995;61:1153-1163) el cual se basa en un modelo de regresión y en las ecuaciones derivadas para los diferentes segmentos de dicha regresión lineal entre “hierro corporal” y las “reservas de hierro”. Estas han sido derivadas de estimaciones previas en condiciones de déficit de hierro (“reservas negativas” por anemia ferropriva) y de reservas de hierro por determinaciones de ferritina en procesos sucesivos de sangrías experimentales que vacían progresivamente las reservas existentes hasta vaciarlas. El segmento entre la ausencia de reservas y el déficit por anemia se deriva de ecuaciones que consideran distintos indicadores en conjunto. Por este método se pueden también aproximar las cantidades de hierro corporal a nivel individual.

Se comentó el hecho de que muchas de las variables indicadoras de deficiencia de hierro se han aceptado porque sus valores y cambios en ellos corresponden a condiciones en donde, por ejemplo, se espera mayor o menor prevalencia de deficiencia de hierro y respuesta a



intervenciones. Así, los niveles de ferritina sérica se esperan más bajos en poblaciones de mujeres que en las de hombres.

### 3. Evaluación de intervenciones

Dado que la magnitud del cambio al estímulo (p.e. en hemoglobina) es proporcional al déficit inicial, siempre y cuando no existan otras deficiencias o condiciones que inhiban la respuesta esperada, el muestreo y las técnicas estadísticas de análisis son críticas. El muestreo al azar dentro de grupos semejantes, deberá resultar en una similar distribución de estado nutricional de hierro en las poblaciones a comparar.

Vale la pena revisar la distribución de la variable de interés dentro de los grupos aleatorios y si es necesario, el muestreo se transforma en un muestreo escalonado o estratificado de acuerdo a dicha variable. Generalmente se manejan los cambios en forma estadística en contraste con los del grupo control negativo por métodos de covarianza, de regresiones múltiples y por medio de otras técnicas de análisis multivariados.

La respuesta a intervenciones por medio de cambios en prevalencia de deficiencia o de exceso de hierro, con o sin anemia (considerando puntos de corte para diversas variables), debe tomar en cuenta la sensibilidad y la especificidad de los distintos puntos de corte para cada variable y para combinaciones de variables. Así se pretende afianzar la validación de los valores normales y de los puntos de corte derivados de ellos.

La discusión de este importante aspecto en los esfuerzos para controlar alteraciones en el estado nutricional de hierro, se centró en el problema de la deficiencia de hierro.

Aparte de las características de muestras seleccionadas para evaluar las intervenciones (p.e. infantes en guarderías; embarazadas en hospitales, o clínicas, en centros de salud o en comunidades; poblaciones en centros centinela; etc.), se discutió el valor de los indicadores de las distintas etapas en el desarrollo o en la recuperación de la deficiencia de hierro, pasando desde la corrección de la anemia, hasta la evaluación de los niveles de reservas de hierro.

Se analizó el nivel mínimo de respuesta en concentración de hemoglobina en respuesta a la administración de hierro, habiéndose llegado al consenso de que un aumento  $>7$  g/l debe tomarse como respuesta al hierro. Este nivel se basa en que la variabilidad metodológica más la biológica (variabilidad total) en mediciones secuenciales a lo largo del tiempo son de 6 g/l como máximo. Este nivel de cambio puede aplicarse a personas en todas edades, desde infantes hasta ancianos porque la variabilidad total es similar.

Existen varias investigaciones sobre variabilidad de los distintos indicadores del estado nutricional en hierro en ausencia de anemia. Con base en estas variabilidades se pueden determinar cambios de significación biológica en respuesta a intervenciones para cada indicador. El problema de la regresión al promedio debe siempre considerarse.

El lector interesado en estos aspectos metodológicos es referido a trabajos que enfocan esta problema; Dallman, P.R.: Diagnosis of anemia and iron deficiency; Analytic and biological variations of laboratory tests. *Am.J.Clin.Nutr.* 1984;39:987-941; Pizarro, F.et al: Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J.Pediatrics* 1991;118:687-692; Borel,M.J.et al: Day-to-day variation in iron status indices in healthy men and women. *Am.J.Clin.Nutr.*1991;54:729-735; Romslo,I. and Talstad,I.: Day-to-day variation in serum

iron, serum iron binding capacity, serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin concentrations in anemic subjects. Eur. J.Haematol. 1988;40:79-82; Cooper, M.J. and Zlotkin, S.H.: Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and woman. Am.J.Clin.Nutr. 1996;64:738-742.

Es importante recordar que puede existir deficiencia de hierro antes del desarrollo de anemia, lo cual quiere decir que pueden encontrarse valores anormales de diversos indicadores que responden a la administración de hierro aún en presencia de valores elevados o normales de hemoglobina. En otras palabras, esta condición no excluye, en principio, la posible existencia de deficiencia de hierro.

Se consideró la frecuente discrepancia que se observa entre la determinación simultánea de hematocrito y hemoglobina tanto en muestras capilares como venosas. Esta discrepancia se observa también en respuesta a intervenciones. La mayor parte de los participantes consideraron que estas se debían a problemas metodológicos que van desde la toma de muestras capilares hasta variaciones durante la centrifugación de la sangre. Puede ser que existan cambios reales como consecuencia de cambios agudos de altitud, pero se acordó que no había evidencia experimental directa. Al cambiar la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) cambia la relación entre la hemoglobina y el volumen de células centrifugadas. Sin embargo las discrepancias informadas en distintas condiciones no se explican por cambios dentro de lo esperado por límites en CHCM.

#### **4. Otros indicadores.**

##### **a) El desarrollo de métodos prácticos que detectan alteraciones funcionales será lo ideal, ya que la deficiencia de hierro es clínicamente “silenciosa”.**

Desafortunadamente estamos lejos de encontrar estos indicadores aplicables a estudios de población en el caso de la deficiencia de hierro. Es probable que la determinación o la simple detección de productos de peroxidación por encima de un nivel dado, se convierta en un indicador funcional del exceso de hierro.

**b) Características socioeconómicas, alimentarias, sociales y ecológicas** asociadas a niveles de hemoglobina y a prevalencias de anemia pueden orientar sobre el origen de la anemia. Estas características pueden, en caso necesario, sustituir estudios a mayor profundidad. Básicamente, mujeres multíparas en nivel de pobreza en el mundo en desarrollo es casi seguro que sufren de deficiencia de hierro. También se puede estar casi seguro que la mujer en edad fértil que consume una dieta lejos de lo ideal en términos de biodisponibilidad de hierro, llegará al embarazo con reservas bajas o agotadas de hierro y aun con deficiencia franca de éste y de otros nutrientes, tales como vitamina A, B2, folatos, B12, etc. La presencia de uncinariosis endémica también casi asegura una deficiencia de hierro generalizado en dichas poblaciones.

Es importante recalcar que considerar al embarazo como un evento aislado en la vida de la mujer, y como un evento aislado aún dentro de su vida reproductiva es un grave error en el cual hemos caído por muchos años. La llegada al embarazo con reservas de hierro por debajo de 300-500 mg aumenta el riesgo de deficiencia franca de hierro durante la gestación y casi asegura un fracaso en muchos programas de suplementación con hierro, sobre todo si estos se inician tardíamente y con “dosis terapéuticas” diarias.

## REFERENCIAS:

- Bothwell, T. H., Charlton, R. W., Cook, J. D. and Finch, C. A. 1979. Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell.
- Carriaga, M. T., Skikne, B. S., Finley, B., Cutler, B. and Cook, J. D. 1991. Serum transferrin receptors for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:1077-1081.
- Cook, J. D., Skikne, B. S., Lynch, S. R. and Reusser, M. E. 1986. Estimates of iron sufficiency of the US population. *Blood*, 68:726-731.
- Herbert, V., Shaw, W., Jayatilake, E. and Stopler-Kasdan, T. 1994. Most free radical injury is iron related: it is promoted by iron, hemin, holoferritin and vitamin C, and inhibited by desferoxamine and apoferritin. *Stem Cells*, 12:289-303.
- Liu, X-N., Kang, J., Zhao, L., and Viteri, F. E. 1995. Intermittent iron supplementation is efficient and safe in controlling iron deficiency and anemia in preschool children. *Food Nutr. Bull.*, 16:139-146.
- Lynch, S. R. 1995. Iron overload: Prevalence and impact on health. *Nutr. Rev.*, 53:255-260.
- Maternal and Child Health Branch. 1990. Nutrition during pregnancy and the post-partum period. California Department of Health Services, Sacramento CA.
- Puolakka, J., Jane, O., Pakarinen, A., Järvinen, P. A. and Vhiko, R. 1980. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, (Suppl.); 95:43-51.
- Romslo, Y., Haram, K., Norvald, S. and Augensen, K. 1983. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 90:101-107.
- Stekel, A. (de). 1984. Iron nutrition in infancy and childhood. New York. Raven Press.
- World Health Organization (WHO)/UNICEF/UNU. 1997. Consultation on iron deficiency: Indicators and strategies for iron deficiency control programmes. WHO. Geneva. Switzerland (In press).

# Estrategia para la prevención y disminución de la prevalencia de la deficiencia de hierro a través de la alimentación.

Miguel Layrisse y María Nieves García-Casal

---

## INTRODUCCION

Aunque en la década de los cuarenta ya existían métodos para la determinación de la absorción del hierro de los alimentos (1,2), fue en 1951 cuando Moore y Dubach introdujeron un método más fisiológico, incorporando hierro radiactivo durante la vida de las plantas y animales de manera que el hierro contenido en los alimentos fuera marcado intrínsecamente con hierro radiactivo (3). Sin embargo, este procedimiento no fue recibido con gran entusiasmo debido a la dificultad en el cultivo de las plantas, a la gran proporción de hierro radiactivo necesario para obtener el producto vegetal radiactivo y a la variación individual diaria de cada persona, requiriendo un número significativo de sujetos por cada experimento.

Así, solamente se dispuso por mucho tiempo de la cifra de absorción del hierro de la hemoglobina para valorar ese método, debido a la facilidad de marcar la hemoglobina de un animal pequeño. En la revisión practicada por Moore en 1964 (4), de 133 absorciones publicadas 51 correspondían a la absorción del hierro de la hemoglobina y apenas 15 a alimentos de origen vegetal; sin embargo, esa muestra indicaba que los alimentos de origen animal, con excepción de los huevos, se absorbe mejor que los alimentos de origen vegetal.

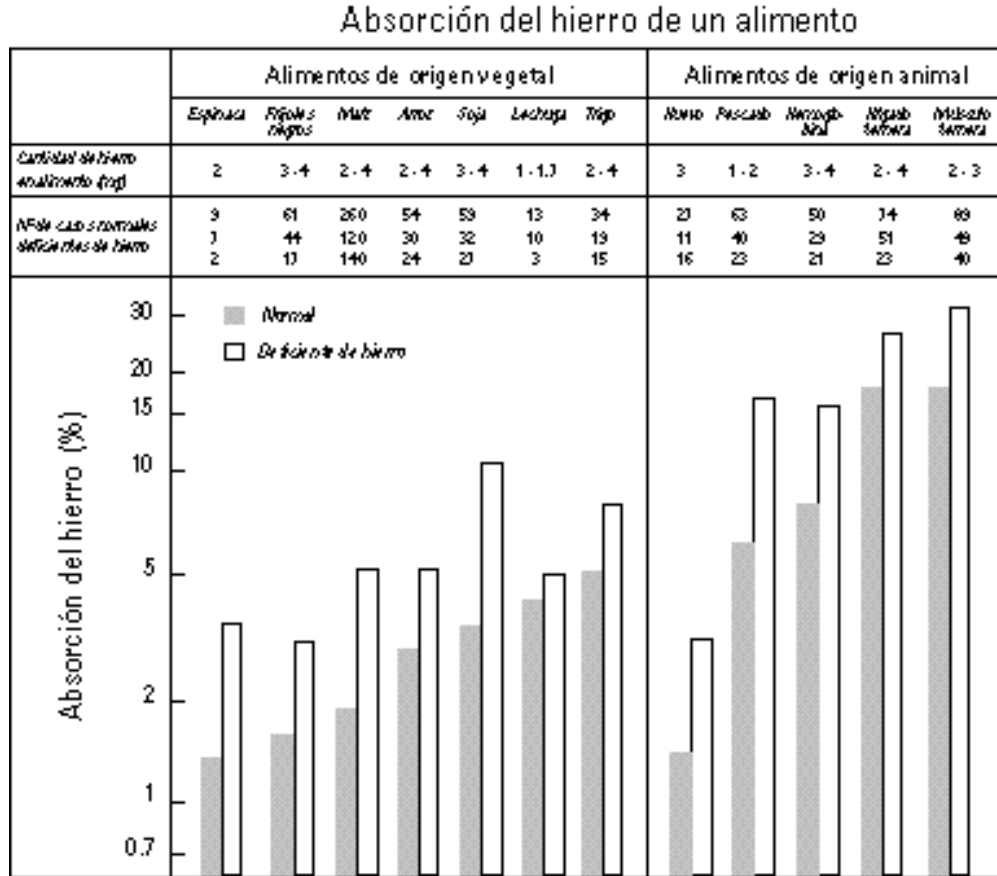
A finales de 1969 se publicaron los resultados de un estudio colaborativo entre el Departamento de Botánica y Medicina de la Universidad de Washington (USA) y el Departamento de Fisiopatología del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), comprendiendo la absorción del hierro intrínseco de seis alimentos de origen vegetal y tres de origen animal en 131 sujetos (5). En posterior publicación se amplió el número de alimentos examinados a 7 de origen vegetal, 5 de origen animal y a 782 el número de sujetos examinados separados en normales y deficientes de hierro (Figura 1) (6).

El año anterior Layrisse y col. publicaron la interacción de alimentos de origen animal y vegetal en términos de absorción del hierro. Demostraron que la absorción del hierro del músculo de ternera no se afectaba con la presencia de frijoles negros o maíz, pero el músculo de ternera aumentaba la absorción del hierro de los vegetales (7). Ese estudio utilizando alimentos marcados intrínsecamente con hierro radiactivo sirvieron de base para estudios posteriores sobre el "pool" intraluminal del hierro hemínico y no hemínico.

FIGURA 1

**ABSORCION DE LOS ALIMENTOS DE ORIGEN VEGETAL Y ANIMAL**

Tomado de Layrisse et al. (6).



**Concepto de “pools” intraluminales de hierro hemínico y no hemínico**

En 1972, tres grupos de investigadores publicaron en forma separada los resultados de absorción a partir de harinas de maíz o de trigo marcadas biológicamente con hierro radiactivo y mezclada su masa con una sal de hierro marcada con otro radioisotopo de hierro. Los estudios mostraron que el hierro de la sal y el del alimento se absorbían en forma parecida y que el promedio de absorción de los dos hierros radiactivos era vecina a la unidad. Los resultados de esos estudios constituyeron la base del concepto de “pool” intraluminal del hierro no-hemínico (8,9,10).

En la misma forma, la mezcla de hemoglobina de conejo marcada con <sup>59</sup>Fe con carne de ternera marcada intrínsecamente con <sup>55</sup>Fe y preparada como hamburguesa demostraron que la absorción de la hemoglobina es 50% menor que la carne de ternera, pero cuando se mezclan la absorción de la hemoglobina es igual al de la carne (9,10).

Los conceptos de los “pool” de hierro hemínico y no hemínico fueron confirmados administrando a 20 individuos una comida compuesta de carne de res, maíz, arroz y frijoles negros (Cuadro 1).

La ferritina y hemosiderina de los alimentos de origen animal pueden ser consideradas como un

## CUADRO 1

### ABSORCION DE POOLES DE HIERRO HEMINICO Y NO HEMINICO EN UNA COMIDA. EN LA PRIMERA ABSORCION SE MARCO SOLAMENTE EL MAIZ Y EN LA SEGUNDA ABSORCION SE MARCARON LOS TRES VEGETALES

ABSORCION DE HIERRO %			
Comida marcada extrínsecamente (20 sujetos)			
Hb Fe <sup>59</sup>		FeCl <sub>3</sub> -Fe <sup>55</sup>	
X 26,9		X 6.1	
Comida marcada extrínseca e intrínsecamente (10 Sujetos)		Comida marcada extrínseca e intrínsecamente (10 Sujetos)	
Carne	Hb	Maíz + frijoles	
Fe <sup>55</sup>	Fe <sup>59</sup>	negros + arroz	FeCl <sub>3</sub>
X 26,2	X 28,8	Fe <sup>55</sup>	Fe <sup>59</sup>
		X 7,9	X 7,4

De Layrisse et al. (9).

subgrupo de “pool” del hierro no hemínico. Cuando esas sustancias se administran en forma pura su absorción es muy baja porque tiende a polimerizarse, pero su absorción es más alta que el hierro de los vegetales cuando está integrada en la carne o en vísceras y su absorción se reduce marcadamente si la carne se administra con vegetales (Figura 2) (11,12).

Estudios posteriores han identificado los componentes del “pool” no hemínico a saber: hierro de los vegetales, huevos, leche y derivados de la leche y compuestos de hierro solubles, férrico y ferroso. La absorción de este “pool” es inhibida por varios compuestos presentes en los alimentos vegetales: fitatos, polifenoles y fibras. También cuando se ingiere en la comida más de 500 mg de calcio, más de 300 veces magnesio y más de 5 veces zinc, en comparación con la ingesta de hierro (13,14).

Los principales inhibidores son los fitatos contenidos en los cereales y leguminosas y los polifenoles que están en alta concentración en el té y el café (15,16,17).

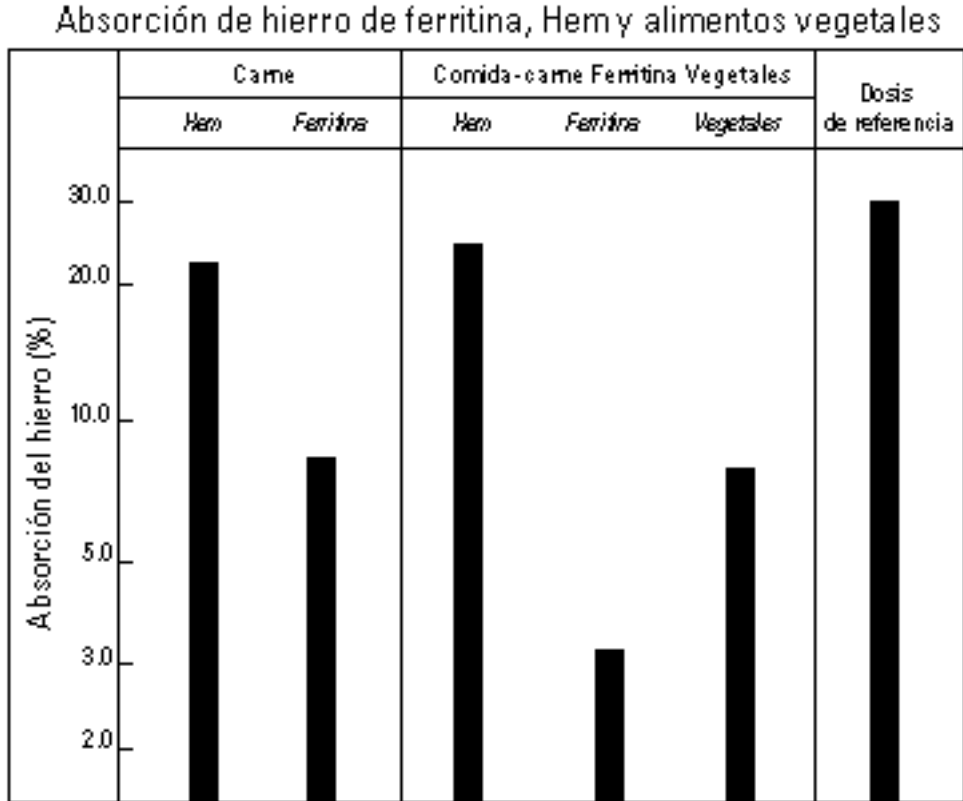
Durante la digestión, además de los inhibidores antes mencionados existen otros compuestos que estimulan la absorción del hierro. Dentro de esa categoría están: proteínas de las carnes y vísceras, aminoácidos (especialmente cisteína), polipéptidos conteniendo cisteína, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido oxálico, fructosa, EDTA-Fe-Na, alcohol y comidas acidificadas (18).

El “pool” de hierro hemínico está integrado por los músculos de los animales, como: res, puerco, aves, pescado y la hemoglobina. Su absorción es de tres a cinco veces más elevado que el “pool” de hierro no-hemínico. Se absorbe cerca del 15-25% en individuos normales y 25-35% en deficientes de hierro, su absorción no está afectada por los inhibidores presentes en los vegetales, pero su absorción depende de las proteínas contenidas en la hemoglobina y las carnes. El hierro hemínico se desnaturaliza exponiéndolo al calor prolongado (12).

**FIGURA 2**

**ABSORCION DEL HIERRO DE LA FERRITINA, HEMINICO Y ALIMENTOS VEGETALES**

Tomado de Martínez-Torres et al. (11, 12).



En la década del 70 y del 80 se utilizó el marcado extrínseco de hierro para estudiar la absorción del hierro de varios alimentos y comidas. Así, se estudió la absorción de varias leguminosas (19), y también de varias hortalizas (20).

**Absorción de hierro de comidas.**

Hay tres factores mayores que modifican la biodisponibilidad del hierro de las comidas: el comportamiento de la mucosa intestinal, la cantidad de hierro ingerido, y la composición de las comidas. El comportamiento de la mucosa intestinal depende del estado de hierro, identificando sujetos normales y aquellos con varios grados de deficiencia de hierro incluyendo deficiencias de la reserva, deficiencia eritropoyética y desarrollo de anemia por deficiencia de hierro. Entre los indicadores para medir el estado del hierro de los individuos, la concentración de la ferritina plasmática y los receptores de la transferrina (21,22) predicen con más exactitud la absorción del hierro no hemínico, que por ejemplo, el porcentaje de saturación de la transferrina. En etapa temprana de la deficiencia de hierro cuando todavía las variables bioquímicas no se han alterado, la absorción de la dosis de referencia de 3 mg de hierro como sulfato ferroso está aumentada a más del 35% y la absorción del hierro no hemínico de un alimento o de una comida aumenta su absorción al doble de lo que ocurre en sujetos normales (Cuadro 2) (23). Ese aumento es igual o moderadamente inferior a lo observado en sujetos con severa deficiencia del hierro. Este hallazgo ha sido utilizado por Hallberg para definir la biodisponibilidad de la densidad nutricional de una comida, expresando la absorción del hierro total de una comida por 1000 calorías en sujetos que tienen

deficiencia de hierro moderada (24).

Hay una relación estrecha entre la cantidad de hierro ingerido y el porcentaje de su absorción; ese porcentaje disminuye en la medida que aumenta lo ingerido, pero hay un aumento progresivo de

## CUADRO 2

### ABSORCIÓN DEL HIERRO NO HEMÍNICO DE COMIDAS EN SUJETOS CON VARIOS GRADOS DE DEFICIENCIA DE HIERRO

Comidas	Promedio de absorción de hierro (%)			
	Normal	Deficiencia Moderada ≥ 35% RD	Deficiencia Severa	Todos los Sujetos
1) Pan de maíz precocido solo (51 sujetos)	3.0	obs. 5.3 exp. 5.4	5.0	4.0
2) Desayuno (pan de maíz precocido, queso, margarina + café (68 sujetos)	3.0	obs. 7.3 exp. 7.5	10.6	4.0
3) Desayuno (pan de trigo + margarina + té)(38 sujetos)	0.9	obs. 2.7 exp. 2.4	3.5	1.5
4) Comida (carne, pan de maíz precocido + arroz, frijoles negros. (20 sujetos)	6.5	obs. 10.6 exp. 10.7	13.5	8.6

De Martínez-Torres et al. (23).

la cantidad de hierro absorbida.

La introducción del marcado extrínseco de los alimentos con hierro radiactivo ha permitido medir la absorción del hierro hemínico y no hemínico de una comida. El marcado extrínseco del pool del hierro no-hemínico no representa ninguna dificultad. En cambio, el marcado del "pool" del hierro hemínico involucra la incorporación biológica del hierro radioactivo dentro de la molécula de hemoglobina del conejo.

La absorción del hierro hemínico es muy parecida en sujetos normales y deficientes de hierro, el promedio es 18% y 28% respectivamente. Varios autores utilizan 25% como aproximación. Aprovechando la ventaja del estudio de la absorción del hierro hemínico en 140 sujetos a quienes se le administró carne de ternera marcada biológicamente y se disponía de la absorción de la dosis de referencia de 3 mg Fe como sulfato ferroso, se obtuvo la siguiente fórmula:  $Y = 3,34 (X)^{0,49}$ , donde Y es la absorción del hierro hemínico y X la absorción de la dosis de referencia (25).

Además, del estado del hierro del individuo examinado y del contenido de hierro de la comida, la biodisponibilidad de una comida determinada depende de la interacción de las sustancias inhibitoras y de las estimulantes de la absorción del hierro. En relación con los constituyentes mayores de una comida, el aumento de las grasas y de los hidratos de carbono no tienen ninguna



influencia sobre la absorción del hierro, pero el aumento de carnes favorecen la absorción del hierro no hemínico (26,27).

Se han publicado muchos ejemplos sobre la absorción del hierro de comidas consumidas en poblaciones de los países desarrollados y en vías de desarrollo, observándose un amplio rango de absorción aún en la misma población. En las comidas consumidas por las poblaciones de los países desarrollados como almuerzo y cena, el contenido en hierro varía hasta 3 veces, en cambio, su biodisponibilidad varía hasta 20 veces (28). En relación al desayuno, su contenido en hierro varía solamente de 2.4 a 4.2 mg/Fe y su biodisponibilidad desde 0.07 a 0.40 mg/Fe (29).

Según los estudios publicados de las comidas consumidas por varios países de Asia, el contenido de hierro por contaminación llega hasta el 50% y la absorción del hierro no hemínico tiene un rango entre 4 y 21% (30).

En tres comidas típicas consumidas por poblaciones del Oeste de Africa, el hierro de contaminación varió de 39 al 73% y la absorción del hierro no hemínico fue 1-3% (31). Nos referiremos posteriormente, en la parte dedicada a las dietas, a las comidas típicas consumidas en América Latina.

#### **Absorción de hierro de la dieta total.**

Hay información muy limitada con respecto a la biodisponibilidad de las dietas totales consumidas en el mundo. Björn-Rasmussen y colaboradores en 1974 prepararon un menú representativo de los alimentos ingeridos en 6 semanas y lo administraron en forma de pudín en una comida. Este método fue probado en sujetos de las poblaciones de Suecia y Tailandia, mostrando una baja absorción del hierro comparado a la misma dieta administrada separadamente a lo correspondiente al desayuno, almuerzo y cena (32-34).

Layrisse y col. (35) administraron a sujetos tres dietas las cuales correspondían a alimentos típicos consumidos en 4 semanas por las poblaciones de las regiones Central, Costera y Montañosa de Venezuela. Los resultados de las tres dietas demostraron la importancia de la presencia de frutas y pescado como estimulantes de la absorción del hierro no hemínico en la comida principal. En 1984 se publicó la biodisponibilidad del hierro de seis dietas típicas Latinoamericanas consumidas en regiones de 6 países. La cantidad total de hierro absorbido en cuatro dietas fue inferior a los requerimientos fisiológicos de hombres y mujeres, pero en los sujetos con deficiencia de hierro se llenaron los requerimientos absorbiendo hasta 2.1 mg Fe/día (Figura 3) (36). Ese estudio se complementó con otro realizado en Colombia en la cual la absorción total del hierro de la dieta de la costa fue inferior a 1 mg/día en sujetos deficientes de hierro (37).

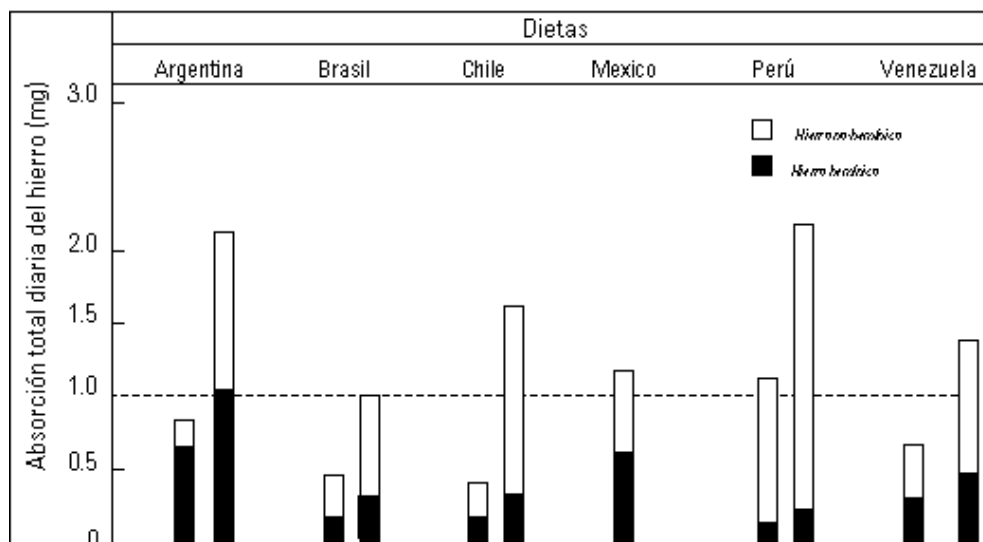
En 1988, un Comité de expertos de FAO/WHO publicó un boletín en el cual dividen las dietas consumidas en el mundo en tres categorías: pobre, intermedia y alta biodisponibilidad en los cuales el porcentaje de absorción de una mezcla de hierro hemínico y no hemínico es aproximadamente 5, 10 y 15% respectivamente en individuos con ausencia de hierro de reserva pero con reservas normales de hierro de transporte (38). En 1990 Layrisse y col (39), y en 1995 Taylor y col (40) publicaron 10 dietas consumidas en diversos estratos socioeconómicos de la población venezolana: 5 dietas consumidas por los estratos muy pobres de la población, 3 dietas consumidas por la clase obrera y 2 dietas consumidas por el estrato socioeconómico medio, medio-alto y alto. En esos estudios se examinaron 210 sujetos para las pruebas de absorción del hierro, quienes fueron divididos de acuerdo a su perfil hematológico y la absorción del hierro de la dosis de referencia en: normales, deficientes moderados y deficientes severos.

La absorción total de hierro de las dietas fue muy similar entre la absorción del hierro de los

**FIGURA 3**

**ABSORCION DEL HIERRO DE DIETAS TIPICAS DE AMERICA LATINA**

Primera columna, personas normales; segunda columna personas con deficiencia de hierro  
Tomado de Acosta et al. (36).



deficientes moderados y los deficientes severos. Con respecto a la biodisponibilidad en el estrato socioeconómico bajo, la absorción del hierro total fue 0,84 mg, cantidad que no cubre los requerimientos fisiológicos del hombre y aun menos de la mujer en su edad reproductiva, pero si los cubre en los sujetos deficientes. La biodisponibilidad total de hierro en los sujetos normales que consumen la dieta de obreros llegó a 1 mg/día y en los deficientes hasta 2 mg/día.

La biodisponibilidad de las dietas consumidas por los estratos socioeconómicos medio, medio-alto y alto tiene un promedio 1.34 mg/día en normales y más de 2 mg en los deficientes. Esas diferencias de absorción de hierro entre las dietas antes mencionadas se debe principalmente a la relación de los contenidos de inhibidores, principalmente fitatos y el contenido de estimulantes de la absorción del hierro representado por carnes y ácido ascórbico (Cuadros 3 y 4).

La información de los artículos antes mencionados ha sido utilizada para completar las características de las categorías de dietas descritas por el Comité de Expertos de FAO/WHO en 1988 tomando en consideración la cantidad de inhibidores y estimulantes de la absorción del "pool" de hierro no-hemínico presentes especialmente en la comida principal de la cual se absorbe más del 60% del total del hierro absorbido en un día.

Las dietas con pobre biodisponibilidad de hierro consisten principalmente en cereales, leguminosas y tubérculos. En la comida principal tiene alto contenido de fitatos y usualmente su contenido en carne y ácido ascórbico es inferior a 50 g y 30 mg respectivamente. En los sujetos con deficiencia, la absorción total de hierro es menor de 1 mg/día.

El contenido total de hierro de esas dietas puede ser muy alto (>15 mg/día), pero parte representa hierro de contaminación. La baja absorción del hierro de esa dieta explica la alta prevalencia de anemia por deficiencia de hierro, aún en los segmentos no vulnerables de la población. Se incluyen en esta categoría las dietas consumidas por las poblaciones de bajo nivel socioeconómico que viven en África y Asia y en algunas regiones en América Latina (36).

### CUADRO 3

#### INGESTA DE HIERRO Y SU ABSORCIÓN DE LAS DIETAS CONSUMIDAS POR DIFERENTES ESTRATOS SOCIOECONÓMICOS DE LA POBLACION DE VENEZUELA

Dieta	Número sujetos	Reserva de hierro	Ingesta de hierro promedio	Absorción de hierro			
				Desayuno	Comida principal	Segunda comida	Total
			mg	mg	mg	mg	mg
<b>I-III</b> (Clase media y alta)	14	Normal		0.12	0.91	0.31	1.34
	11	Deficiencia moderada	12.3	0.22	1.99	0.47	2.68
	9	Deficiencia severa		0.17	1.60	0.58	2.35
<b>IV</b> (Clase obrera)	15	Normal		0.14	0.62	0.27	1.03
	8	Deficiencia moderada	13.1	0.36	0.93	0.64	1.94
	17	Deficiencia severa		0.37	1.65	0.79	2.81
<b>V</b> (Clase marginal)	80	Normal		0.07	0.57	0.17	0.81
	26	Deficiencia moderada	13.5	0.14	1.09	0.27	1.50
	31	Deficiencia severa		0.14	1.01	0.30	1.24

Tomado de Taylor et al. (40)

### CUADRO 4

#### INHIBIDORES Y ESTIMULANTES DE LA ABSORCIÓN DE LAS DIETAS CONSUMIDAS POR DIFERENTES ESTRATOS SOCIOECONÓMICOS DE LA POBLACION DE VENEZUELA

Estrato socioeconómico	Contenido de hierro mg	Inhibidores		Estimulantes	
		Fitato mg	Tanatos mg	Acido ascórico mg	Carne g
<b>I-II</b> Comida principal Dieta total	7.18±2.23	182±34	59±0	100.4±0.0	200±0
	12.29±2.45	520±105	1261±8	100.4±0.0	1261±8
<b>IV</b> Comida principal Dieta total	36.61±1.71	398±220	102±56	29.9±12.6	100±0
	13.06±0.64	1033±299	280±182	53.6±18.4	120±17
<b>V</b> Comida principal Dieta total	7.20±0.90	369±165	199±131	35.0±10.2	84±17
	13.53±2.10	928±220	996±359	40.8±9.6	84±17

Tomado de Taylor et al. (40)

Dietas con intermedia biodisponibilidad del hierro contienen una alta proporción de cereales, legumbres y tubérculos. En la comida principal su contenido en fitatos es usualmente elevado (>400 mg), pero la ingesta de carnes y ácido ascórbico es mayor de 50 g y 30 mg, respectivamente. En los sujetos con deficiencia, la absorción del hierro no hemínico es cerca de 8% en la comida principal y la absorción total del hierro hemínico y no hemínico está entre 1.2 y 1.7 mg/día. La prevalencia de la anemia por deficiencia de hierro está restringida a los segmentos vulnerables de la población, como los niños menores de 4 años y las mujeres en la edad reproductiva. Las dietas venezolanas de estrato socioeconómico bajo y obreros pueden ser incluidas en esa categoría.

Dietas con alta biodisponibilidad de hierro contienen cantidades generosas de carnes y vegetales con alto contenido de ácido ascórbico y usualmente bajo contenido de fitatos. En la comida principal la ingesta de carne es mayor de 100 g y el contenido de ácido ascórbico mayor de 50 mg. Los sujetos con moderada deficiencia de hierro absorben cerca de 15% de hierro no hemínico. La absorción total de hierro hemínico y no hemínico es mayor de 1.8 mg/día. La anemia por deficiencia de hierro es menos prevalente en los niños menores de 4 años de edad y en la mujer durante su edad reproductiva. Este tipo de dieta la consumen las poblaciones de América Latina de estratos socioeconómicos medio y alto, y las poblaciones de los países industrializados.

El manuscrito de Taylor y col. en 1995 se refiere también a la comparación de cuatro dietas cuando cada comida se administra después de 8 horas de ayuno, y cuando la comida se administra a la hora acostumbrada durante el día. No hubo diferencia significativa en la absorción del hierro utilizando los dos procedimientos de administración de las comidas. Esos resultados proporcionan base para simplificar la administración de las comidas de una dieta determinada.

### **Fortificación de los alimentos con hierro.**

Este tema corresponde desarrollarlo al siguiente expositor Dr. Hurrel, pero resumiré en breves líneas la experiencia Venezolana de la fortificación de la harina de maíz precocida y la harina de trigo con hierro como fumarato ferroso y vitaminas desde 1993 y en escala nacional (Cuadro 5) (41). Aunque se está preparando una encuesta a nivel nacional que abarque todos los segmentos de la población y en los diversos estratos socioeconómicos, existe una información parcial de niños de 7, 11 y 15 años de la población de Venezuela del año 1989-1990 y 1992 antes de la fortificación, y una encuesta de niños de las edades antes mencionadas de la población de Caracas en 1992 y en 1994 es decir, un año después de iniciada la fortificación. La comparación de las encuesta de una muestra representativa de

## **CUADRO 5**

### **ENRIQUECIMIENTO DE VEHICULOS ALIMENTARIOS EN VENEZUELA**

	<b>HARINA DE MAIZ PRECOCIDA / Kg</b>	<b>HARINA BLANCA TRIGO / Kg</b>
Vitamina A IU	9000	-
Tiamina mg	3,1	1,5
Riboflavina mg	2,5	2,0
Niacina mg	51,0	20,0
Hierro* mg	50,0	20,0

\* Como fumarato ferroso.

la población venezolana señala que el promedio de la prevalencia de deficiencia de hierro y de anemia, los cuales para 1989-90 eran de 15% y 6% respectivamente, aumentó al doble para 1992 y semejante aumento ocurrió también con la prevalencia de la anemia por deficiencia de hierro.

La comparación de las encuestas en la ciudad de Caracas entre 1992 y 1994 mostraron una reducción significativa de la prevalencia de la deficiencia de hierro, la cual se redujo de 37% a 16% y la prevalencia de anemia de 18% a 10%; sin embargo, la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro no se redujo significativamente.

Paralelamente a este estudio de la fortificación de los alimentos con hierro se han llevado a cabo estudios de interacción de varios alimentos en la absorción del hierro, tomando inicialmente un desayuno basal compuesto de pan de harina de maíz precocida o de trigo, queso y margarina. Ese desayuno se administró solo en el primer día, y con café a diferentes concentraciones en los días siguientes. Fuimos sorprendidos al observar que el café mostró un efecto inhibitorio en el desayuno de pan de trigo, pero no mostró reducción significativa en el desayuno de pan de maíz (42). El único micronutriente que contenía la harina de maíz y no la de trigo era la vitamina A.

Tal diferencia motivó a continuar experimentos con harina precocida de maíz no fortificada + fumarato ferroso, y luego probando con vitamina A en los desayunos con y sin café ó té. Los resultados de seis (6) estudios demostraron que la vitamina A actúa como un agente quelante del hierro protegiéndolo de la acción de los grupos hidroxilo presentes en los fitatos y polifenoles de los alimentos (42).

Estos resultados nos señalan que posiblemente la vitamina A contenida en la harina de maíz precocida favoreció la absorción del hierro de ese producto fortificado y fue en gran parte responsable de la respuesta temprana de dicha fortificación.

## **RESUMEN**

La introducción del hierro radiactivo en los estudios del metabolismo del hierro representan una gran contribución para comprender los mecanismos que tienen lugar desde la absorción del hierro de las comidas hasta su excreción. La incorporación biológica del hierro radiactivo durante la vida de las plantas y de los animales, representaron un gran avance en la medición exacta de la absorción del hierro de un alimento, y la interacción de los alimentos marcados con diferentes hierros radiactivos. La demostración que los alimentos pueden ser marcados extrínsecamente con hierro radiactivo expresando la absorción intraluminal de los "pooles" de hierro hemínico y no hemínico diversificó su aplicación para medir la absorción de un alimento, de una comida, de una dieta y de la absorción de la fortificación de un alimento con hierro. Fue posible la determinación de los efectos estimulantes e inhibidores de la absorción del hierro de una comida. Fue posible también encontrar la explicación de la prevalencia de deficiencia de hierro y de la anemia por deficiencia de hierro en poblaciones de condición socioeconómica baja, las cuales consumen gran cantidad de hierro de la alimentación diaria, pero en cambio, su absorción es muy baja. Ha sido de gran ayuda para encontrar el vehículo alimentario y el compuesto de hierro favorable a la fortificación. En ese sentido los autores dieron a conocer los resultados preliminares del impacto de la harina precocida de maíz y la de trigo enriquecida con hierro como fumarato ferroso, vitaminas después del primer año de fortificación en la población de Venezuela, y también la nueva propiedad de la vitamina A de prevenir el efecto inhibitorio de la absorción del hierro de los radicales hidroxilos de los polifenoles y los fitatos contenidos en los alimentos.

## **REFERENCIAS**

1. Johnston FA, Frenchman F. and Borroughs ED. The iron metabolism of young women on two levels of intake. *J Nutr* 38: 479-487, 1949.

2. Joseph HW. Iron absorption as a problem in human physiology. A critical review. *Blood* 13: 1-54, 1958.
3. Moore CV. and Dubach R. Observation on the absorption of iron from food tagged with radioiron. *Trans Ass Amer Phychs* 64: 245-256, 1951.
4. Moore CV. Iron nutrition-Iron metabolism. An International symposium sponsored by Ciba. Berlin, Springer-Verlag. p. 244, 1964.
5. Layrisse M, Cook JD, Martínez-Torres C, Roche M, Kuhn IN. and Finch CA. Food iron absorption: A comparison of vegetable and animal foods. *Blood* 33: 430-443, 1969.
6. Layrisse M. Bioavailability of iron in food. In: Research development in iron nutrition. XII International Congress of Nutrition. 519-523, 1985.
7. Layrisse M, Martínez-Torres C. and Roche M. The effect of interaction of various foods on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 21: 1175-1183, 1968.
8. Cook JD, Layrisse M, Martínez-Torres C, Walker R, Monsen E. and Finch CA. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J Clin Invest.* 51: 805-815, 1972.
9. Layrisse M. and Martínez-Torres C. Model for measuring dietary absorption of heme iron; test with a complete meal. *Am J Clin Nutr.* 25: 401-411, 1972
10. Hallberg L. and Björn-Rasmussen E. Determination of iron absorption from whole diet. A new two-pool model using two radioiron isotopes given as haem and non-haem iron. *Scand J Haematol* 9: 193-197, 1972.
11. Martínez-Torres C, Renzi M. and Layrisse M. Iron absorption by human from hemosiderin and ferritin. Further studies. *J Nutr* 106: 128-135, 1976.
12. Martínez-Torres C, Leets I, Taylor P, Ramírez J, Camacho MV. and Layrisse M. Heme, ferritin and vegetable iron absorption from meals. Denaturation of heme iron during the cooking of beef. *J Nutr* 116: 1720-1725, 1986.
13. Cook JD, Dassenko SA. and Wittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 53: 106-111, 1991.
14. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lönnerdal B. and Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 54: 152-156, 1991.
15. Disler PB, Lynch SR, Charlton RW. and Bothwell T. The effect of tea on iron absorption. *Gut* 16: 193-200, 1975.
16. Layrisse M, Martínez-Torres C, Renzi M, Velez F. and González M. Sugar as a vehicle for iron fortification. *Am J Clin Nutr* 29: 8-18, 1976.
17. Morck TA, Lynch SR. and Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am J Clin Nutr* 37: 416-420, 1983.
18. Layrisse M. and Martínez-Torres C. Food iron availability. XIV International Congress of Nutrition. Seul 1: 405-408, 1989.
19. Lynch SR, Beard JL, Dassen Ko SA. and Cook JD. Iron absorption from legumes in humans. *Am J Clin Nutr* 40: 42-47, 1984.
20. Gillody M, Bothwell TH, Charlton RW, Torrance JD, Bezwoda WR, Millis W. and Mayet F. The effect of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Brit J Nutr* 49: 331-342, 1983.
21. Flowers CA, Kuizon M, Beard SL, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. A serum ferritin assay for the prevalence studies of iron deficiency. *Am J Haematol* 23: 141-151, 1986.
22. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM. and Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptors. *J Lab Clin Med* 114: 368-377, 1989.
23. Martínez-Torres C, Taylor P, Leets I, Tropper E, Ramírez J. Iron absorption from maize bread. *Food and Nutr. Bull.* 9: 62-69, 1987.

24. Hallberg L. Bioavailable nutrient density. A new concept applied in the interpretation of food iron absorption data. *Am J Clin Nutr* 34: 2242-2247, 1981.
25. Taylor P, Martínez-Torres-C, Leets I, Ramírez J, García-Casal M. and Layrisse M. Relationships among iron absorption, percent saturation of plasma transferrin and serum ferritin concentration. *J of Nutr* 118: 1110-1115, 1988.
26. Cook JD. and Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *J Clin Nutr* 29:859-867, 1976.
27. Monsen ER. and Cook JD. Food iron absorption in human subjects. Effect of the major constituent of a semisynthetic meal. *Am J Clin Nutr* 32: 804-808, 1979.
28. Hallberg L. and Rossander L. Absorption of iron from Western-type of lunch and dinner meals. *Am J Clin Nutr* 35: 502-509, 1982.
29. Rossander L, Hallberg L. and Björn-Rasmussen E. Absorption of iron from breakfast meals. *Am J Clin Nutr* 32: 2484-2489, 1979.
30. Hallberg L, Björn-Rasmussen E, Rossander L, Suwanik R, Pleehachinda R. and Malulee T. Iron absorption from some Asian meals containing contamination iron. *Am J Clin Nutr* 37: 272-277, 1983.
31. Galan P, Cheruvrier F, Zohoun I, Zohoun H, Chauliac and Herberg S. Iron absorption from typical west african meals containing contaminated Fe. *Brit J Nutr* 64: 541-546, 1990.
32. Björn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, Arvidsson R. Food iron absorption in man. Application of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. *J Clin Invest* 53:247-255, 1974.
33. Hallberg L, Garby L, Suwanik R. and Björn-Rasmussen E. Iron absorption from Southeast Asia Diets. *Am J Clin Nutr* 27:826-836, 1974
34. Hallberg L, Björn-Rasmussen E, Rossander L. and Suwanik R. Iron absorption from southeast Asia Diets. II. Role of various factors that might explain low absorption. *Am J Clin Nutr* 30:539-548, 1977.
35. Layrisse M, Martínez-Torres C, González M. Measurement of the total daily dietary iron absorption. *Am J Clin Nutr* 27: 152-162, 1974.
36. Acosta A, Amar M, Cornbluth-Szarfarc S, Dillman E, Fosi M, Gongora-Biachi R, Grebe G, Hertrampf F, Kremenchuzky S, Layrisse M, Martínez-Torres C, Morón C, Pizarro TM, Reynafarje C, Stekel A, Villavicencio D. and Zuniga H. Iron absorption from typical Latin American Diets. *Am J Clin Nutr* 39: 953-962, 1984.
37. Pabón ML, Munevar E, Ramírez J, Martínez-Torres C. and Layrisse M. Iron absorption from typical colombian diets. *Nutrition Research* 10:15-22, 1990.
38. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group. Requirements of Vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B12. Geneve, 1988.
39. Layrisse M, Martínez-Torres C, Méndez-Castellano H, Taylor P, Fossi M, López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Jaffe W, Leets I, Tropper E, García-Casal MN, Ramírez J. Relationship between iron bioavailability from diets and the prevalence of iron deficiency. *Food Nutr. Bull.* 12: 301-309, 1990.
40. Taylor P, Martínez-Torres C, Méndez-Castellano H, Jaffe W, López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Leets I, Tropper E, Ramírez J, García-Casal MN. and Layrisse M. iron bioavailability from diets consumed by different socioeconomic strata of the Venezuelan population. *J Nutr* 125:1860-1868, 1995.
41. Layrisse M, Cháves JF, Méndez-Castellano, H, Bosch V, Tropper E, Bastardo B, González E. Early response to the impact of iron fortification in the Venezuelan population. (Enviado a *Am J Nutr*).
42. Layrisse M, García-Casal MN, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. The role of vitamin A on the inhibition of nonheme iron absorption. Preliminary Results (Enviado a publicación).

# Estrategias para la prevención de la deficiencia de hierro: fortificación con hierro de los alimentos

Richard F. Hurrell

---

Existen claras evidencias de la alta prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en los países en desarrollo y en menor grado en los países más industrializados del mundo. Los grupos poblacionales más críticamente afectados son los niños en edad preescolar, los escolares y las mujeres en edad reproductiva. Casi 50% de los individuos en estos grupos padecen anemia en los países menos desarrollados del SE Asiático y Africa, 25% en América Latina y 10% en los países industrializados de Europa (De Maeyer and Adills-Tegman, 1985). Además de las deletéreas consecuencias fisiológicas de la deficiencia de hierro sobre el individuo que la padece, bajo el punto de vista de la salud pública en los países en desarrollo puede tener significativas consecuencias sobre los presupuestos sanitarios, desperdicio de recursos educativos y menor productividad.

Antes de considerar ninguna estrategia de intervención para prevenir la deficiencia de hierro, su etiología debe ser comprendida lo cual es bastante complejo en los países en vías de desarrollo. En los países industrializados el consumo de insuficiente cantidad de hierro absorbible para cubrir las necesidades es habitualmente la única causa. En los países en desarrollo el consumo insuficiente de hierro absorbible puede ser el principal factor (Layrisse et al. 1980) pero puede estar agravado por infestaciones parasitarias, malaria y deficiencia de Vitamina A (Hercberg et al., 1987; Siharno et al., 1993). El principal factor causal en los países en desarrollo no es la baja ingesta de hierro sino más bien su baja absorción. La ingesta de hierro es con frecuencia relativamente alta -hasta 20 mg/día- (Hercberg et al., 1987) y fácilmente se alcanzan las recomendaciones para Europa o USA (10-15 mg/día NRC, 1989). Desafortunadamente, mucho del hierro ingerido es un hierro pobremente biodisponible proveniente de vegetales o de la contaminación del suelo, con escaso hierro biodisponible de tejidos animales.

Los principales cereales, legumbres y otros alimentos principales contienen niveles muy altos de ácido fítico que es un potente inhibidor de la absorción (Hallberg et al., 1987; Hurrell et al., 1992); otros, como el sorgo, contienen compuestos fenólicos que también afectan muy negativamente la absorción del hierro (Gillooly et al., 1983) al unirse a éste en el intestino formando compuestos no absorbibles. La ingestión de alimentos que facilitan la absorción del hierro como ser el ácido ascórbico de frutas y vegetales (Bollot et al., 1987) o tejido muscular (Taylor et al., 1986) es habitualmente escasa.

La fortificación de alimentos es con frecuencia considerada la mejor alternativa costo-efectivo a largo plazo para reducir la prevalencia de deficiencia de hierro (Cook & Reusser 1983; Bothwell and McPhail, 1992). Ello puede ser hecho como "medicación masiva" fortificando alimentos tales como



cereales, leche, sal, condimentos que son consumidos por la población en riesgo y por aquellos que tienen ninguna o escasa necesidad de más hierro. Otra alternativa son los programas de fortificación dirigidos a grupos en riesgo en los que se escoge un alimento preferencialmente consumido por esos grupos. Los programas de fortificación dirigidos son relativamente fáciles de diseñar e instrumentar para alimentos infantiles -tales como fórmulas o cereales infantiles comerciales- o para escolares incluyendo comidas como jugos o galletas fortificadas. Por el contrario, fortificar alimentos específicamente destinados a mujeres en edad fértil es mucho más difícil; para este grupo de población, la fortificación de un alimento ampliamente consumido parecería la mejor alternativa aunque hombres y mujeres postmenopáusicas, que no requieren de más hierro, también lo consumirían.

En los países industrializados existe preocupación sobre si el exceso de hierro podría afectar la salud a través del aumento de arteriosclerosis (Salomere et al. 1992) y de cáncer (Stevens et al., 1988) debido al aumento de los fenómenos oxidativos. En países en desarrollo, con menor ingesta de hierro biodisponible, estas consideraciones posiblemente no tengan asidero. La prevalencia de anemia en hombres se ha estimado en 2% en Europa, 4% en América del Norte, 13% en América Latina, 20% en África y 32% en el sudeste de Asia (De Maeyer and Adiels-Tegman, 1985).

Aunque la alta prevalencia de la deficiencia de hierro se conoce desde hace más de 50 años, las intervenciones realizadas, incluyendo la fortificación de hierro, han tenido escaso éxito. El único éxito reconocido ha sido en países desarrollados como EEUU y Suecia en los que se ha producido una continuada caída en la prevalencia en niños y preescolares y se atribuye al consumo masivo de fórmulas lácteas fortificadas con hierro (Yip et al., 1987). La actualmente baja prevalencia de anemia ferropénica en mujeres en edad fértil en EEUU (2,9% según la encuesta NHANES II) (Cook et al. 1986) podría también deberse al consumo de alimentos fortificados (Bothwell and Mc. Phail, 1992). La fortificación de productos a base de cereales tales como pan blanco, masitas, crackers, harina de maíz, escamas de maíz, pasta y cereales para el desayuno está muy difundida, tanto que el hierro de fortificación de estas fuentes representó, según lo determinado en la NHANES II, el 20% de la ingesta total de hierro (Block et al., 1985; Hurrell & Jacob, 1990).

En los países en desarrollo, aunque existen algunos estudios pilotos de fortificación que han mostrado promisorios resultados, no hay noticia de éxitos sobresalientes, excepto quizás en Chile (Walter et al., 1990, 1993b). Esto puede deberse a la falta de compromiso político, insuficiente financiación, escaso apoyo técnico de las industrias locales o multinacionales, pobres redes de mercadeo o falta de programas de educación nutricional de los consumidores, condiciones todas consideradas necesarias para el éxito de programas de fortificación (INACG, 1990). Otra razón podría ser que la deficiencia de hierro se debe a factores otros que insuficiencia alimentaria de hierro absorbido, y claramente la uncinariasis, malaria y la deficiencia de vitamina A deberían ser consideradas en cualquier estrategia de fortificación de alimentos. Sin embargo, si se acepta que la baja disponibilidad del hierro alimentario es el principal determinante de la anemia por deficiencia de hierro en los países en desarrollo (McPhail & Bothwell, 1992), incrementando la provisión de hierro absorbible en los alimentos debería disminuir la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro. Esto requiere de la cuidadosa selección de los vehículos de fortificación y del compuesto de hierro a emplearse para fortificar los alimentos. Sin embargo, si el alimento vehículo contiene potentes inhibidores de la absorción, el hierro de fortificación será pobremente absorbido y tendrá escaso impacto sobre el estado nutricional del consumidor. El éxito de un programa de fortificación depende fuertemente de que el hierro agregado se encuentre en una forma absorbible a la vez que protegido de los principales inhibidores.

Esta revisión se concentrará en los aspectos técnicos de los que dependen la elección del vehículo y del compuesto de fortificación con la mira puesta en la adecuada absorción del hierro de

fortificación. La optimización del compuesto de fortificación en relación a la biodisponibilidad y problemas organolépticos se discutirá en primer lugar. Luego se describirán los métodos que pueden ser empleados para proteger a los compuestos de fortificación de los inhibidores de la absorción; éstos incluyen la adición de ácido ascórbico, el empleo de hemoglobina o de sangre disecada, y el empleo de NaFeEDTA. Finalmente, los principales vehículos para la fortificación con hierro serán discutidos en relación a problemas organolépticos potenciales, a la presencia de inhibidores de la absorción así los como posibles compuestos de fortificación a ser empleados.

## **OPTIMIZACION DE LOS COMPUESTOS DE FORTIFICACION**

Algunas de las características de los compuestos de hierro habitualmente empleados para fortificación de alimentos se muestran en el Cuadro 1. A título práctico pueden dividirse en cuatro grupos: a) aquellos que son fácilmente solubles en agua, b) aquellos que son escasamente solubles en agua pero que lo son en soluciones levemente ácidas como el jugo gástrico, c) aquellos que no son solubles en agua pero tampoco en soluciones débilmente ácidas y d) compuestos de hierro protegidos. El Cuadro 1 da valores aproximados de su biodisponibilidad relativa en ratas y en el hombre, además de su costo relativo; una descripción más exhaustiva de éstos y otros compuestos puede buscarse en Hurrell, 1985. El costo de los compuestos experimentales más recientes tales como el NaFeEDTA, ortofosfato férrico amónico (Hallberg, et al., 1989) y hemoglobina depende en buena medida de las cantidades adquiridas. En general, los compuestos solubles en agua tienen elevada biodisponibilidad en la rata y en el humano, de la misma manera que los compuestos que no son solubles en agua pero que lo son en ácidos débiles. Aquellos compuestos que son pobremente solubles en ácidos débiles tienen una biodisponibilidad de baja a moderada; esto es debido a su variable disolución en el jugo gástrico, además de las características propias del compuesto (Hurrell, 1984) y a la composición del alimento (Hallberg et al., 1986).

Si bien parecería lógico emplear siempre los compuestos de mayor biodisponibilidad, éstos lamentablemente producen cambios inaceptables para el consumidor en el color y el sabor en numerosos alimentos. Optimización significa por lo tanto seleccionar el compuesto con mayor potencial de absorción que no produzca problemas organolépticos en el alimento vehículo.

## **BIODISPONIBILIDAD**

La absorción de un compuesto de fortificación depende principalmente de su solubilidad en el jugo gástrico. Los compuestos hidrosolubles como el sulfato ferroso se disuelven instantáneamente en el jugo gástrico, mientras que otros menos solubles como el hierro elemental raramente se disuelven en su totalidad. Una vez disuelto, el hierro de fortificación entra al pool común, donde su absorción (como la de todo el pool de hierro) dependerá del contenido en ligandos inhibidores o favorecedores en la comida, y del estado nutricional en hierro del individuo. Fitatos y polifenoles, por ejemplo, y un estado nutricional satisfactorio disminuirán la absorción; ascorbato o un estado nutricional deficiente aumentarán la absorción.

En razón de que el estado nutricional en hierro y los diversos componentes de las comidas pueden afectar notablemente la absorción del hierro, la absorción de un compuesto de hierro puede variar desde menos de 1% a casi 100%. Por lo tanto, cuando se comparan diferentes compuestos, su biodisponibilidad debe ser medida en relación a un compuesto de referencia. El compuesto de referencia es habitualmente el sulfato ferroso al cual se le asigna una biodisponibilidad relativa (BDR) de 100. Recientemente se ha demostrado que el test de repleción de hemoglobina en ratas y la medición del hierro dializable in-vitro son aceptables predictores de la biodisponibilidad del

## CUADRO 1

### PROPIEDADES DE LAS FUENTES DE HIERRO COMUNMENTE EMPLEADAS PARA FORTIFICAR ALIMENTOS <sup>+</sup>

	Contenido aproximado de Fe (%)	Biodisponibilidad relativa Rata / Humano		Costo relativo *
		Rata	Humano	
SOLUBLE EN AGUA				
Sulfato ferroso 7H <sub>2</sub> O	20	100	100	1.0
Sulfato ferroso anhidro	33	100	100	0.7
Gluconato ferroso	12	97	89	5.1
Lactato ferroso	19	-	106	4.1
Citrato férrico amónico	18	107	-	2.1
POCO SOLUBLES EN AGUA/ SOLUBLES EN MEDIO ACIDO				
Fumarato ferroso	33	95	100	1.3
Succinato ferroso	35	119	92	4.1
Sacarato ferroso	10	92	74	5.2
INSOLUBLES EN AGUA/ POCO SOLUBLES EN MEDIO ACIDO				
Ortofosfato férrico	28	6-46	25-32	4.1
Ortofosfato férrico amónico (EKA Nobel, Suecia)	19	-	30-60	-
Pirofosfato férrico	25	45-58	21-74	2.3
Hierro elemental en polvo: electrolítico carbonilo	98	44-48	5-100	0.5
reducido	98	39-66	5-20	1.0
	97	24-54	13-148	0.2
COMPUESTOS PROTEGIDOS				
NaFe EDTA	14	-	28-416	6.0
Hemoglobina	0.34	-	100-700	-

<sup>+</sup> Adaptado de Hurrell 1985; Bothwell & McPhail 1992

\* En relación al sulfato ferroso 7H<sub>2</sub>O = 1.0, para la misma concentración de hierro.

hierro en el humano (Forbes et al., 1989). La BDR de varios compuestos de hierro es bien conocida (Cuadro 1). Los nuevos compuestos pueden ser tamizados mediante estudios en animales e in-vitro, aunque estudios en humanos a la larga son necesarios.

Es posible preparar compuestos marcados con isótopos radioactivos (Hurrell et al., 1989; 1991) o con isótopos estables (Fomon et al., 1989) que proveen útil confirmación de la absorción de los compuestos más solubles. Sin embargo, en aquellos compuestos que son escasamente solubles en ácidos diluidos, tales como fosfatos o polvos de hierro elemental, no se puede estar absolutamente seguro que la marcación del compuesto experimental hecha a pequeña escala tenga las mismas características físico-químicas de los compuestos comerciales (Forbes et al., 1989). En estos casos la mejor confirmación de la eficacia son los estudios de intervención controlando el estado nutricional en hierro de los individuos. (Walter et al., 1993a)

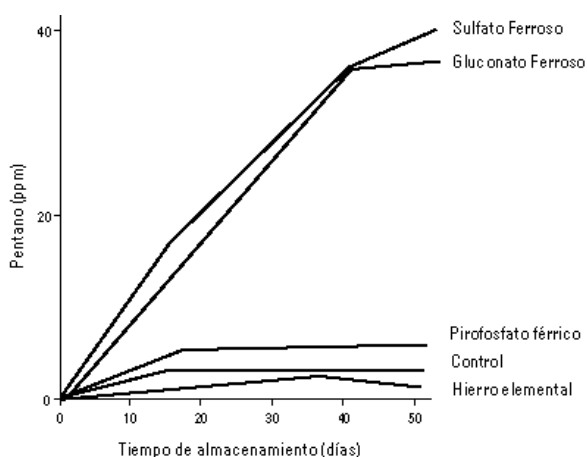
## PROBLEMAS ORGANOLEPTICOS

Al agregarlos a las comidas, los compuestos de hierro frecuentemente producen alteraciones en el sabor y en el color que son inaceptables para el consumidor. También pueden producir precipitación cuando son agregados a la salsa de pescado (Garby, 1985) o cuando el azúcar fortificada con hierro es añadida al té (Disler et al., 1975). Muchos compuestos de hierro son de color y no pueden ser empleados para fortificar alimentos de colores claros. Además los compuestos que son más solubles frecuentemente reaccionan con sustancias en los alimentos dando origen a compuestos coloreados. Los cereales infantiles se tornan grisáceos con la adición de sulfato ferroso o azul oscuro si contienen banana. Con frecuencia los compuestos fenólicos han sido incriminados y Douglas et al. (1981) han mostrado que el sulfato ferroso, lactato ferroso, gluconato ferroso, citrato amónico férrico, así como el menos soluble fumarato ferroso y citrato férrico producen colores extraños cuando son adicionados a leche chocolatada. La sal de mesa fortificada con sulfato ferroso u otros compuestos solubles de hierro toma un color amarillento o marrón (Narasinga Rao, 1985).

También los sabores extraños pueden derivar del sabor metálico propio del hierro, especialmente en bebidas. Sin embargo el efecto catalítico del hierro sobre la oxidación de lípidos en cereales durante su almacenamiento es el principal problema. Como en el caso de la decoloración de los productos, son los compuestos solubles en agua, como el sulfato ferroso, los que más promueven la oxidación de las grasas y reducen su vida media. Un método conveniente para evaluar la potencialidad de los diferentes compuestos de hierro de fortificación para promover la oxidación de las grasas es la medición del pentano que se forma en el espacio libre de latas selladas conteniendo el cereal fortificado con hierro (Hurrell et al., 1989a). El pentano es el principal hidrocarburo formado durante la degradación oxidativa del ácido linoleico, y su formación se correlaciona con la formación de aromas indeseables. La Figura 1 muestra la tasas de formación de pentano durante el almacenamiento de una harina de trigo precocida conteniendo varias sales de hierro (a la concentración de 15 mg Fe cada 100 gr de harina). El sulfato ferroso y el gluconato ferroso rápidamente generaron pentano y los alimentos fueron juzgados como inaceptables por un panel de degustadores después de seis semanas de almacenamiento. Similar rancidez oxidativa puede ocurrir en productos lácteos al agregarse hierro (Edmonson et al., 1971; De Mott, 1971).

**FIGURA 1**

**Formación de pentano en harina de trigo fortificada con diferentes compuestos de hierro según el tiempo de almacenamiento (adaptado de Hurrell, 1984)**



## Compuestos solubles en agua

Los compuestos solubles en agua son los compuestos de hierro de más alta biodisponibilidad, y a la vez los que tienen más capacidad para afectar el sabor y el color de los alimentos a los cuales se agregan. Son obviamente esenciales para fortificar productos líquidos y habitualmente existe escasa diferencia entre compuestos con respecto a su biodisponibilidad, y a los problemas organolépticos que pueden ocasionar. El sulfato ferroso es el más barato y es ampliamente empleado en la fortificación de fórmulas infantiles; también es empleado para fortificar pasta o harina de trigo que son almacenados por sólo corto tiempo. Otras alternativas son el gluconato ferroso, lactato ferroso y citrato amónico férrico. Aunque no existen evidencias que las sales férricas solubles sean absorbidas en menor medida que las ferrosas cuando el hierro está en forma ionizada, es posible que el hierro férrico se una más fuertemente con inhibidores de la absorción tales como el ácido fítico o polifenoles.

## Compuestos solubles en soluciones ácidas débiles

Recientemente se han identificado varios compuesto que son escasamente solubles en agua pero muy solubles en ácidos diluidos. Estos compuestos son el fumarato ferroso, succinato ferroso y sacarato férrico. Su ventaja es que causan problemas tecnológicos mucho menores que los compuestos solubles en agua, a pesar de que igual entran en el pool común de hierro durante la digestión de los alimentos. Se han propuesto para ser usados en la fortificación de cereales infantiles (Hurrell et al., 1989a) y en polvos para bebidas de chocolate (Hurrell et al., 1991). El Cuadro 2 muestra los resultados de estudios de absorción en sujetos adultos que recibieron una bebida chocolatada o un cereal infantil marcados con  $^{55}\text{Fe}$  y sulfato ferroso marcado con  $^{59}\text{Fe}$ . La bebida chocolatada contenía 5 mg de hierro y 25 mg de ácido ascórbico por ración (Hurrell et al., 1991) y el cereal infantil. 7.5mg de hierro y 35 mg de ácido ascórbico por ración. La absorción del sulfato ferroso de las comidas de control varió de 3 a 6%. La absorción de hierro del fumarato ferroso y del succinato ferroso fue por lo menos tan buena, sino mejor, que la del sulfato ferroso. La absorción de hierro a partir del fumarato fue el doble que la del sulfato ferroso en la bebida chocolatada; en este caso el compuesto de hierro puede haber sufrido algunas reacciones durante el proceso de manufactura del polvo para preparar la bebida chocolatada, que incluía una fase de secado al vacío. En el cereal infantil, el fumarato ferroso fue mezclado en seco después del procesamiento final y mostró un porcentaje de absorción equivalente a la del sulfato ferroso.

### CUADRO 2

#### ABSORCION DE HIERRO DE UNA BEBIDA CHOCOLATADA Y DE UN CEREAL INFANTIL<sup>+</sup>

	BEBIDA CHOCOLATADA		CEREAL INFANTIL	
	% ABS	BDR *	% ABS	BDR
Sulfato ferroso, control	3.5-5.7	100	2.6-4.3	100
Fumarato ferroso		201		100
Succinato ferroso		111		92
Sacarato férrico		39		74
Pirofosfato férrico		21		39

+ Hurrell 1989a, 1991; Hurrell & Cook datos no publicados

\* BDR = Biodisponibilidad relativa; absorción del compuesto de prueba comparado con la absorción del ascorbato ferroso (BDR=100) en el mismo individuo.

El sacarato férrico demostró tener una variable pero moderada absorción (BDR 39-74); el pirofosfato férrico mostró también una absorción variable pero en general baja (BDR 20-39). Pareciera ser que estos compuestos son menos solubles en el jugo gástrico en presencia de la bebida chocolatada que en presencia del cereal infantil. Ninguno de los dos compuestos produjo problemas organolépticos en los productos estudiados. En la bebida chocolatada el succinato ferroso resultó satisfactorio pero el fumarato ferroso causó pérdida de color si era preparado con agua hirviendo. Ambos compuestos de hierro resultaron organolépticamente satisfactorios al ser adicionados a cereales infantiles simples, pero se produjeron problemas de decoloración con las variedades más ácidas que contenían frutas.

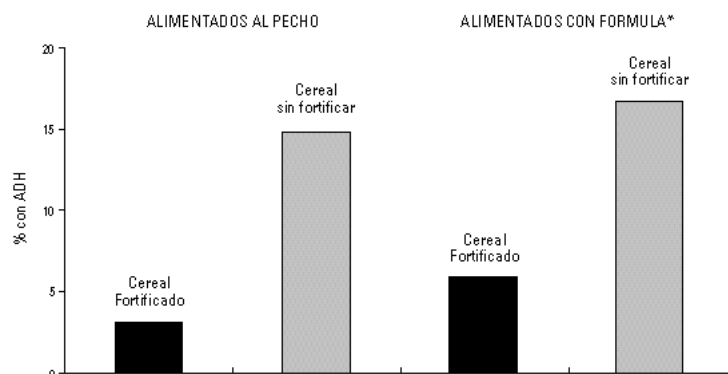
### **Compuestos de hierro pobremente solubles en ácidos débiles**

Estos compuestos son el pirofosfato férrico, el ortofosfato férrico, el ortofosfato férrico amónico y los polvos de hierro elemental producidos por técnicas de carbonilo, electrólisis o reducción (Patrick, 1985; Hurrell, 1992). Son los compuestos más frecuentemente empleados en la fortificación de alimentos siendo su principal virtud no causar problemas organolépticos. Su desventaja es que tienen una absorción muy variable pues no se disuelven con facilidad en el jugo gástrico. Estudios en animales indicarían que su absorción es aproximadamente la mitad del sulfato ferroso (Hurrell et al., 1989a). Los estudios realizados en humanos han producido resultados variables y conflictivos, lo cual podría deberse a que los compuestos ensayados tenían características físico-químicas diferentes a los compuestos comerciales (Ríos et al., 1973; Bjorn-Rasmussen et al., 1977; Forbes et al., 1989) o a la influencia de los diferentes alimentos sobre la disolución del compuesto en el jugo gástrico. Hallberg et al. (1986) encontraron, por ejemplo, que la BDR en el hombre del mismo compuesto de hierro carbonilo variaba entre 5-20% y que la del ortofosfato férrico amónico de 30-60% (Hallberg et al., 1989), debido nada más que a la composición del alimento con el que fueran suministrados. Cuando el hierro carbonilo es consumido aisladamente de las comidas, a dosis farmacológicas de 100 mg puede tener una BDR de 70% en relación al sulfato ferroso (Devasthali et al., 1991).

Es probable que los bajos niveles de hierro elemental (40 mg/kg) adicionados a la harina de trigo (para restituir hierro a la concentración original del grano de trigo entero) tenga escaso impacto sobre la nutrición en hierro, pero que los niveles mucho más altos en que es añadido a los cereales infantiles (200-550 mg/kg), conjuntamente con ácido ascórbico como potenciador de la absorción, pueden contribuir sustancialmente a la prevención de la anemia por deficiencia de hierro. En un reciente estudio, Walter et al. (1993a) evaluaron el estado nutricional en hierro de 500 niños que recibieron un cereal fortificado o sin fortificar. El cereal era a base de arroz y estaba fortificado con 550 mg/kg de hierro electrolítico. Ambos cereales eran combinados para ser dados a los niños con una fórmula láctea que contenía 66 mg/l de ácido ascórbico. La prevalencia de anemia (hemoglobina <11 g/dl con por lo menos otros dos parámetros de nutrición férrica con valores por debajo de la normalidad) a los 8 meses de edad en niños que fueron alimentados exclusivamente al pecho durante los primeros cuatro meses de vida y que subsecuentemente recibieron el cereal fortificado (aprox. 30 g/día) fue de aproximadamente 3% comparado con el grupo que recibió el cereal no fortificado en el que fue 15% (Fig 2). De la misma manera, en los niños predominantemente alimentados con fórmula (no fortificada con hierro), la prevalencia de anemia fue 6% comparada con 17% en los que recibieron el producto no fortificado.

**FIGURA 2**

**Prevalencia de anemia por deficiencia de hierro (ADH) en niños de 8 meses de edad alimentados con cereales fortificados o no fortificados (Walter et al., 1993a)**



\* Los niños fueron alimentados al pecho o con fórmula por lo menos durante 4 meses; luego recibieron el cereal como parte de una dieta mixta. La fórmula no estaba fortificada con hierro.

### **Compuestos de hierro encapsulado**

Tanto el sulfato ferroso como el fumarato ferroso están disponibles en el comercio en forma encapsulada. Habitualmente el recubrimiento está compuesto por aceites parcialmente hidrogenados, como ser soja o algodón, o etilcelulosa. El recubrimiento tiene escasa influencia sobre la BDR en estudios en ratas (Hurrell 1995) y puede prevenir de una manera eficiente los cambios oxidativos durante el almacenamiento de cereales o en fórmulas infantiles fortificadas con los fácilmente oxidables ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Sin embargo, la mayoría de los recubrimientos son sensibles al calor y a temperaturas superiores a 50-70°C frecuentemente no previenen modificaciones indeseables en el color del alimento. El estearato de zinc es el único recubrimiento propuesto que tiene un elevado punto de fusión (122°C) y su BDR en ratas se ha estimado en 70% del sulfato ferroso (Zoller et al., 1980)

### **Protección y aumento de la biodisponibilidad del hierro de fortificación**

Muchos alimentos vehículos para la fortificación con hierro contienen sustancias que inhiben su absorción. Los cereales contienen ácido fítico y ocasionalmente polifenoles, la leche contiene calcio y caseína, las bebidas chocolatadas contienen polifenoles. Además, muchas dietas de cereales y leguminosas de los países en desarrollo, son frecuentemente ricas en fitatos y en polifenoles. Con el objetivo de asegurar un nivel de absorción del hierro de fortificación compatible con la preservación del estado nutricional en hierro, es necesario prevenir la reacción de hierro con los mencionados inhibidores de su absorción antes mencionados. Esto puede lograrse mediante la adición de un favorecedor de la absorción. El más común es el ácido ascórbico. Alternativas son la hemoglobina bovina y NaFeEDTA en los cuales el hierro está en una forma protegida.

### **Acido ascórbico**

Al ser agregado a los alimentos, el ácido ascórbico puede incrementar varias veces la absorción del hierro natural de los alimentos, y del empleado en la fortificación. Su efecto se debe a su poder reductor y a su acción quelante. Puede reducir el hierro de la forma férrica a la ferrosa y/o



mantenerlo en estado ferroso previniendo o disminuyendo de esta manera la formación de compuestos insolubles con los inhibidores de la absorción o con el ion hidróxido en el intestino. Además puede formar compuestos solubles con el hierro a bajo pH, que permanecen solubles y absorbibles en el más alcalino Ph del duodeno. Layrisse et al. (1974) hallaron que en adultos venezolanos la absorción del hierro de 100 g de una comida a base de maíz que contenía 2.8 mg Fe/100 g se incrementaba seis veces (de 1,4% a 7.9%) al agregarse a la misma 70 mg de ácido ascórbico. Cook and Monsen (1977) encontraron que la absorción de hierro en hombres jóvenes de una fórmula líquida conteniendo 4.1 mg/l aumentaba de 0.8% a 7.1% a medida que el ácido ascórbico añadido a la fórmula aumentaba de 25 a 1000 mg/l. Más recientemente, Siegenberg et al. (1991) publicaron que el efecto del ácido ascórbico sobre fitatos y polifenoles es dosis-dependiente y que tan poco como 30 mg de ácido ascórbico podrían contrarrestar totalmente el efecto inhibitorio del ácido fítico (58 mg de fitato P) en fibra de maíz añadida al pan blanco, mientras que >50 mg ácido ascórbico pueden contrarrestar 100 mg de polifenoles añadidos como ácido tánico.

El ácido ascórbico incrementa la absorción de todos los compuestos de hierro empleados para fortificación en similar medida (Forbes et al. 1989). El Cuadro 3 muestra la influencia del ácido ascórbico sobre la absorción de hierro de fortificación añadido a cereales. Derman et al. (1980) demostró que la absorción del hierro de cereales infantiles fortificados con citrato amónico ferroso por parte de mujeres adultas con bajos depósitos de hierro era sólo 1% en ausencia de ácido ascórbico pero se incrementaba de 4 a 10 veces cuando se añadía ácido ascórbico. También Forbes et al. (1989) observaron que la absorción de hierro en hombres y mujeres adultos de una comida (polenta o una papilla de leche) conteniendo 3 mg de hierro como sulfato ferroso, ortofosfato férrico o hierro electrolítico era 1 a 4 % en ausencia de ácido ascórbico pero luego de su adición la absorción se incrementaba 1 a 4 veces.

### CUADRO 3

#### EFFECTO DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE LA ABSORCION DEL HIERRO DE FORTIFICACION EN CEREALES INFANTILES

Autor*/ Tipo de comida	Compuesto de hierro	(mg)	% de absorción de hierro		(mg)
			sin ácido ascórbico	con ácido ascórbico	
Forbes et al. (1989)/ H. maíz con leche	Ortofosfato férrico	3	0.83	3.29	100
	Sulfato ferroso	3	4.5	15.4	100
	Hierro electrolítico	3	3.4	8.0	100
Derman et al. (1980)/ Cereal infantil	Citrato ferroso amónico	5	0.8	10.3	50
	Sulfato ferroso	6.9	1.0	3.7	24

\* La ferritina sérica promedio en el estudio de Forbes et al. (1989) era 28 mg/l; en el de Derman et al. (1980) 13 m/l.

En una fórmula láctea infantil basada en leche de vaca, fortificada con 15 mg/l de hierro como sulfato ferroso, la absorción era sólo de 3% en ausencia de ácido ascórbico pero aumentaba a 5% con la adición de 100 mg/l de ácido ascórbico y a 8% con 200 mg/l (Techel et al., 1986). A la baja absorción de hierro de la primera fórmula fue atribuida la relativa ineficacia de una intervención de campo basada en este producto (Walter et al., 1990); sin embargo, en posteriores estudios con el producto que contenía 100 mg/l de ácido ascórbico, la prevalencia



de anemia entre niños de 15 meses fue de sólo 5.5% en comparación con 30% entre niños que recibieron la leche sin fortificación (Steckel et al., 1988).

La hemoglobina es una forma de hierro alimentario que está naturalmente protegida de los principales inhibidores de su absorción como son el ácido fítico y los polifenoles. El hierro está contenido dentro del anillo de profirina de la molécula de heme, que es roto durante la digestión y que es captado, intacto, hacia las células mucosas (Conrad et al., 1966, 1967). El hierro es liberado dentro de la mucosa intestinal a través de la acción de la oxigenasa del heme (Raffin et al., 1974) y de esta manera es impedido de reaccionar con los ligandos inhibidores y facilitadores de su absorción en la luz del intestino. El hierro de la hemoglobina sin embargo, es mejor absorbido que el hierro heme sin la globina, y todavía más estimulado en presencia de tejido muscular (Martínez-Torres and Layrisse 1971; Hallberg et al., 1979). La naturaleza de este fenómeno no está bien elucidada pero parecería estar relacionada con productores de digestión que previenen la polimerización de las moléculas de heme que reducen su absorción (Conrad et al., 1966).

Cuando es empleada como fortificante, la hemoglobina es añadida en la forma de glóbulos rojos secos. Su principal ventaja es que la absorción de hierro es relativamente alta y predecible. En los estudios de absorción influye poco la composición de las comidas y, aunque varía algo en relación al estado nutricional en hierro de los sujetos experimentales (Olivares et al., 1993), esta variación es notablemente menor que la que es dable observar con el hierro no-heme. Monsen et al. (1978) estimaron que el hierro heme se absorbería entre 15 y 35% dependiendo de los depósitos de hierro por lo que cabría la posibilidad de una gradual acumulación de hierro en los tejidos si los productos fortificados con hemoglobina no se apuntan específicamente a los grupos de riesgo. La principal desventaja de la hemoglobina como compuesto de fortificación es su bajo contenido en hierro (0.34 mg/100 g) y su intenso color rojo amarronado. En cereales infantiles, 5 gr de glóbulos rojos bovinos disecados por cada 100 g de cereal de arroz son necesarios para proveer 14 mg de hierro tornando al producto de un color marrón oscuro. La absorción fue sin embargo 14% en lactantes de 8 meses, y aunque la molécula de globina carece de isoleucina, es rica en lisina y provee una cantidad de proteína extra a dietas mixtas (Calvo et al., 1989). Los otros inconvenientes se refieren a las dificultades inherentes a la obtención, secado y almacenamiento de la sangre bovina, las dificultades para obtenerla en países en los cuales se consume poca carne y a creencias religiosas que prohíben el consumo de carne.

Sin embargo en América Latina, donde la disponibilidad de sangre bovina es generosa en muchos países, dos estudios de campo han demostrado su eficacia como fortificante. En el primero (Hertrampf et al., 1990), arroz extruido con 5% de hemoglobina concentrada fue administrada a niños de 4-12 meses de edad y su estado nutricional en hierro comparado con el de otros niños que recibían los alimentos sólidos habituales (vegetales y carne). En el grupo control a los doce meses, la prevalencia de anemia por deficiencia en hierro era 17% comparado con sólo 6% en los niños que consumían más de 30 g diarios de cereal fortificado. En un segundo estudio (Walter et al., 1993b), tres bizcochos de trigo, de 10 gramos cada uno, conteniendo 6% de concentrado de hemoglobina fueron incorporados a la merienda escolar durante un período de tres años. En una evaluación de 1000 niños beneficiarios del programa escolar se encontraron diferencias significativas en los niveles de ferritina y hemoglobina entre los niños que consumieron, o no, los bizcochos fortificados; sin embargo la prevalencia de anemia entre los niños de 10-16 años fue sorprendentemente baja y en las niñas descendió de 1.3% a 0.5% comparado con los varones en los que descendió de 0.8 a 0.4%. Los autores concluyeron que el programa de intervención con los bizcochos podría haber tenido un impacto más evidente sobre el estado nutricional en áreas donde la prevalencia de deficiencia de hierro en los escolares es mayor.

#### **NaFeEDTA**

El empleo de NaFeEDTA como aditivo ha sido recientemente actualizado por INCG (1993) y fue enfáticamente recomendado por este grupo consultivo como el compuesto de hierro más apto para condiciones como las de los países en desarrollo. La aceptación provisional del Comité de Expertos FAO-OMS sobre Aditivos Alimentarios (JECFA, 1993) para el uso de NaFeEDTA en programas supervisados de fortificación en poblaciones deficientes en hierro ha abierto el camino para programas de fortificación a gran escala. Otros compuestos que contienen EDTA, NaEDTA y Na<sub>2</sub>CaEDTA son ampliamente empleados en la industria alimentaria en los países desarrollados para prevenir cambios organolépticos inducidos por metales. La molécula de EDTA forma FeEDTA en el tracto intestinal de manera que combinaciones de Na<sub>2</sub>EDTA y sulfato ferroso y otros compuestos de hierro pueden también ser considerados con propósito de fortificación.

**Química:** El EDTA (ácido etilen diamino tetraacético) es un quelado hexadentado ligando a través de sus 4 grupos ácidos carboxílicos y 2 grupos amino. Puede combinarse prácticamente con todos los metales de la tabla periódica. Su efectividad como quelante depende de la constante de estabilidad entre EDTA y el metal; esto es influenciado por el Ph y la razón molar, y cualquier metal capaz de formar un complejo más fuerte con EDTA desplazará parcialmente al otro. De los metales nutricionalmente trascendentes, Fe<sup>3+</sup> tiene la mayor constante de estabilidad log K de 55.1, seguido por el cobre (18.4), zinc (16.1) y Fe<sup>2+</sup> (14.6), calcio (10.7), Magnesio (8.7) y sodio (1.7). Los metales peligrosos como mercurio (20.4), plomo (17.6) y aluminio (15.5), y quizás manganeso (13.5) también tienen relativamente altas constantes de estabilidad. La situación es algo complicada por tener un pH óptimo para la formación de complejos entre 1 y 10. El pH óptimo para la formación de complejos entre Fe<sup>3+</sup> y EDTA es pH 1, Cu es pH 3, Zn es pH 4 y Fe<sup>2+</sup> es pH 5, Ca es pH 7.5 y Mg es pH 10 (West and Sykes, 1960).

Basados en el pH óptimo, el efecto predecible en el intestino entre NaFeEDTA y CaNa<sub>2</sub>EDTA en los alimentos sería como sigue. En el estómago Fe<sup>3+</sup> del NaFe EDTA permanecería firmemente unido al EDTA mientras que el Ca y el Na del CaNa<sub>2</sub>EDTA se disociarían y el EDTA se uniría al Fe del pool común de hierro. De esta manera, aún con la adición de CaNa<sub>2</sub>EDTA se formaría FeEDTA en el estómago. En el duodeno el hierro sería liberado y absorbido (Candela et al., 1984) y el EDTA se uniría presumiblemente y en sucesión al Cu (pH3), Zn (pH4) y Fe<sup>2+</sup> (pH5) pero la mayoría de los metales son liberados para su absorción pues <5% de t<sub>p</sub> metal:compuestos EDTA son absorbidos (<1% FeEDTA) y son excretados directamente por la orina (McPhail et al., 1981). Más del 95% de la molécula de EDTA es excretada en las heces. Teóricamente en el ileón y en el colon podría unirse al Ca que tiene un pH óptimo de 7.5 para la formación de complejos. El Mg, con una baja constante de estabilidad y un pH óptimo muy alto (10.5) probablemente no reaccione.

**Absorción del hierro de NaFeEDTA:** La principal ventaja del NaFeEDTA sobre otros compuestos de fortificación es que evita la unión del hierro con el ácido fítico presente en numerosos cereales y legumbres. Por eso la absorción de hierro de NaFe EDTA en alimentos o comidas con elevado contenido en ácido fítico es 2 a 3 veces mayor que la del sulfato ferroso (Cuadro 4). Con alimentos menos inhibidores como la papa o la mandioca, la diferencia de absorción entre ambos compuestos es mínima. En comidas neutras como la melaza de caña de azúcar, consumida sola, la absorción de hierro de Na FeEDTA es sólo 30% de la del sulfato ferroso.

#### CUADRO 4

##### ABSORCIÓN DE HIERRO DE ALIMENTOS FORTIFICADOS CON SULFATO FERROSO O NaFeEDTA

Alimento	Absorción de hierro (%)		Razón B/A
	A Sulfato ferroso	B NaFeEDTA	
CEREALES			
Trigo	6.2	14.6	2.3
Pan árabe (pita)	2.1	5.3	2.7
Maíz	4.0	8.2	2.1
Arroz	3.9	11.5	2.9
ALIMENTOS INHIBITORIOS			
Habas, maíz, café	2.0	5.3	2.7
Habas, plátano, arroz, maíz, soja	3.1	7.0	2.3
ALIMENTOS INHIBITORIOS O NEUTROS			
Leche	10.2	16.8	1.6
Papa	5.9	7.3	1.2
Mandioca	14.1	10.6	1.2
Melaza de caña de azúcar	33.1	10.8	0.3

\* Medias geométricas estandarizadas a una absorción del compuesto de referencia de 40%

INACG 1993; Viteri et al. 1978; McPhail et al. 1981; Layrisse & Martínez-Torres 1977; Martínez-Torres et al. 1979; Lamporelli et al. 1987; El-Guindi et al. 1988

De manera parecida al ácido ascórbico, el NaFeEDTA puede ser considerado como un facilitador de la absorción. Tiene además la ventaja de que es estable durante el almacenamiento y durante el proceso de elaboración de los alimentos. Debe, sin embargo, ser añadido a una razón molar equivalente o ligeramente menor a la concentración de hierro en el alimento. El-Guindi et al. (1988) añadieron cantidades equimolares de sulfato ferroso y Na<sub>2</sub>EDTA al pan baladi egipcio (Cuadro 4) y aumentaron la absorción de 2.1% a 5.3%. Estudios previos han sugerido que aumentando la razón molar Na<sub>2</sub>EDTA:hierro se produce una progresiva reducción en la absorción del hierro (Cook and Monsen, 1976). McPhail and Bothwell (INACG, 1993) han comunicado recientemente que añadiendo Na<sub>2</sub>EDTA a un alimento de arroz fortificado con sulfato ferroso la absorción se incrementaba significativamente con razones de 1:4 a 1:1, con una absorción máxima a 1:2. Razones de 2:1 a 4:1 (EDTA:Fe) no aumentan ni disminuyen significativamente la absorción.

#### Interacciones posibles con otros minerales de los alimentos

Teniendo en cuenta el posible impacto del EDTA de NaFeEDTA (10 mg Fe/día) sobre el estado nutricional en otros minerales presentes en la dieta en cantidades equivalentes a sus recomendaciones -2 mg de Cu, 15 mg de Zn, 350 mg de Mg y 800 mg de Ca- puede estimarse que sobre la base de una relación molar, hay 50 veces más Mg y 80 veces más Ca que EDTA, de manera que no habría efectos importantes sobre el metabolismo del Mg o del Ca. Con cobre y zinc, sin embargo, podría haber un posible efecto porque sobre una base equimolar hay 8 veces más Cu que EDTA y cantidades equivalentes de Zn y EDTA. Hemos investigado este problema en ratas y en mujeres adultas. En las ratas, aumentando los niveles de EDTA en

la dieta se incrementaba la absorción de Zn y también la de Cu, pero en menor medida; la absorción de calcio no se modificaba (Hurrell et al., 1994). En mujeres adultas que recibieron pan fortificado con hierro, la absorción de Zn aumentó desde 20% con sulfato ferroso a 34% con Na Fe EDTA, y no se evidenció efecto sobre la absorción del calcio. La excreción urinaria de Zn también se incrementó de 0.3 a 0.6% pero con poco o ningún efecto el metabolismo del Zn (Davidsson et al., 1994). La molécula de EDTA, proveniente del NaFeEDTA puede, por lo tanto, aumentar la absorción de Zn y de Fe de comidas que contienen ácido fítico. Podría además incrementar la absorción de Cu así como también la absorción de metales potencialmente tóxicos como Pb, Hg, Al y Mn. Sin embargo, podría esperarse que no tenga efecto sobre la absorción de Ca y Mg.

### **Estudios de intervención**

Tres estudios de intervención se han llevado a cabo con NaFeEDTA en Tailandia (Garby and Areekul, 1974), en Guatemala (Viteri et al., 1983; 1995) y en Sudáfrica por Ballot et al. (1989). Todos fueron estudios controlados; sin embargo el de Sudáfrica fue el único doble-ciego. El número de sujetos varió entre 600-1000 y el tiempo de estudio entre 12 y 32 meses. Ninguno de los vehículos contenía ácido fítico; eran salsa de pescado, azúcar y polvo de curry respectivamente. Las cantidades de hierro provistas iban de 4.3 mg con el azúcar, 7.7 mg con polvo de curry 10-15 mg con la salsa de pescado. Todos demostraron un efecto positivo sobre el estado nutricional en hierro. En el estudio con la salsa de pescado, el hematocrito ascendió en niños, mujeres y hombres. En el estudio con azúcar, aún cuando con un nivel de fortificación bajo y con un cumplimiento relativo por parte de los sujetos experimentales, hubo un aumento en la ferritina sérica (depósito de hierro) en todos los sujetos que recibieron el producto fortificado pero no en las personas que consumieron el azúcar sin fortificar. En el estudio con el polvo de curry se evidenció un aumento en los niveles de hemoglobina y de ferritina en todos los individuos, y la anemia en mujeres descendió drásticamente desde 22% a 5%.

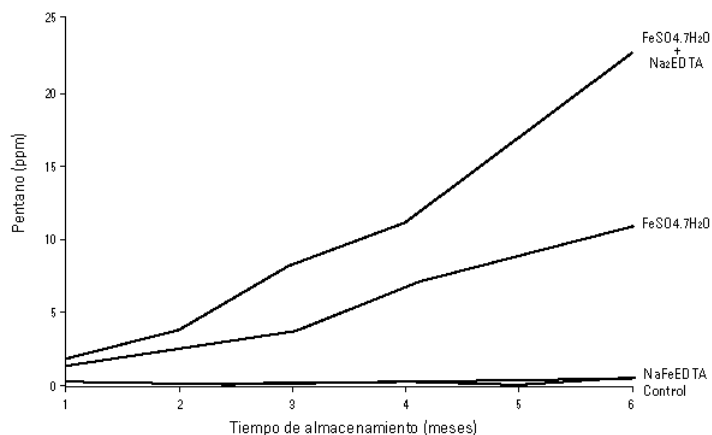
### **Consideraciones organolépticas:**

El hierro combinado en NaFeEDTA causa menores problemas organolépticos que otros compuestos de hierro hidrosolubles. Puede sin embargo, causar problemas de color en los alimentos. Hemos evaluado que resulta inapropiado para la fortificación de bebidas chocolatadas y de cereales infantiles que contengan banana y otras frutas. Viteri et al. (1995) han comunicado que el azúcar fortificado con NaFeEDTA es ligeramente amarillento y cuando se agrega al té, éste se torna de color negro. También cuando se agrega a budines y flanes de almidón de maíz, estos alimentos se tornan de un color rosado violáceo.

Tiene sin embargo vigencia cuando se agrega a cereales almacenados pues, a diferencia del sulfato ferroso, no provoca las reacciones que derivan en productos rancios y oxidados. Hemos almacenado en latas selladas de aluminio (Burri and Hurrell, aún no publicado) harina de trigo blanco mezclada con NaFeEDTA, sulfato ferroso, o sulfato ferroso más una cantidad equimolar de NaFeEDTA (15 mg Fe/100 g). La oxidación de la grasa fue cuantificada mediante la acumulación de pentano en el espacio libre de la lata, tal como fuera descrito por Hurrell et al. (1989). Los resultados mostrados en la Figura 3 revelan que la harina de trigo sufrió poca o ninguna oxidación durante los seis meses de almacenamiento a 37°C si no era fortificada o si era fortificada con NaFeEDTA. En contraste, al fortificarla con FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O o con FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O más Na<sub>2</sub>EDTA, los lípidos de la harina de trigo se oxidaban progresivamente durante el almacenamiento, acumulándose pentano en el espacio libre de la lata.

**FIGURA 3**

**Formación de pentano en harina de trigo fortificada con NaFeEDTA según tiempo de almacenamiento.**



**Legislación sobre EDTA y su presente empleo en alimentos:** JECFA (1974) permitió el empleo de CaNaEDTA y de Na<sub>2</sub>EDTA hasta 2.5mg/kg/peso corporal/día con una ingesta máxima diaria aceptable de 150 mg/persona/día. Esta IMA fue extrapolada del estudio en ratas de Oser et al. (1963) como el máximo nivel sin efectos (250 mg/día), aplicando un factor de seguridad de 100. Lamentablemente este estudio no incluyó niveles más elevados de EDTA. Estos compuestos son actualmente permitidos por las agencias reguladoras respectivas en muchos países de Asia, Africa, Medioeste, Europa y América como un agente secuestrante de metales para prevenir el desarrollo de sabores indeseables, rancidez, decoloraciones, turbideces y pérdidas de texturas. Es muy frecuentemente agregado a alimentos tales como mayonesas, vegetales enlatados (habas, porotos, frijoles, papas), pescado envasados, mariscos envasados, bebidas carbonatadas, cervezas, margarinas; en EEUU por ejemplo es permitido en 34 alimentos diferentes, a niveles variables entre 33 y 800 mg/Kg (Cuadro 5), aunque la ingesta diaria estimada es sólo 25 mg/persona/día (INACG, 1993), 10 veces menos que la IMA.

**CUADRO 5**

**EJEMPLOS DEL EMPLEO PERMITIDO DE CaNa<sub>2</sub>EDTA EN ALIMENTOS EN LOS EEUU**

Alimentos	Propósito	Cantidad permitida (mg/kg)
Arvejas lima en lata	Retener color	310
Arvejas pinto, secas	Retener color	800
Repollo, pepino en pickles	Retener color, sabor y textura	200
Bebidas carbonadas	Retener sabor	33
Cangrejo, almejas, langostinos	Retener color	250-340
Productos de huevo	Conservador	200
Margarina	Retener color	75
Mayonesa	Retener color	75
Hongon en lata	Retener color	200
Papas en lata	Retener color	110
Sandwich spread	Conservador	200

En otros países como Malasia y las Filipinas se permite el EDTA en numerosas comidas; la comunidad Económica Europea toma una posición más restrictiva y sólo permite su uso en comidas como cangrejo enlatado, langostinos enlatados, pickles, hongos enlatados, cerezas glaseadas y varias salsas. Al presente, los compuestos de EDTA no están permitidos en alimentos infantiles.

**Situación presente del EDTA:** Aún cuando el NaFeEDTA pareciera ser el compuesto más adecuado para ser empleado como fortificante en los países en desarrollo, todavía es seis veces más costoso que el sulfato ferroso. Sin embargo es dos a tres veces mejor absorbido que el sulfato ferroso y el relativamente costoso ácido ascórbico no es necesario de ser agregado como facilitador de la absorción. Ahorros adicionales pueden ser hechos en los envases ya que envases mucho menos sofisticados pueden ser usados para comidas fortificadas con NaFeEDTA que los que son requeridos para envasar alimentos fortificados con sulfato ferroso y ácido ascórbico; estos envases son necesarios para proteger al ácido ascórbico durante el almacenamiento del producto.

Antes de que el empleo sistemático de NaFeEDTA pueda ser recomendado, estudios más profundos son necesarios para evaluar potenciales problemas organolépticos en una variedad de alimentos. Además, su influencia sobre la absorción de metales potencialmente tóxicos (Pb, Hg, Al, Mn) deberá ser investigado y la importancia fisiológica de alguna influencia, demostrada, investigada y evaluada.

## **VEHICULOS ALIMENTARIOS PARA LA FORTIFICACION CON HIERRO**

### **Cereales con hierro:**

Las harinas de cereales son actualmente el más frecuente vehículo que llega a la totalidad de la población. La cantidad de hierro agregado es, sin embargo, relativamente bajo porque el hierro es solamente añadido hasta restaurar el contenido en hierro de la harina refinada al nivel original del grano entero de trigo. Una verdadera fortificación añadiría una cantidad mayor que la actual. El enriquecimiento de la harina de trigo es obligatoria en numerosos países y el contenido de hierro presente en la harina refinada 70% (11-12 mg/Kg) es llevado a 44 mg/Kg que es el contenido aproximado del grano de trigo entero. Esta es la situación en los EEUU, pero otros países añaden cantidades menores de hierro. En Dinamarca el nivel de enriquecimiento es 30 mg/Kg y en el Reino Unido 16.5mg Fe/Kg pues el nivel de hierro en la harina de trigo refinada es restaurada al nivel de 80% la harina de extracción.

En los EEUU, la harina de maíz, hojuelas de maíz y productos de pasta tienen regulaciones para el enriquecimiento voluntario con hierro y son fortificadas por la mayoría de los fabricantes; también otros productos de panadería lo son pero en menor medida (Bauerfiend and DeRitter, 1991). La contribución del hierro de fortificación a la ingesta total de hierro es así mayor en los EEUU, donde participa con el 20-25% de la ingesta diaria (Subar and Bowering, 1988; Lachance, 1989). La contribución del hierro de fortificación a la ingesta total de hierro en el Reino Unido es mucho menor y se estima en alrededor del 6% (Hurrell and Jacob, 1996).

Existe la tecnología para fortificar granos de cereales como el arroz. Esto puede ser hecho a través del recubrimiento de los granos, por la infusión con la extrusión de análogos de granos. Los granos fortificados son después mezclados 1:100 o 1:200 con los granos normales. Hunnell et al. (1985) describieron un sofisticado método para fortificar granos de arroz mediante la infusión inicial de vitaminas B y luego añadiendo hierro, calcio, y vitamina E en capas sucesivas del material de recubrimiento. El costo de estos procedimientos conjuntamente con la dificultad de enmascarar los granos fortificados son las principales razones para explicar que no se hayan implementado



programas exitosos en los países en desarrollo. Aún cuando la fortificación con hierro del arroz es obligatoria en Filipinas, nunca ha sido aplicada con rigor (Cook and Reusser, 1983). Otros alimentos a base de cereales que son habitualmente fortificados son los cereales para el desayuno y los cereales infantiles. En los países industrializados los cereales para el desayuno pueden proveer una cantidad apreciable de hierro a niños y adolescentes. En el Reino Unido, por ejemplo, pueden llegar a proveer hasta 15% de la ingesta total de hierro en niños de 11-12 años de edad (Moynihan et al., 1994). La contribución de hierro de cereales fortificados es potencialmente mucho mayor pues frecuentemente representa la principal fuente de hierro en una etapa crítica del crecimiento y del desarrollo cerebral.

Existen, sin embargo, dos desventajas mayores al emplear productos a base de cereales como vehículo de fortificación. En primer lugar, contienen elevadas cantidades de ácido fítico, hasta 1% en granos enteros y aún cerca de 100 mg/100 g en harinas refinadas. El ácido fítico es un potente inhibidor de la absorción del hierro (Hallberg et al., 1987).

En segundo término, son extremadamente sensibles a la oxidación de sus grasas durante el almacenamiento cuando compuestos altamente biodisponibles como el sulfato ferroso es añadido como fortificante (Hurrell et al., 1989a). Por razones organolépticas, las harinas de cereales tales como trigo y maíz son usualmente fortificadas con polvos de hierro elemental que son pobremente absorbidos, y el arroz con ortofosfato férrico o pirofosfato férrico (Hurrell et al., 1985). Sólo el pan o la harina de trigo almacenada por menos de tres meses pueden ser fortificadas con sulfato ferroso (Barret and Ranum, 1985). Sin embargo, aún con estos alimentos, la absorción del hierro será inhibida por el ácido fítico a no ser que algún favorecedor se encuentre presente. Esto raramente ocurre aunque NaFeEDTA parecería ideal por sus propiedades para la fortificación de harinas de cereales y aún quizás para productos de pasta. La utilidad de la fortificación de alimentos basados en cereales podría ser cuestionada en razón de que relativamente escasa cantidad de compuestos de hierro de pobre absorción es agregada sin facilitadores de la absorción a productos conteniendo ácido fítico. Los cereales para el desayuno son igualmente fortificados con hierro reducido elemental (Barret and Ranum, 1985), y en ausencia de ácido ascórbico, la utilidad de esta fortificación debe ser también dudosa. Los cereales infantiles, por otro lado, son fortificados con cantidades mucho más generosas de hierro (200 a 500 mg/Kg) en presencia de grandes cantidades de ácido ascórbico. Compuestos de mayor biodisponibilidad como el fumarato ferroso son también empleados (Hurrell et al., 1989a) y, aún con la forma electrolítica de hierro elemental, la eficacia de los cereales infantiles para proveer una fuente de hierro nutricionalmente útil ha sido demostrada (Walter et al., 1993a).

## **SAL**

La sal fortificada con iodo ha servido para erradicar la deficiencia de iodo en varios países (Dunn et al., 1986), y a primera vista la sal parecería ser un vehículo muy apropiado para la fortificación con hierro. Sin embargo, la fortificación de la sal plantea numerosos problemas tecnológicos, y en los países en desarrollo, un eficiente sistema de producción y distribución deberá necesariamente existir.

Casi todo el trabajo tecnológico para la fortificación con hierro de la sal ha sido realizado en la India (Narasinga Rao et al., 1975, 1978; Nadiger et al., 1980; Working Group on Fortification of Salt with Iron, 1982). El color indeseable ha sido el principal problema en razón de que en la India la sal es relativamente poco refinada y contiene 4% de humedad. Todos los compuestos solubles de hierro y el ácido ascórbico producen colores inaceptables. La fortificación fue sólo posible con compuestos insolubles y el ortofosfato férrico fue recomendado a 1 mg/g de sal de manera de proveer aproximadamente 15 mg extra de hierro al día. Cuando se agregó NaHSO<sub>4</sub> como

promotor de la absorción (Narasinga Rao, 1985), la absorción aumentó a 80% en relación al sulfato ferroso. Un pequeño estudio de intervención en el cual la sal fortificada se incorporó en un programa de comedores escolares, demostró una mejoría en el estado nutricional en hierro de los alumnos (Nadiger, 1980).

Una sal que contenga menos impurezas seguramente será más fácil de fortificar; sin embargo su costo al consumidor es siempre una importante consideración en los países en desarrollo. Además está siempre presente la posibilidad de que la sal de hierro fortificada cause reacciones de color inaceptables si se agrega a los vegetales de una comida. Esta fue una de las explicaciones dadas para el fracaso de un programa de fortificación en las islas Seychelles y Mauritius a principio de la década del '60 (Foy, 1976). Las otras razones fueron la relativamente baja biodisponibilidad del pirofosfato férrico usado y el hecho de que se separaba de la sal y precipitaba en el fondo de los recipientes que la contenían.

## **AZUCAR**

El azúcar es un vehículo alternativo para la fortificación de hierro en regiones del mundo en las que es producida, tales como los países caribeños y Centro América, pero en otros países en desarrollo, el consumo de azúcar refinado es más común en los segmentos económicamente más favorecidos (Cook and Reusser, 1983). El hierro del azúcar fortificado podría esperarse que sea bien absorbido si es consumido con bebidas cítricas, pero pobremente absorbido en el café y en el té, debido a los compuestos fenólicos, o si añadido a productos de cereales, debido a los fitatos. Como en el caso de la sal, el principal problema técnico es seleccionar un compuesto biodisponible que no produzca colores desagradables en productos poco purificados. En Guatemala esto fue resuelto mediante la adición de NaFeEDTA (Viteri et al., 1995). El azúcar refinado de caña parecería ser más fácil de fortificar y Disler et al. (1975) han añadido exitosamente varios compuestos de hierro (100-200 mg Fe/Kg) juntamente con ácido ascórbico. Se producían sin embargo, inaceptables reacciones de color al ser agregada el azúcar fortificada al café o al té, o a ciertos productos de maíz (Viteri et al., 1995). Un exitoso programa de fortificación ha sido llevado a cabo en Guatemala en el cual NaFeEDTA fue agregado al azúcar en cantidades de 13 mg Fe/Kg de manera de proveer 4 mg diarios de hierro extra por persona; las reservas de hierro aumentaron en todas las personas que recibieron el azúcar fortificado (Viteri et al., 1995).

## **LECHE**

Las fórmulas infantiles están habitualmente basadas en leche de vaca, adicionadas con aceites vegetales y están fortificadas con minerales y vitaminas. Casi siempre el hierro es añadido como sulfato ferroso en el orden de 5 a 12 mg/litro (Lynch and Hurrell, 1990), y su absorción puede ser mejorada considerablemente mediante la adición de 100-200 mg/litro de ácido ascórbico (Stekel et al., 1986). La relativamente baja biodisponibilidad del hierro en los productos lácteos puede asumirse como debida a la presencia de dos factores inhibitorios: calcio (Hallberg et al., 1991) y la proteína láctea caseína (Hurrell et al., 1989b). En una serie de estudios de fortificación en Chile en los cuales fórmulas fortificadas con hierro fueron administradas a lactantes, la mejoría en el estado nutricional de hierro fue sólo modesta en ausencia de ácido ascórbico pero mejoraba notablemente cuando era adicionada a la fórmulas (Walter et al., 1990). El difundido consumo por parte de los lactantes en EEUU de fórmulas fortificadas con hierro -y ácido ascórbico- es considerado responsable de la dramática disminución en la prevalencia de anemia en los recientes 30 años (Yip et al., 1987).

La leche de vaca entera también puede ser considerada un vehículo para fortificación; sin embargo, a causa de la presencia de calcio y caseína, un facilitador de la absorción necesita ser añadido para



mejorar la absorción. Desgraciadamente la adición de ácido ascórbico a la leche pasteurizada es difícil y se ha comunicado su rápida degradación a ácido diketoglucónico, produciendo sabores desagradables (Hegenauer et al., 1979). La adición de hierro es también difícil pues muchos compuestos solubles producen sabores desagradables al añadirse a la leche debido a la promoción de la rancidez lipolítica, rancidez oxidativa por la oxidación de ácidos grasos libres, y la pérdida parcial de las vitaminas A,C, y  $\beta$ -carotene (Cocodrilli and Shah, 1985). Luego de evaluar una serie de compuestos, la adición de citato amónico férrico fue propuesto por Edmondson et al., (1971) y por Wang and King (1973) para la fortificación de la leche líquida descremada, leche descremada concentrada y leche en polvo entera (Kurtz et al., 1973). La adición de NaFeEDTA podría ser una alternativa interesante, pero no ha sido demasiado estudiada organolépticamente. La utilidad de la leche como vehículo para fortificación ha sido demostrada en un programa de alimentación escolar mexicano (Rivera et al., 1982). Los niveles de hemoglobina de escolares que consumían 200 ml de leche conteniendo 20 mg Fe como cloruro férrico aumentaron 1 g/dl en tres meses. Este estudio demostró que con elevados niveles de fortificación el añadido de ácido ascórbico no es indispensable. Como con el azúcar fortificada con hierro, cuando la leche fortificada con hierro es añadida al té, café o chocolate, las infusiones toman colores inaceptables.

Bebidas chocolatadas basadas en leche pueden ser también vehículos de fortificación para niños y adolescentes. Existe una gran variedad de productos de este tipo comercialmente disponibles aunque los compuestos fenólicos presentes en la cocoa rápidamente sufren cambios de color con el hierro soluble (Douglas et al., 1981), y también se unen a éste en el intestino, inhibiendo su absorción. El fumarato ferroso, el succinato ferroso y el pirofosfato férrico han mostrado aceptables propiedades organolépticas (Hurrell et al., 1991).

## **CONDIMENTOS**

Condimentos que son tradicionalmente empleados en el tercer mundo, como el glutamato monosódico, salsa de pescado, polvo de curry, o cubos de caldo, pueden ser potenciales vehículos para fortificación. El glutamato monosódico, que es ampliamente usado en Asia como exaltador del sabor, ha sido exitosamente fortificado con ortofosfato férrico y con sulfato ferroso encapsulado en estearato de zinc (Zoller et al., 1980); este último compuesto tenía 70% la biodisponibilidad del sulfato ferroso en ratas, y el encapsulado un punto de fusión de 122°C.

Estudios piloto de fortificación con salsa de pescado fortificada (Garby and Areekul, 1974), o con polvo de curry (Ballot et al., 1989), ambos fortificados con NaFeEDTA, mostraron significativas mejorías en el estado nutricional de la población que consumió los productos fortificados.

El éxito de los productos fortificados se debe probablemente a que no se producen reacciones de color y a la adición de un favorecedor de la absorción como el EDTA.

## **CAFE**

En algunas poblaciones el café es consumido por la mayoría de los adultos y por algunos niños y es tecnológica y económicamente posible la fortificación del café con hierro. Johnson y Evans (1977) han añadido fumarato ferroso a café tostado molido de manera tal que una taza de 200 ml proveía 1 mg de hierro de fortificación. El añadido de hierro al café soluble es también relativamente sencilla y Kung et al. (1973) publicaron que la adición de una serie de compuestos férricos y ferrosos era posible. Cambios en color y sabor pueden ser sin embargo problemas potenciales pues el café, como el té y la cocoa, contienen compuestos fenólicos que inhiben fuertemente la absorción del hierro (Morck et al., 1983).

## REFERENCIAS

- Ballot, D., Baynes, R.D., Bothwell, T.H., Gillooly, M., Macfarlane, B.J., McPhail, A.P., Lyons, G., Derman, G.P., Bezwoda, W.R., Torrance J.D. & Bothwell, J.E. (1987). The effects of fruit juices and fruits on the absorption of iron from a rice meal. *Brit. J. Nutr.* 57, 331-343.
- Ballot, D.E., McPhail, A.P., Bothwell, T.H., Gillooly, M. & Mayet F. G. (1989). Fortification of curry powder with NaFe(III)EDTA: Report of a controlled iron fortification trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 162-169.
- Barret, F. & Ranum, P. (1985). Wheat and blended foods. In: 'Iron fortification of foods', pp. 75-109, (F.M. Clydesdale, K.L. Wiemer, eds.), Academic Press: Orlando.
- Bauernfiend, J.C., & DeRitter, E. (1991). Foods considered for nutrient addition: Cereal grain products. In: 'Nutrient Additions to Foods', pp. 143-209. (J.C. Bauernfiend & P.A. Lachance, eds.), Food and Nutrition Press: Connecticut, USA.
- Bjorn-Rasmussen, E., Hallberg, L., Rossander, L. (1977). Absorption of fortification iron. Bioavailability in man of different samples of reduced iron, and prediction of the effects of iron fortification. *Brit. J. Nutr.* 37, 375-388.
- Block, G., Dresser, C.M., Hartman A.M. & Carrol, M.D. (1985). Nutrient sources in the American diet: Quantitative data from the NHANES II survey. 1. Vitamins and minerals. *Am. J. Epidemiol.* 122, 13-26.
- Bothwell, T.H. & McPhail, A.P. (1992). Prevention of iron deficiency by food fortification. In: 'Nutritional Anaemias', pp. 183-192, (S.J. Fomon & S. Zlotkin, eds.), Nestlé Nutrition Workshop series 30, Raven press: New York.
- Calvo, E., Hertrampf, E., de Pablo, S., Amar, M. & Stekel, A. (1989). Haemoglobin-fortified cereal: An alternative weaning food with high iron bioavailability. *Eur. J. Clin. Nutr.* 43, 237-243.
- Candela, E., Camacho, M.V., Martinez-Torres, C., Perdomo, J., Mazzarri, G., Acurero, G. & Layrisse, M. (1984). Iron absorption by humans and swine from Fe(III)EDTA. *Further Studies. J. Nutr.* 114, 2204-2211.
- Cocodrilli, G. & Shah, N. (1985). Beverages. In: 'Fortification of foods', pp. 145-154, (F.M. Clydesdale & K.L. Wiemer, eds.), Academic Press: Orlando.
- Cook, J.D. & Monsen, E.R. (1976). Food iron absorption in man. II. The effect of EDTA on the absorption of non-heme iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 614-620.
- Cook, J.D. & Monsen, E.R. (1977). Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 30, 235-241.
- Cook, J.D. & Reusser, M. (1983). Iron fortification: an update. *Am. J. Clin. Nutr.* 38, 648-659.
- Cook, J.D., Skikne, B.S., Lynch, S.R., Reusser, M.E. (1986). Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 68, 726-731.
- Conrad, M.E., Weintraub, L.R., Sears, D. A. & Crosby, W.H. (1966). Absorption of haemoglobin iron. *Am. J. Physiol.* 211, 1123-1130.
- Conrad, M.E., Benjamin, B.I., Williams, H.L. & Foy, A.L. (1967). Human absorption of haemoglobin iron. *Gastroenterology* 53, 5-10.
- Dallman, P.R., Siimes, M.A. & Stekel, A. (1980). Iron deficiency in infancy and childhood. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 86-118.
- Davidsson, L., Kastenmayer, P. & Hurrell, R.F. (1994). Sodium iron EDTA (NaFe (III) EDTA) as a food fortificant. The effect on the absorption of zinc and calcium in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 231-7.
- DeMaeyer, E. & Adiels-Tegman, M. (1985). The prevalence of anaemia in the world. *Wld Hlth Statist Quart* 38, 302-316.
- DeMott, B.J. (1971). Effects on flavor of fortifying milk with iron and absorption of iron from intestinal tract of rats. *J. Dairy Sci.* 54, 1609-1614.
- Derman, D.P., Bothwell, T.H., McPhail, A.P., Torrance, J.D., Bezwoda, W.R., Charlton, R.W. & Mayet, F.G.H. (1980).

- Importance of ascorbic acid in the absorption of iron from infant foods. *Scan. J. Haematol.* 45, 193-201.
- Devasthali, S.D., Gordeuk, V.R., Brittenham, G.M., Bravo, G.J.R., Hughs, M.A. & Keating, L.J. (1991). Bioavailability of carbonyl iron. A randomized double blind study. *Eur. J. Haematol.* 46, 272-278.
- Disler, P.B., Lynch, S.R., Charlton, R.W., Bothwell, T.H., Walter, R.B. & Mayet, F. (1975). Studies on the fortification of cane sugar with iron and ascorbic acid. *Brit. J. Nutr.* 34, 141-148.
- Douglas, F.W., Rainey, N.H., Wong, N.P., Edmondson, L.F. & La Croix, D.E. (1981). Color, flavor, and iron bioavailability in iron-fortified chocolate milk. *J. Dairy Sci.* 64, 1785-1793.
- Dunn, J.T., Pretell, E.A., Daza, C.H. & Viteri, F.E. (1986). Towards the eradication of endemic goitre, cretinism and iodine deficiency. Scientific Publication No. 502, PAHO, Washington.
- Edmondson, L.F., Douglas, F.W. & Avants, J.K. (1971). Enrichment of pasteurized whole milk with iron. *J. Dairy Sci.* 54, 1422-1426.
- El-Guindi, M., Lynch, S.R. & Cook, J.D. (1988). Iron fortification from fortified flat breads. *Brit. J. Nutr.* 59, 205-213.
- Fomon, S.T., Ziegler, E.E., Rogers, R.R., Nelson, S.E., Edwards, B.B., Guy, D.G., Erve, J.C. & Janghorbani, M. (1989). Iron absorption from infant foods. *Ped. Res.* 26, 250-254.
- Forbes, A.L., Adams, C.E., Arnaud, M.J., Chichester, C.O., Cook, J.D., Harrison, B.N., Hurrell, R.F., Kahn, S.G., Morris, E.R., Tanner, J.T. & Whittaker, P. (1989). Comparison of in vitro, animal and clinical determinations of iron bioavailability: International Nutritional Anemia Consultative Group Task Force report on iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 225-38.
- Forth, W. & Schäfer, S.G. (1987). Absorption of di- and trivalent iron. Experimental evidence. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 37, 96-100.
- Foy, H. (1976). Fortification of salt with iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 29, 935-936.
- Garby, L. & Areekul, S. (1974). Iron supplementation in Thai fish sauce. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 68, 467-76.
- Garby, L. (1985). Condiments. In: 'Iron fortification of foods', pp. 165-170, (F.M. Clydesdale & K.L. Wiemer, eds.), Academic Press: Orlando.
- Gillooly, M., Bothwell, T.H., Torrance, J.D., McPhail, A.P., Derman, D.P., Beswoda, W.R., Mills, W., Charlton, R.W. & Mayet, F. (1983). The effects of organic acids, phytates and polyphenols on iron absorption from vegetables. *Brit. J. Nutr.* 49, 331-342.
- Hallberg, L., Björn-Rasmussen, E., Howard, L. & Rossander, L. (1979). Dietary heme Fe absorption. A discussion of possible mechanisms for the absorption promoting effect of meat and for the regulation of iron absorption. *Scand. J. Gastroenterol.* 14, 769-779.
- Hallberg, L., Brune, M., & Rossander, L. (1986). Low availability of carbonyl iron in man: studies on iron fortification of wheat flour. *Am. J. Clin. Nutr.* 43, 59-67.
- Hallberg, L., Rossander, L. & Skanberg, A.-B. (1987). Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 988-996.
- Hallberg, L., Rossander-Hulthen, L. & Gramatkovski, E. (1989). Iron fortification of flour with a complex ferric orthophosphate. *Am. J. Clin. Nutr.* 50, 129-135.
- Hallberg, L., Brune, M., Erlandsson, M., Sandberg, A.S. & Rossander-Hulthen, L. (1991). Calcium: effect of different amounts on non-heme and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 112-119.
- Hegenauer, J., Saltman, P. & Ludwig, D. (1979). Degradation of ascorbic acid (vitamin C) in iron-supplemented cow's milk. *J. Dairy Sci.* 62, 1037-1040.
- Hercberg, S., Galán, P. & Dupin, H. (1987). Iron Deficiency in Africa. *Wld. Rev. Nutr. Diet.* 54, 201-236.

- Hertrampf, E., Olivares, M., Pizarro, F., Walter, T., Cayazzo, M., Heresi, G., Llanguno, S., Chadud, P. & Stekel, A. (1990). Haemoglobin fortified cereal: A source of available iron in breast-fed infants. *Eur. J. Clin. Nutr.* 44, 793-798.
- Hunnell, J.W., Yasumatsu, K. & Moritaka, S. (1985). Iron enrichment of rice. In: *Iron Fortification of Foods*. (F.M. Clydesdale, K.L. Wiemer, eds.) Academic Press: Orlando.
- Hurrell, R.F. (1984). Bioavailability of different iron compounds used to fortify formula and cereals. Technological problems. In: 'Iron nutrition in infancy and childhood', pp. 147-178, (A. Stekel, ed.), Raven Press: New York.
- Hurrell, R.F. (1985). Types of iron fortificants. Nonelemental sources. In: 'Iron fortification of foods', pp.39-53, (F.M. Clydesdale & K.L. Wiemer, eds.), Academic Press: Orlando.
- Hurrell, R.F. (1992). Prospects for improving the iron fortification of foods. In *Nutritional Anemias*, pp. 193-208 (S. Fomon, S. Zlotkin, eds.). New York: Raven Press.
- Hurrell, R.F., Furniss, D.E., Burri, J., Whittaker, P., Lynch, S.R. & Cook, J.D. (1989a). Iron fortification of infant cereals: a proposal for the use of ferrous fumarate or ferrous succinate. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 1274-1282.
- Hurrell, R.F., Lynch, S.R., Trinidad, T.P., Dassenko, S.A. & Cook, J.D. (1989b). Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 49, 546-552.
- Hurrell, R.F., Reddy, M.B., Dassenko, S.A., Cook, J.D., & Shepherd, D. (1991). Ferrous fumarate fortification of a chocolate drink powder. *Brit. J. Nutr.* 65, 271-283.
- Hurrell, R.F., Juillerat, M.A., Reddy, M.B., Lynch, S.R., Dassenko, S.A. & Cook, J.D. (1992). Soy protein, phytate and iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 56, 573-578.
- Hurrell, R. F., Ribas, S. & Davidsson, L. (1994). NaFe<sub>3</sub> + EDTA as a food fortificant: influence on zinc, calcium and copper metabolism in the rat. *Brit. J. Nutr.* 71, 85-93.
- Hurrell, R.F. & Jacob, S. (1996). The role of the food industry in iron nutrition. Iron intake from industrial food products. In: 'Iron Nutrition in Health and Disease', (L. Hallberg, ed.), Swedish Nutrition Foundation: Lund, Sweden, in press.
- International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) (1990). *Combating iron deficiency anaemia through food fortification technology*. The Nutrition Foundation/ILSI: Washington DC.
- International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) (1993). *Iron EDTA for Food Fortification*. The Nutrition Foundation/ILSI: Washington DC.
- JECFA (1974). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of some food additives including anti-caking agents, anti-microbials, anti-oxidants, emulsifiers and thickening agents. World Health Organization Tech. Rep. Ser. No. 539.
- JECFA (1993). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Forty-first meeting. WHO: Geneva.
- Johnson, P.E. & Evans, G.W. (1977). Coffee as a low calorie vehicle for iron fortification. *Nutr. Rep. Int.* 16, 89-92.
- Klug, S.L., Patrizio, F.J. & Einstman, W.J. (1973). Iron fortified soluble coffee method for preparing the same. US Patent 4006, 263.
- Kurtz, F.E., Tamsma, A. & Pallansch, M.J. (1973). Effect of fortification with iron on susceptibility of skim milk and nonfat dry milk to oxidation. *J. Dairy Sci.* 56, 1139-1143.
- Lachance, P.A. (1989). Nutritional responsibilities of the food companies in the next century. *Food Technol.* 43, 144-150.
- Lamparelli, R.D., McPhail, A.P., Bothwell, T.H., Ballot, D.E., Danilewitz, M.D., Macfarlane, B.J. Mayet, F. & Baynes, R.D. (1987). Curry powder as a vehicle for iron fortification: effects on iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 46, 335-340.

- Layrisse, M., Martinez-Torres, C. & Gonzales, M. (1974). Measurement of total daily dietary iron absorption by the extrinsic tag model. *Am. J. Clin. Nutr.* 27, 152-162.
- Layrisse, M., Martinez-Torres, C. & Gonzales, M. (1977). Fe III EDTA complex as iron fortification. *Am. J. Clin. Nutr.* 30, 1166-1174.
- Layrisse, M., Martinez-Torres, C., Mendez-Castellano, H., Taylor, P., Fossi, M., Lopez de Blanco, M., Landaeta-Jimenez, M., Jaffe, W., Leets, I., Tropper, E., Garcia-Casal, M.N. & Ramirez, J. (1990). Relationship between iron bioavailability from diets and prevalence of iron deficiency. *Food and Nutrition Bulletin* 12, 301-309.
- Lynch, S.R. & Hurrell, R.F. (1990). Iron in formulas and baby foods. In: 'Iron Metabolism in Infants', pp. 109-126. (B. Lönnerdal, ed.), CRC Press: Boca Raton.
- MacPhail, A.P., Bothwell, T.H., Torrance, J.D., Deyman, D.P., Bezwoda, W.R. & Charlton, R.W. (1981). Factors affecting the absorption of iron from Fe(III)EDTA. *Brit. J. Nutr.* 45, 215-227.
- MacPhail, A.P. & Bothwell, T.H. (1992). The prevalence and causes of nutritional iron deficiency anemia. In: *Nutritional anemias*. (S.J. Fomon & S.Zlotkin, eds). Nestlé Nutrition Workshop Series 30, 1-12, Raven Press, New, York.
- Martinez-Torres, C. & Layrisse, M. (1971). Iron absorption from veal muscle. *Am. J. Clin. Nutr.* 24, 531-540.
- Martinez-Torres, C., Romano, E.L. & Layrisse, M. (1979). Fe III EDTA complex as iron fortification. Further studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 809-816.
- Monsen, E.L., Hallberg, L., Layrisse, M., Hegsted, D.M., Cook, J.D., Merz, W. & Finch, C.A. (1978). Estimation of available dietary iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 31, 134-141.
- Morck, T.A., Lynch, S.R., Cook, J.D. (1983). Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am. J. Clin. Nutr.* 37, 416-420.
- Moynihan, P.J., Anderson, C., Adamson, A.J., Rugg-Gunn, D.R., Appleton, D.R. & Butler, T.J. (1994). Dietary sources of iron in English adolescents. *J. Human Nutr. Diet.* 7, 225-230.
- Narasinga Rao, B.S. & Vijaya Sarathy, C. (1975). Fortification of common salt with iron: effect of chemical additives on stability and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 28, 139.
- Narasinga Rao, B.S. & Vijaya Sarathy, C. (1978). An alternative formula for the fortification of common salt with iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 31, 1112-1114.
- Narasinga Rao, B.S. (1985). Salt. In: 'Iron fortification of foods', pp. 155-164, (F.M. Clydesdale, K.L. Wiemer, eds.), Academic Press: Orlando.
- Nadiger, H.A., Krishnamachari, K.A.V.R., Nadaminu, N.A., Narasinga Rao, B.S. & Srikantia, S.G. (1980). The use of common salt (sodium chloride) fortified with iron to control anaemia: Results of preliminary study. *Brit. J. Nutr.* 43, 45-51.
- National Research Council (1989). *Recommended Dietary Allowances*. 10th edition, National Academy Press, Washington.
- Olivares, M., Hertrampf, E. & Pizarro, F. (1993). Effect of iron stores on heme iron absorption. *Nutr. Res.* 13, 933-938.
- Oser, B.L., Oser, M. & Spencer, H.C. (1963). Safety evaluation studies of calcium EDTA. *Tox. Appl. Pharmacol.* 5, 142-162.
- Patrick, J. (1985). Types of iron fortificants. Elemental sources. In: 'Iron fortification of foods', pp. 31-38, (F.M. Clydesdale, K.L. Wiemer, eds.), Academic Press: Orlando.
- Raffin, S.B., Wo, Ch., Roost, K.T., Price, D.C. & Schmidt, R. (1974). Intestinal absorption of hemoglobin; iron heme cleavage by mucosal heme oxygenase. *J. Clin. Invest.* 54, 1344-1352.
- Rios, E., Hunter, R.E., Cook, J.D., Smith, N.J. & Finch, C.A. (1975). The absorption of iron as supplements in infant cereal and infant formula. *Pediatrics* 55, 686-693.

- Rivera, R., Ruiz, R., Hegenauer, J., Saltman, P. & Green, R. (1982). Bioavailability of iron- and copper-supplemented milk for Mexican School children. *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 1162-1169.
- Salonen, J.T., Nyssönen, K., Korpela, H., Tuomilehto, J., Seppänen, R. & Salonen, R. (1992). High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. *Circulation* 86, 803-811.
- Siegenberg, D., Baynes, R.D., Bothwell, T.H., MacFarlane, B.J., Lamparelli, R.D., Car, N.G., McPhail, A.P., Schmidt, U., Tal, A. & Mayet, F. (1991). Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on non-heme iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 537-541.
- Stekel, A., Pizarro, F., Olivares, M., Chadud, P., Llaguna, S., Cayasso, M., Hertrampf, E. & Walter, T. (1988). Prevention of iron deficiency by milk fortification. III. Effectiveness under the normal operational conditions of a nationwide food program. *Nutr. Rep. Int.* 38, 1119-1128.
- Stekel, A., Olivares, M., Pizarro, F., Chadud, P., Lopez, I. & Amar, M. (1986). Absorption of fortification iron in milk formulas by infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 43, 917-922.
- Stevens, R.G., Jones, D.Y., Micozzi, M.S. & Taylor, P.R. (1988). Body iron stores and the risk of cancer. *N. Engl. J. Med.* 319, 1047-52.
- Subar, A.F. & Bowering, J. (1988). The contribution of enrichment and fortification to the nutrient intake of women. *J. Am. Diet. Ass.* 88, 1237-1245.
- Suharno, D., West, C.E., Muhiyal, Karyadi, D. & Hautvast, J.G.A. (1993). Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemias in pregnant women in West Java, Indonesia, *Lancet* 342, 1325-28.
- Taylor, P.G., Martinez-Torres, C., Ramano, E.L. & Layrisse, M. (1986). The effect of cyteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 43, 68-71.
- Viteri, F.E., Garcia-Ibanez, R. & Torun, B. (1978). Sodium iron EDTA as an iron fortification compound in Central America. Absorption studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 901-971.
- Viteri, F.E., Alvarez, E. & Torun, B. (1983). Prevention of iron deficiency by means of iron fortification of sugar. In: *Nutrition intervention strategies in national development*, pp. 287-314, (B. Underwood, ed.), Academic Press: New York.
- Viteri, F.E., Alvarez, E., Batres, R., Torun, B., Pineda, O., Mejia, L.A. & Sylui, J. (1995). Fortification of sugar with iron sodium ethylenediaminetetracetate (NaFeEDTA) improves iron status in semirural Guatemalan populations. *Am. J. Clin. Nutr.* 61, 1153-1163.
- Walter, T., Olivares, M. & Hertrampf, E. (1990). Field trials of food fortification with iron: The experience of Chile. In: *Iron Metabolism in Infants*, pp. 127-155, (B. Lönnerdal), CRC Press: Boca Raton.
- Walter, T., Dallman, P.R., Pizarro, F., Velozo, L., Bartholmey, S.J., Hertrampf, E., Olivares, M., Letelier, A., & Arredondo, M. (1993a). Effectiveness of iron-fortified cereal in prevention of iron deficiency anaemia. *Pediatrics* 91, 976-982.
- Walter, T., Hertrampf, E., Pizarro, F., Olivares, M., Llanguno, S., Letelier, A., Vega, V. & Stekel, A. (1993b). Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of school children: a nationwide programme in Chile. *Am. J. Clin. Nutr.* 57, 190-194.
- Wang, C.F. & King, R.L. (1973). Chemical and sensory evaluation of iron fortified milk. *J. Food Sci.* 38, 938-940.
- West, T.S. & Sykes, A.S. (1960). Diamino-ethane-tetra-acetic acid. In: *Analytical applications of diamino-ethane-tetra-acetic acid*. pp. 9-22, The British Drug Houses Ltd: Poole, UK.
- Working Group on Fortification of Salt with Iron (1982). Use of common salt fortified with iron in the control and prevention of anaemia: a collaborative study. *Am. J. Clin. Nutr.* 35, 1142-1151.
- Yip, R., Walsh, K.M., Goldfarb, M.G. & Binkin, N.J. (1987). Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story. *Pediatrics* 80, 330-334.
- Zoller, J.M., Wolinsky, I. Paden, C.A., Hoskin, J.C., Lewis, K.C., Lineback, D.R., & McCarthy, R.D. (1980). Fortification of non-staple food items with iron. *Food Tech.* January, 38-47.

# Estrategias para la prevención de la deficiencia de hierro: hierro en fórmulas y alimentos infantiles

Eckhard E. Ziegler y Samuel J. Fomon

---

La deficiencia de hierro -que es la deficiencia nutricional más frecuentes en los lactantes y niños pequeños tanto en los países industrializados como en vías de desarrollo- es una condición prevenible mediante estrategias alimentarias adecuadas. El lactante nace con una cantidad apreciable de hierro, lo cual le permite alimentarse con una dieta pobre en hierro (por ej.: leche humana) durante los primeros 4-6 meses de vida sin desarrollar anemia por deficiencia de hierro. Esto ha llevado a algunos a concluir que el agotamiento de las reservas de hierro es un fenómeno fisiológico normal y que por lo tanto inocuo que habitualmente da lugar a una repleción paulatina de los depósitos de hierro a medida que la diversificación de la alimentación permite ingestas mayores del mineral.

La mujer embarazada contribuye con una cantidad relativamente grande de hierro al feto en crecimiento y durante nuestra evolución la protección de las reservas maternas de hierro después del parto puede haber sido importante para la supervivencia de la especie humana: ello quizás explique la baja concentración en hierro de la leche humana. Sin embargo, a pesar de que ello puede ser ventajoso para la madre, no hay evidencias de que la depleción de los depósitos de hierro lo sea para el niño. Por el contrario, la depleción de los depósitos de hierro como etapa previa al desarrollo de la anemia por deficiencia de hierro y las evidencias existentes, sugieren fuertemente que la anemia por deficiencia de hierro en lactantes y niños pequeños se asocia con perturbaciones en el desarrollo cognitivo (Lozoff y Bittenham, 1986; Lozoff y col. 1991, Pollitt 1993). La prudencia aconseja por lo tanto que debe asignarse alta prioridad en todo el mundo a la prevención de la depleción de hierro en lactantes y niños pequeños.

## **INGESTA DE HIERRO EN LACTANTES DE EEUU**

La ingesta de hierro de los lactantes y niños de EEUU ha aumentado en las últimos tres o cuatro décadas. En los principios de la década del '60, la ingesta promedio de hierro de lactantes de seis meses de edad era 9.1 mg/día (Filer y Martínez, 1964). Como puede verse en el Cuadro I, en los '70 y '80 la ingesta promedio había ascendido a 12.8 y 15.50 mg/día. La ingesta estimada para 1994 es 16.0 mg/día, confirmando la tendencia ascendente. La tendencia es más visible en niños de 1-2 años. La ingesta durante el segundo año es menor que durante el primer año de vida. El aumento de la ingesta de hierro en los lactantes puede ser atribuido al aumento en el consumo de fórmulas en reemplazo de leche pasteurizada durante el segundo semestre de vida (Fomon 1993a) y al aumento en el consumo de fórmulas fortificadas con hierro (Fomon 1993a).



niños de clase baja y clase media puede ser atribuido en parte a la mayor ingesta de hierro y probablemente también a la mejor biodisponibilidad del hierro en la dieta.

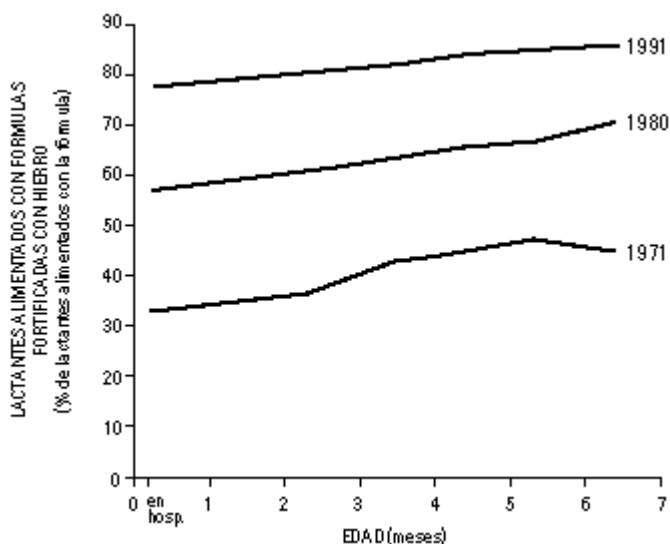
## FORMULAS FORTIFICADAS CON HIERRO

Las fórmulas infantiles son un vehículo excelente para la fortificación con hierro pues son consumidas en cantidades importantes por los niños y porque el hierro puede ser añadido en una forma altamente biodisponible (sulfato ferroso) sin causar rancidez ni afectar el color de la leche. Las fórmulas habitualmente contienen ácido ascórbico en cantidades de 50 mg/l o más. Steckel y col. (1986) demostraron que la incorporación a la hemoglobina de  $^{59}\text{Fe}$  (indicador de la absorción del hierro) era significativamente mayor cuando la concentración de ácido ascórbico en la fórmula era de 100 mg/l o más, que cuando era de 50 mg/l o menos. Sin embargo, la proteína de la leche de vaca y el calcio son potentes inhibidores de la absorción de hierro (Fomon, 1993) y la concentración de estos inhibidores en la fórmulas estudiadas por Steckel y col (1986) era aproximadamente el doble de la usual en las fórmulas actualmente comercializadas en EEUU. En las fórmulas comercializadas en EEUU, con cantidades sustancialmente menores de proteína y de calcio que las estudiadas en Chile (Steckel y col., 1986), la concentración de 50 mg/l es probablemente suficiente para producir un efecto favorecedor sobre la absorción del hierro de fortificación.

En los EEUU las fórmulas son fortificadas con hierro en forma de sulfato ferroso hasta 12 mg/l mientras que en Europa el nivel de fortificación es habitualmente 6-8 mg/l. En los EEUU, aún las fórmulas no fortificadas o pobres en hierro contienen pequeñas cantidades de hierro de fortificación, proveyendo 1.5 a 4.0 mg/l.

Las fórmulas fortificadas con hierro fueron introducidas en EEUU en las postrimerías de los '60s. Como muestra la Figura 1, la aceptación de las fórmulas fortificadas con hierro se ha incrementado sustancialmente a lo largo de los años. En 1971, 32% de los lactantes recibían fórmulas fortificadas con hierro durante el primer mes de vida; este porcentaje subió a 77% en 1991.

FIGURA 1





## CUADRO 2

### ABSORCIÓN DEL HIERRO DE UNA FÓRMULA (BASADA EN LECHE)

Referencia	Número de lactantes	Edad (meses)	Hierro en la fórmula (mg/l)	Comida de prueba (ml)	Incorporación a eritrocitos		Método
					% de la dosis	mg/d	
Rios et al., 1975	14	4-7	11.7	120	3.5#	0.328*	<sup>59</sup> Fe Incorporación a Eritrocitos
	15		21.7	120	3.2#	0.562*	
Saarinen and Siimes, 1977	10	11-13	0.8	50	12+	0.080*	<sup>59</sup> Fe Conteo de total cuerpo
	10		6.8	50	Sw	0.512*	
	10		12.8	50	7+	0.688*	
Stekel et al., 1986	22	5-18**	12	100-250	9.3#	0.890+	<sup>59</sup> Fe Incorporación a Eritrocitos
Fomon et al., 1997	26	5	8	3x240	3.5	0.269	<sup>58</sup> Fe Incorporación a Eritrocitos
	20	5	12	3x240	2.5	0.291	
Davidsson et al., en preparación	10	5	1.4	3x333	10.6	0.148	<sup>58</sup> Fe Incorporación a Eritrocitos

# Valor de incorporación obtenido del valor de absorción informado, multiplicado por 0.9

\* Para ingestas asumidas de fórmula de 0.8 L/d

\*\* Algunos individuos eran deficientes en hierro

+ Fue determinada la retención de todo el cuerpo

probablemente por lo menos en parte por el pequeño volumen de las comidas de prueba pero son difíciles o imposibles de relacionar con la cantidad de hierro absorbido durante las 24 horas en las cuales los alimentos fueron administrados. Este estudio es el único en el que se empleó conteo de cuerpo total para determinar la absorción del hierro de fórmulas infantiles.

En el estudio de Steckel (1986) mencionado anteriormente, la incorporación de <sup>59</sup>Fe a la hemoglobina fue determinada dos semanas después de la administración del isótopo con 100-250 ml de fórmula. Un gran número de niños de 5-18 meses de edad, fue estudiado; el estado nutricional en hierro de estos niños fue variable. En un grupo de 22 niños que recibieron una fórmula de composición similar a la de las fórmulas comercializadas en EEUU, la media geométrica de la incorporación de <sup>59</sup>Fe fue 9.3% de la dosis, lo cual equivale a 0.890 mg/día para niños que consumieran 0.8 l diarios de fórmula. El relativamente alto porcentaje de incorporación del isótopo de hierro a los eritrocitos probablemente se explique por los altos porcentajes de absorción contribuidos por los niños que eran deficientes en hierro al momento del estudio.

Los resultados de dos recientes estudios llevados a cabo en el laboratorio de los autores (Fomon y col. 1997; Davidsson y col. en preparación), también se han incluido en el Cuadro II. Ambos estudios usaron el método de incorporación a la hemoglobina del isótopo estable <sup>58</sup>Fe y en ambos estudios la marca fue administrada en un volumen importante de fórmula (720 ml y 1 litro respectivamente) consumida a lo largo de tres días. En ambos estudios, la cantidad total de hierro realmente consumido fue medido permitiendo de esta manera el cálculo del total de hierro

## EFFECTO DE LA FORTIFICACION CON HIERRO DE LA FORMULA SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL EN HIERRO

El Cuadro 3 presenta un resumen de estudios publicados que han evaluado el efecto de la fortificación de las fórmulas sobre el estado nutricional en hierro de niños de término. En estos estudios se emplearon fórmulas comerciales basadas en leche, con la excepción del producto basado en leche empleado en los estudios de Hertrampf y col. (1986) y Steckel y col. (1988); estos investigadores emplearon biberones preparados en el hogar a partir de leche de vaca entera en polvo, fortificada con vitaminas A, D, ácido ascórbico (100 mg/100 g polvo) y sulfato ferroso.

Sólo se incluyeron en el Cuadro 3 los estudios en los cuales se hizo un seguimiento de los niños durante por lo menos nueve meses. En todos los casos la fortificación produjo una sustancial mejoría en el estado nutricional en hierro y prevención de la deficiencia de hierro. En varios estudios la real magnitud de la diferencia en el estado nutricional en hierro entre niños que recibieron fórmulas con alto o bajo contenido en hierro seguramente se subestimó en razón de que los sujetos que se volvían deficientes en hierro eran eliminados del seguimiento y tratados con hierro medicinal.

### CUADRO 3

#### SITUACION NUTRICIONAL DE HIERRO EN LACTANTES A TERMINO ALIMENTADOS CON FORMULAS FORTIFICADAS CON HIERRO

Referencia	Número de lactantes	Período del estudio (meses)	Fórmula Fe (mg/l)	Comentario sobre el estado nutricional en hierro
Marsh et al., 1959	30	0-9	12	hgb y Fe sérico más alto; menos déficit de hierro anemia
	44	0-9	0	
Andelman and Sereid, 1966	603	0-18	12	9% anemia vs 76% anemia
	445	0-18	0	
Kattamis et al., 1972	15	0-9	12	hbg y Fe sérico más altos
	15	0-9	0	
	16	0-9	0	
Saarinen, 1978	47	0-12	11	Menos deficiencia de Fe
	29	0-12	0	
Hertrampf et al., 1986	45	3-9	15	Satisfactorio
	47*	3-9	15	
Haschke et al., 1988	43	4-12	11	Ferritina más alta a los 12 meses
	45	4-12	0	
Stekel et al., 1988	276	3-15	15	Menos deficiencia de Fe a los 9 y 15 meses
	278	3-15	0	

\*Base de proteína de soja aislada

resultados sugieren que, al menos en los niños que consumen leche de vaca como principal alimento, los cereales fortificados no son un recurso confiable para prevenir la deficiencia de hierro.

Compuestos de hierro para la fortificación de cereales que tengan mejor biodisponibilidad que el hierro electrolítico son obviamente necesarios. Hurrell y col. (1989) determinaron en adultos la biodisponibilidad del hierro en cereales infantiles fortificados, entre otros compuestos, con fumarato y succinato ferroso. El hierro del fumarato fue tan biodisponible como el del sulfato ferroso y el del succinato casi tanto. En lactantes, Fomon y col. (1989) han confirmado que el hierro del fumarato ferroso ingerido con cereales es de biodisponibilidad similar a la del hierro del sulfato ferroso ingerido con cereal.

Estos estudios indican que existen compuestos de hierro para la fortificación de cereales que merecen evaluaciones futuras. Una fuente provisoria, NaFeEDTA (Hurrell y col., 1994) merece especial atención y debería ser estudiada en lactantes.

### **BEIKOST CONTENIENDO CARNE**

La carne es una atractiva elección desde el punto de vista del hierro. La carne no sólo provee hierro heme que es bien absorbido sino también aumenta la absorción del hierro no-heme de los alimentos (Hallberg, 1981). En razón de esta última propiedad, comidas que contengan carne parecerían ser vehículos particularmente apropiados para la fortificación con hierro. Hashcke y col. (1988), ha demostrado que el consumo regular de beikost conteniendo carne y fortificado con hierro es efectiva para prevenir la deficiencia de hierro en niños alimentados con fórmulas bajas en hierro. Brown y col. (1989) determinaron la biodisponibilidad del hierro de una porción de vegetales-carne fortificada con hierro, encontrando que era algo menor que la de cereales-frutas envasados húmedos (wet-packed) también fortificados con sulfato ferroso. En estudios posteriores (aún no publicados) los mismos autores no pudieron constatar mayor biodisponibilidad del hierro de fortificación en alimentos con mayor contenido de carne que la preparación antes mencionada de vegetales-carne. La excepción fue el picadillo de carne que se asoció con una biodisponibilidad tres veces mayor del hierro de fortificación.

### **RESUMEN Y CONCLUSIONES**

1. La necesidad de hierro absorbido durante el primer año de vida es tan grande que un estado nutricional en hierro satisfactorio sólo puede ser asegurado con la ayuda de alimentos fortificados o mediante suplementos de hierro medicinal.
2. La fortificación con hierro de las fórmulas infantiles es una manera muy efectiva de proveer cantidades adecuadas de hierro biodisponible. Las fórmulas fortificadas con hierro son seguras, bien aceptadas por los niños y sus madres y libres de riesgos conocidos.
3. El nivel óptimo de fortificación con hierro de las fórmulas infantiles debe aún ser establecido. Pareciera ser que 12 mg/l, nivel usado en EEUU, es innecesariamente elevado. El nivel óptimo depende en buena manera del rol de la fórmula, por ej. cuando se use como alimento básico o como alimento suplementario en niños amamantados.
4. La fortificación de cereales es posible pero su eficacia se ve disminuida por la escasa biodisponibilidad de los compuestos de hierro habitualmente empleados con ese fin. En razón de la escasa eficacia de los cereales sería poco sabio basarse en ella como la principal fuente de hierro en lactantes y niños menores.

Hurrell R.F. Prospects for improving the iron fortification of foods. In: Fomon S.J., Zlotkin S. (eds), Nutritional Anemias, Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol. 30, pp 193-208 Vevey/Raven Press Ltd., New York, 1992.

Ineragency Board for Nutrition Monitoring and Related Research: Third Report on Nutrition Monitoring in the United States. Volume 2. U.S. Government Printing Office, Washington DC, 1995.

Kattamis, Ch., Metaxotou-Mavromati A y Paraschopoulou-Prevedouraki P. Iron fortified milks and iron reserves in infancy. *Helv. Paediat. Acta* 27:513-517, 1972.

Lönnerdal B. Trace element absorption in infants as a foundation to setting upper limits for trace elements in infant formulas. *J. Nutr.* 119:1839-1845, 1989.

Lozoff B., Brittenham G.M. Behavioral aspects of iron deficiency. In: Brown E.B. (ed) *Progress in Hematology*, VOL. XIV, pp 23-53, Grune & Stratton, Inc., Orlando, 1986.

Lozoff B., Jimenez E., Wolf A.W. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency, *NEJM* 325:10, 1991.

Marsh A., Long H. y Stierwalt E. Comparative hematologic response to iron fortification of a milk formula for infants. *Pediatrics* 24:404-412, 1959.

Nelson S.E., Ziegler E.E., Copeland A.M., Edwards B.B. y Fomon S.J. Lack of adverse reactions to iron-fortified formula. *Pediatrics* 81:360-364, 1988.

O'Dell B.L. Mineral interactions relevant to nutrient requirements. *J. Nutr.* 119:1932-1838, 1989.

Oski F.A. Iron-fortified formulas and gastrointestinal symptoms in infants: a controlled study. *Pediatrics* 66:168-170, 1980.

Pollitt E. Iron deficiency and cognitive function. *Annu. Rev. Nutr.* 13:521-37, 1993.

Ríos E., Hunter R.E., Cook J.D., Smith N.J. y Finch C.A. The absorption of iron as supplements in infant cereal and infant formula. *Pediatrics* 55:686-693, 1975.

Saarinen U.M. y Siimes M.A. Iron absorption from infant milk formula and the optimal level of iron supplementation. *Acta paediatr. Scand.* 66:719-722, 1977.

Stekel A., Olivares M., Pizarro F., Chadud P., López I. y Amar M. Absorption of fortification iron from milk formulas in infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 43:917-922, 1986.

Stekel A., Olivares M., Cayazzo M., Chadud P., Llaguno S. y Pizarro F. Prevention of iron deficiency by milk fortification. II A field trial with a full-fat acidified milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 47:265-269, 1988.

Walter T., Dallman P.R., Pizarro F., Velozo L., Pe-a G., Bartholomey S.J., Hertramps E., Olivares M., Letelier A. y Arredondo M. Effectiveness of iron-fortified infant cereal in prevention of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 91:976-982, 1993.

Yip R. The changing characteristics of childhood iron nutritional status in the United States. In: Filer L.J. Jr (ed), *Dietary Iron: Birth to Two Years*, Raven Press, New York, 1989, pp. 37-56.

Yip R., Binkin N.J., Fleshood L. y Trowbridge F.L. Declining prevalence of anemia among low income children in the United States. *J. Am. Med. Assoc.* 258:1619-1623, 1987a.

Yip R., Walsh K.M., Goldfarb M.G. y Binkin N.J. Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story? *Pediatrics* 80:330-334, 1987b.

# Nuevo procedimiento para fortificar productos lácteos con sulfato ferroso microencapsulado

José R. Boccio, Marcela B. Zubillaga, Ricardo A. Caro  
Carlos A. Gotelli, Mariano J. Gotelli, Ricardo Weill

---

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más frecuente a nivel mundial afectando al 24% de la población en general. Su incidencia en los países desarrollados es de aproximadamente del 10%, cifra que aumenta al 40% en los países que están en vías de desarrollo, llegando a valores de hasta un 80% en algunas poblaciones infantiles de Latinoamérica (1-6).

La forma adecuada de cubrir los requerimientos de este nutriente es por medio de la dieta. En los alimentos el hierro se encuentra formando parte de dos grupos diferentes, uno de hierro hémico y otro de hierro no hémico. El hierro de tipo hémico es el que forma parte de la hemoglobina y de la mioglobina de los alimentos de origen animal. Este hierro posee una elevada biodisponibilidad; su absorción, del 15 al 35 % es relativamente independiente de la composición del alimento y está levemente influenciada por el estado nutricional de la persona para este elemento (7-9).

El hierro presente en los alimentos de origen vegetal es de tipo no hémico, la absorción de este hierro es muy variable, del 2 al 20 % y está muy influenciada por la composición de la dieta. En el alimento existen diferentes compuestos que pueden inhibir la absorción de este tipo de hierro como los fitatos, taninos y polifenoles presentes principalmente en los vegetales. También existen otras sustancias que activan su absorción como ser el ácido ascórbico, algunos azúcares derivados de la fructosa y la ingesta en forma conjunta de carne. A diferencia del hierro hémico, la absorción de este tipo de hierro está sumamente influenciada por el estado nutricional del individuo para este metal (9-14).

Los habitantes de los países en vías de desarrollo, debido a su situación socioeconómica, consumen una insuficiente cantidad de alimentos que contienen hierro, o bien ingieren una cantidad adecuada, pero de una dieta que contiene fundamentalmente hierro de tipo no hémico, bajo contenido de ácido ascórbico y un elevado contenido de fitatos que reduce la asimilación del hierro contenido en el alimento. Mientras que los habitantes de los países desarrollados, en general consumen cantidades adecuadas de alimentos ricos en hierro fundamentalmente de tipo hémico. Es por ello que la deficiencia nutricional de este elemento tiene mayor incidencia en los países en vías de desarrollo. Esta situación se ve muchas veces agravada como consecuencia de la alta tasa de infestación por parásitos hematófagos existentes en algunas regiones en desarrollo (1,2,15,16).

Cuando no se satisfacen los requerimientos fisiológicos y metabólicos del organismo para este

micronutriente, se produce su deficiencia nutricional y si esta situación no se revierte se llega a un estado más grave denominado anemia ferropénica (2,4,8,17).

Las consecuencias de esta deficiencia sobre la salud de la población implican, entre otras, durante el embarazo, un aumento en la incidencia de partos prematuros llegando a producirse en los casos más graves, mortalidad materna y fetal. Los niños que nacen sin una adecuada cantidad de hierro en sus depósitos poseen un menor desarrollo intelectual y psicomotor, de características irreversibles. En la persona adulta esta deficiencia cursa con disminución del rendimiento psicomotor e intelectual, produciendo una significativa reducción en la capacidad de trabajo y en consecuencia, un descenso en la productividad, acarreado de esta manera serias consecuencias a nivel sanitario, social y económico en aquellos países donde esta deficiencia posee altos índices de incidencia, agravando aún más esta situación (2,3,8,17-24).

La forma correcta de prevenir y solucionar esta deficiencia es por medio de una dieta adecuada. De no ser ello posible, la fortificación alimentaria ha demostrado ser la opción más apropiada para combatir la deficiencia nutricional de este elemento, debido a que puede ser aplicada a determinados grupos poblacionales, como así también en forma masiva a la población en general, mediante la incorporación de este nutriente al alimento de consumo habitual de la población. En consecuencia la implementación de este procedimiento posee la ventaja de no requerir del recuerdo cotidiano del individuo para la ingesta de este elemento, a diferencia de lo que ocurre con la suplementación farmacológica la cual ha resultado ser ineficaz como consecuencia de ello (1,2,18,25).

Los compuestos que se utilizan para la fortificación de los alimentos son aquéllos que aportan un hierro de tipo no hémico, por lo tanto es importante el tipo de compuesto que se va a usar, como así también el alimento que va a ser utilizado como vehículo de transporte, ya que el mismo puede interferir con la absorción de este elemento, disminuyendo en consecuencia su biodisponibilidad (3,6,17).

La elección del compuesto por utilizar se basa en la biodisponibilidad del mismo, la que depende de su solubilidad en el jugo gástrico, la presencia de activadores e inhibidores que se encuentren en el alimento como así también del estado nutricional del individuo para este elemento. También es importante los cambios que produzca en las características sensoriales del alimento, además de su costo (3,7).

Los compuestos de elevada solubilidad como el sulfato ferroso y el gluconato ferroso aportan un hierro de alta biodisponibilidad, pero éstos tienen la desventaja de permitir que el hierro liberado interactúe con los componentes del alimento, produciendo cambios en las propiedades sensoriales del mismo. Este metal actúa catalizando los procesos oxidativos, produciendo en consecuencia la oxidación de los ácidos grasos insaturados y el enranciamiento de los lípidos del alimento. Este proceso catalítico de oxidación afecta a otros nutrientes como ser las vitaminas y los aminoácidos, disminuyendo significativamente el valor nutricional del alimento (6).

Existen compuestos con una moderada solubilidad en agua, como el fumarato ferroso y el succinato ferroso, que si bien tienen una elevada biodisponibilidad, tienen el inconveniente de poder ser utilizados únicamente en alimentos sólidos y deshidratados, puesto que de utilizarlos en alimentos acuosos neutros, los mismos precipitan y además la fracción de hierro liberado por los mismos interactúa con el alimento produciendo las alteraciones antes mencionadas (6).

Los compuestos como el ortofosfato férrico y el pirofosfato férrico son de baja solubilidad y por lo tanto si bien no producen un cambio significativo en las características sensoriales del alimento, ni en su valor nutricional, tienen la desventaja de poseer una pobre absorción y en consecuencia una biodisponibilidad muy baja (6,26).

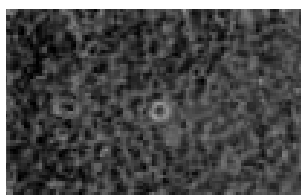
Por lo tanto el compuesto ideal para la fortificación alimentaria sería aquél que suministre un hierro

de alta biodisponibilidad, pero que respete los mecanismos fisiológicos de absorción en función de los requerimientos del organismo y que además no altere las características sensoriales del alimento ni su valor nutricional. También este compuesto debe resistir los procesos tecnológicos de elaboración y manufacturación del alimento y no debe producir un aumento significativo adicional al precio del mismo, de forma tal que pueda ser accesible a la población en general y sobre todo a aquellas de bajos recursos.

Hasta hace poco tiempo, este compuesto ideal era inexistente, pero hoy en día debido a un nuevo proceso tecnológico, el mismo se hizo realidad. Este compuesto se denomina SFE-171<sup>3</sup> y es el sulfato ferroso microencapsulado con lecitina, que es un nuevo producto que posee la misma biodisponibilidad que el sulfato ferroso, pero con la ventaja, que debido a que el mismo se encuentra recubierto por una membrana de fosfolípidos que impide, cuando se pone en contacto con el alimento, que interactúe produciendo los cambios indeseables que ocurren cuando se agrega el sulfato ferroso convencional. Este nuevo compuesto, agregado a un alimento como la leche fluida y derivados, permite brindar un alimento de fácil acceso a la población en general, de elevado valor nutricional, enriquecido en hierro y a un costo reducido.

Para comprender este nuevo proceso tecnológico, que consiste en microencapsular mediante la utilización de una membrana de fosfolípidos al sulfato ferroso, para protegerlo del medio que lo rodea, comencemos viendo esa estructura, la que se denomina liposoma, tal cual es, mediante la utilización de un microscopio, que nos permite ampliar su imagen, como podemos observar en la siguiente microfotografía (Figura 1):

FIGURA 1



A fines didácticos podemos representar en forma simplificada la estructura de esta vesícula (liposoma) de la siguiente manera:

FIGURA 2

La función protectora está dada por la membrana, la que depende de sus elementos constitutivos, los fosfolípidos. Los fosfolípidos son moléculas ampliamente distribuidas en la naturaleza, con

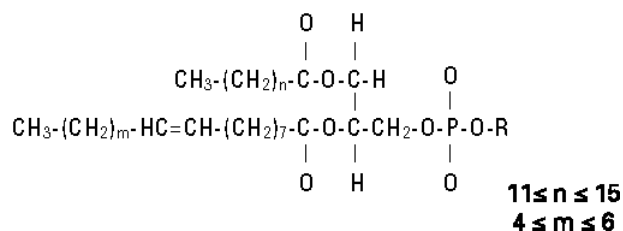


múltiples funciones, entre ellas una de las más importantes es la de ser uno de los principales componentes de las membranas celulares.

Desde el punto de vista químico los fosfolípidos están formados por una molécula de glicerol, en la que dos de sus funciones alcohol (-OH) están unidos (esterificados) a dos cadenas de ácido graso

de distinta composición. El tercer grupo alcohol del glicerol está esterificado por una molécula de ácido fosfórico que, a su vez, está enlazada a un grupo R- que en el caso de la fosfatidilcolina (lecitina) es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ , tal como se puede observar en el siguiente esquema:

Teniendo en cuenta esta estructura, podemos analizar el comportamiento fisicoquímico de esta molécula en un medio acuoso, que es el predominante en todos los sistemas biológicos. A la misma



la podemos dividir en dos secciones según su solubilidad en agua, la cadena hidrocarbonada constituye la parte insoluble en agua (apolar o hidrófoba) de la molécula y el grupo fosfórico modificado constituye la llamada “cabeza polar” (hidrófila) de la molécula, que permite que la misma sea soluble en agua. Por lo tanto, los fosfolípidos son macromoléculas que debido a su estructura pueden ser solubles, tanto en lípidos como en agua, propiedad que le otorga características particulares a este grupo de biomoléculas.

La estructura de una molécula de fosfolípido con su cabeza polar y su cola hidrófoba se puede representar esquemáticamente de la siguiente manera (Figura 3):

FIGURA 3

Cuando estas moléculas son colocadas en un medio acuoso, debido a sus propiedades, van a tender a ordenarse de una determinada manera, como se puede observar en la Figura 4.



FIGURA 4

En este tipo de estructura de bicapa lipídica, las caras externas están constituidas por las cabezas polares, en contacto con el medio acuoso, mientras que las cadenas hidrocarbonadas apuntan hacia el interior; de este modo las cabezas polares protegen de la interacción con el agua a las colas no polares.





En solución acuosa, estas bicapas lipídicas de estructura plana no son estables, las mismas se cortan en fragmentos más pequeños que se repliegan sobre sí mismos para formar estructuras cerradas más estables, que son los liposomas, constituidos por una o varias bicapas de fosfolípidos que aprisionan el contenido del medio que los rodea. De esta forma se genera una estructura que desde el punto de vista fisicoquímico es más estable. Como consecuencia de este proceso se logra obtener esa estructura protectora que podemos observar en un esquema tridimensional (Figura 5).

FIGURA 5

Esquemáticamente se puede representar este proceso de microencapsulación de la siguiente manera (Figura 6).

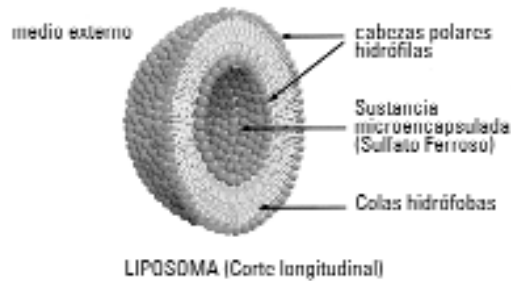
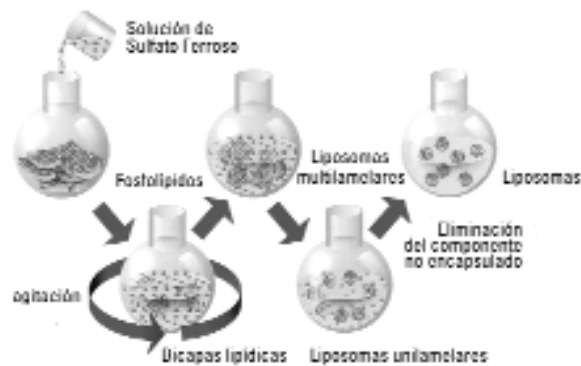


FIGURA 6

De esta forma la membrana de fosfolípidos protege al sulfato ferroso impidiendo que interactúe con el medio que lo rodea, fundamento de las propiedades de este nuevo producto (27-29).



## ESTUDIOS DE ABSORCIÓN Y ESTABILIDAD

### Absorción:

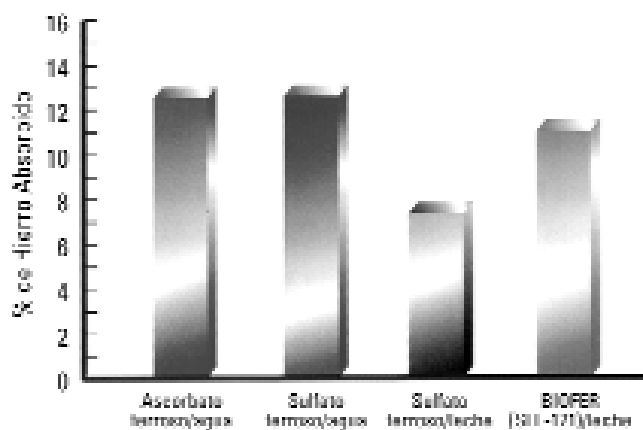
La absorción, y en consecuencia la biodisponibilidad del hierro no hémico, se ve significativamente influenciada por la composición de la matriz nutricional. Para evaluar el efecto que tiene la misma sobre la absorción del ión ferroso cuando se utiliza leche fluida como vehículo nutricional se realizó el siguiente experimento que consistió en administrar a cuatro lotes de 30 ratones cada uno los siguientes preparados. A uno de ellos se le suministró sulfato ferroso en leche, al otro SFE-171

en leche, al tercero sulfato ferroso en agua (bajo atmósfera de nitrógeno) y al restante ascorbato ferroso en agua (relación molar=1), siendo estos dos últimos lotes utilizados como patrones de referencia de absorción.

Como podemos observar no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en la absorción del hierro proveniente de los patrones de referencia con respecto al aportado por el SFE-171 en leche, pero dicha diferencia es significativa ( $p < 0.01$ ), entre estos tres lotes y el restante al que se le suministró sulfato ferroso en leche (Figura 7).

FIGURA 7

Estos resultados demuestran que los componentes de la leche como ser la caseína, una de sus principales fosfoproteínas y las proteínas del suero, constituido en un 80% por  $\alpha$ -lactoglobulina y b-lactoglobulina interfieren negativamente en la absorción de este elemento. Sin embargo, la



ASCORBATO FERROSO EN AGUA	SULFATO FERROSO EN AGUA	SULFATO FERROSO EN LECHE	SFE-171 EN LECHE
(13.1 ± 4.9) %	(13.2 ± 4.3) %	(7.9 ± 3.2) %	(11.6 ± 4.5) %

acción inhibitoria está dada principalmente por la caseína que representa al 80% de las proteínas presentes en la leche y en menor proporción por las proteínas del suero, que constituyen el 20% restante (30,31).

La acción inhibitoria de la caseína en la absorción del hierro sería como consecuencia de que la misma acelera el proceso de oxidación del  $Fe^{++}$  a  $Fe^{+++}$  y posteriormente, el  $Fe^{+++}$  se une fuertemente a esta proteína formando complejos poco absorbibles; en este proceso de oxidación los grupos fosfatos presentes en la misma son los principales responsables, puesto que su remoción inhibe este proceso oxidativo (32). La hidrólisis de estas proteínas aumenta significativamente la absorción del hierro pero desafortunadamente este procedimiento acarrea importantes cambios en las características sensoriales del alimento que lo hacen inaceptable para su consumo (30).

También inhiben la absorción del hierro la presencia de calcio y fosfato presentes en este alimento. El efecto inhibitor del calcio sobre la absorción del hierro, depende de la concentración de calcio y también de la forma química en que se encuentre este, la cual va a depender de la fuente alimenticia

que aporte este elemento. Los fosfatos también disminuyen la absorción del hierro por formación de compuestos de baja solubilidad (33,34). Este efecto negativo de la interacción de la matriz nutricional sobre la absorción de este tipo de hierro, cuando se usa leche fluida como vehículo de transporte, disminuye significativamente al utilizarse este nuevo procedimiento de fortificación (35).

**Estabilidad térmica:**

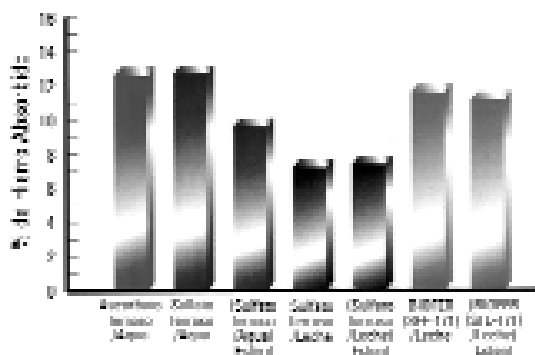
Luego de evaluar la absorción del SFE-171 en la leche fluida, se procedió a determinar la estabilidad del mismo, cuando es sometido a los diferentes procesos tecnológicos de elaboración y manufacturación a los que habitualmente es sometida la leche, que son los procesos térmicos y de almacenamiento por períodos prolongados.

Uno de los procesos tecnológicos es la pasteurización y esterilización de la leche, que consisten en someter a la misma a distintas temperaturas durante diferentes tiempos.

Para evaluar el efecto térmico sobre este producto se sometió a la leche con el agregado de SFE-171 a 100°C durante 30 minutos (esterilización) y se determinó la biodisponibilidad del hierro en la misma, para lo cual se administró el producto a distintos lotes de 30 ratones cada uno y se determinó el porcentaje de hierro absorbido; estos resultados fueron comparados con los obtenidos cuando el producto está recién sintetizado y no es sometido a este proceso, como así también cuando el mismo es fortificado con sulfato ferroso tal como se puede observar en el gráfico que se muestra a continuación:

FIGURA 8

Los resultados obtenidos demuestran que la acción térmica sobre el producto no altera la biodisponibilidad del hierro proveniente del SFE-171; además se puede observar que el porcentaje de hierro absorbido en la leche fortificada con el SFE-171 no varía significativamente con respecto



ASCORBATO FERROSO EN AGUA	SULFATO FERROSO EN AGUA	(SULFATO FERROSO EN AGUA) ESTERIL	SULFATO FERROSO EN LECHE	(SULFATO FERROSO EN LECHE) ESTERIL	SFE-171 EN LECHE	(SFE-171 EN LECHE) ESTERIL
(13.1±4.9) %	(13.2±4.3) %	(10.1±4.5) %	(7.7±3.1) %	(7.9±3.2) %	(12.1±4.4) %	(11.6±4.5) %

al valor obtenido con los patrones de referencia, lo que significa que el calentamiento no modifica la absorción y en consecuencia la biodisponibilidad del hierro (35).

**Estabilidad en función del tiempo:**

Una vez esterilizada la leche, debidamente envasada puede ser expendida durante varios meses tal

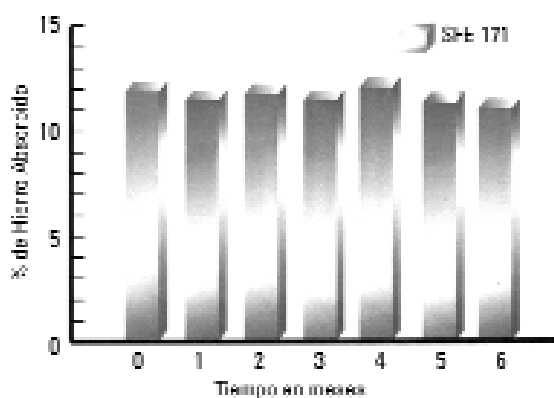
como ocurre con la leche “larga vida” (UHT). Durante ese tiempo en que la leche es almacenada a temperatura ambiente el ión ferroso, debido a su inestabilidad química, puede alterarse y como consecuencia de ello disminuir su biodisponibilidad a medida que pasa el tiempo.

Por tal motivo se realizó el siguiente experimento que consistió en someter a la leche fortificada con SFE-171 al proceso de esterilización en primer lugar y posteriormente determinar su estabilidad luego de ser almacenada a temperatura ambiente durante un lapso de 6 meses.

Luego de esterilizar el producto y conservarlo en condiciones similares a las que habitualmente es almacenado, se administró el mismo a distintos lotes de 30 ratones cada uno, sobre los cuales se determinó el porcentaje de hierro absorbido a los distintos tiempos de almacenamiento del producto (Figura 9).

FIGURA 9

Estos resultados demuestran que durante un período de 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente, el hierro proveniente de la leche fortificada con SFE-171 y posteriormente esterilizada, no modifica su absorción y en consecuencia su biodisponibilidad a lo largo del período



TIEMPO (MESES)	0	1	2	3	4	5	6
HIERRO ABSORBIDO	(12.4±3.9) %	(12.0±4.5) %	(12.3±3.1) %	(12.0±4.2) %	(12.6±4.5) %	(11.9±3.4) %	(11.6±4.3) %

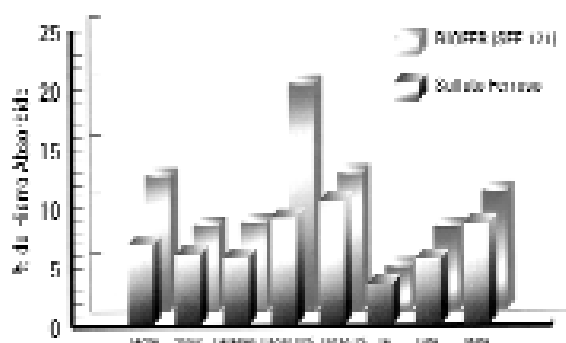
en estudio. Además se pudo comprobar, mediante la realización de un test triangular, implementado por el Departamento de Investigación y Desarrollo de La Serenísima, que durante este período, la leche no altera sus características sensoriales.

Estos resultados demuestran que el hierro proveniente del SFE-171 cuando es agregado a la leche fluida resiste los procesos tecnológicos y de almacenamiento a los que habitualmente es sometido este producto (35).

## INFLUENCIA DE LOS ADITIVOS

Habitualmente la leche es consumida con el agregado de algún otro elemento como ser té, café, mate, cereales, etc. Con el fin de evaluar el efecto de los mismos sobre la absorción del hierro proveniente del SFE-171 en la leche fluida, se suministró cada una de las preparaciones a un total de 16 lotes de 25 ratones cada uno y se determinó la absorción del hierro en cada uno de los casos, a fines comparativos se realizó el mismo procedimiento pero con leche que contenía sulfato

ferroso no encapsulado como compuesto de referencia, obteniéndose los siguientes resultados.



Productos estudiados	Porcentaje de absorción	Diferencia Límite: $p < 0.01$
Leche + SO4Fe	7.7 ± 2.7	Significativa
Leche + SFE-171	12.3 ± 2.9	
Cacao 10% + Leche + SO4Fe	10.0 ± 3.1	Significativa
Cacao 10% + Leche + SFE-171	20.1 ± 3.3	
Cacao 1% + Leche + SO4FE	11.4 ± 2.7	No significativa
Cacao 1% + Leche + SFE-171	12.5 ± 3.1	
Yogur + SO4FE	6.9 ± 2.9	No significativa
Yogur + SFE-171	8.1 ± 3.0	
Café 5% + Leche + SO4FE	6.5 ± 2.0	No significativa
Café 5% + Leche + SFE-171	7.9 ± 3.1	
Té 5% + Leche + SO4FE	4.4 ± 2.1	No significativa
Té 5% + Leche + SFE-171	4.6 ± 1.5	
Mate 5% + Leche + SO4FE	9.5 ± 3.0	No significativa
Mate 5% + Leche + SFE-171	11.0 ± 2.0	
Cereales 5% + Leche + SO4FE	6.7 ± 3.0	No significativa
Cereales 5% + Leche + SFE-171	8.3 ± 2.2	

Como puede observarse, en todos los casos la absorción del hierro aportado por el SFE-171 fue igual o superior que el del sulfato ferroso usado como compuesto de referencia (36).

## MECANISMO DE ABSORCION

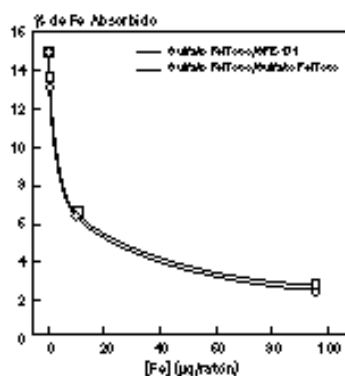
La homeostasis del hierro en el organismo, está regulada a través de su absorción y no de su eliminación, a nivel de las células de la mucosa intestinal, las que determinan mediante un mecanismo específico de transporte, la absorción de este nutriente en función de las necesidades fisiológicas y metabólicas del organismo(17). Es por ello que es importante que el compuesto que

se utilice en la fortificación del alimento, no solo tenga una elevada biodisponibilidad, sino que también respete los mecanismos específicos de regulación intestinal que protegen al organismo de un exceso de hierro.

Con la finalidad de determinar si el hierro proveniente del SFE-171 utiliza el mismo mecanismo específico de absorción que el ión ferroso aportado por el sulfato ferroso, el cual es utilizado como compuesto de referencia, se diseñó y realizó un experimento de competición y autodesplazamiento que consistió en administrar a 7 lotes de 30 animales cada uno,  $1\mu\text{g}$  de  $\text{Fe}^{++}$  marcado con  $^{59}\text{Fe}$  y distintas dosis de hierro proveniente del sulfato ferroso o del SFE-171.

FIGURA 10

Como puede observarse (Figura 10), a medida que aumenta la masa de hierro administrada, ya sea



Masa de Fe agregado por prod.	0 µg de Fe por ratón	1 µg de Fe por ratón	10 µg de Fe por ratón	100 µg de Fe por ratón
SFE-171	(15.1 ± 4.3) %	(14.1 ± 4.1) %	(6.6 ± 3.3) %	(2.3 ± 1.2) %
SULFATO FERROSO	(15.1 ± 4.3) %	(13.7 ± 3.8) %	(6.4 ± 2.7) %	(2.2 ± 0.9) %

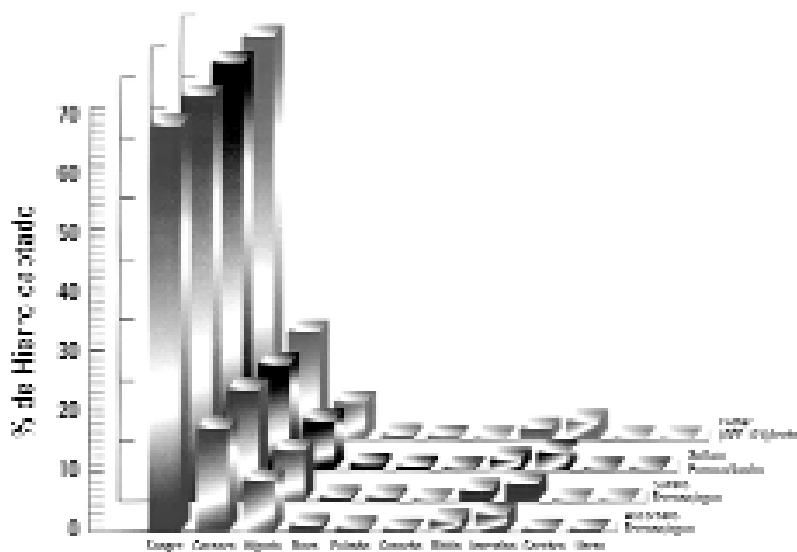
el aportado por el sulfato ferroso o el SFE-171, disminuye la absorción del  $^{59}\text{Fe}^{++}$  demostrando de esta manera que el hierro proveniente de ambos compuestos, compiten y desplazan al ión ferroso de su sitio específico de reconocimiento y captación, comprobando de esta forma que ambos compuestos responden a un mecanismo específico de reconocimiento y absorción. De esta manera el organismo absorberá solo la cantidad de hierro que necesite según sus requerimientos fisiológicos (37).

## ESTUDIOS METABOLICOS Y BIOQUIMICOS

Con el objetivo de estudiar si el hierro aportado por el SFE-171 seguía el mismo camino metabólico que el proveniente del sulfato ferroso, se utilizaron 4 lotes de ratones de 30 animales cada uno. A uno de ellos se le administró sulfato ferroso en leche, a otro SFE-171 en leche, al tercero ascorbato ferroso en agua (relación molar = 1) y al último sulfato ferroso en agua (bajo atmósfera de nitrógeno). Estos últimos dos lotes fueron utilizados como patrones de referencia.

Luego de transcurridos 15 días, tiempo en cual el hierro absorbido se ha distribuido en los diferentes tejidos y órganos según sus funciones metabólicas y bioquímicas, los animales fueron sacrificados y se determinó cómo se había distribuido el hierro absorbido en el organismo, obteniéndose los siguientes resultados:

FIGURA 11



COMPUESTO	SANGRE	CARCAZA	HIGADO	BAZO	PULMON	CORAZON	RIÑON	INTESTINO	CEREBRO	UTERO
ASCORBATO FERROSO EN AGUA	(66.56±7.42) %	(17.91±5.52) %	(8.11±2.28) %	(0.87±0.39) %	(0.69±0.43) %	(0.32±0.15) %	(1.92±0.59) %	(3.22±1.12) %	(0.23±0.16) %	(0.20±0.17) %
SULFATO FERROSO EN AGUA	(67.16±6.33) %	(17.40±4.93) %	(8.22±1.71) %	(0.91±0.37) %	(0.66±0.51) %	(0.30±0.18) %	(1.85±0.55) %	(3.00±0.61) %	(0.28±0.24) %	(0.22±0.21) %
SULFATO FERROSO EN LECHE	(65.92±5.68) %	(18.45±5.33) %	(8.45±1.60) %	(0.77±0.31) %	(0.76±0.45) %	(0.30±0.17) %	(1.90±0.54) %	(3.00±0.54) %	(0.27±0.21) %	(0.17±0.16) %
SFE-171 EN LECHE	(67.12±6.46) %	(16.96±3.82) %	(8.32±1.61) %	(1.04±0.46) %	(0.69±0.77) %	(0.31±0.25) %	(1.80±0.56) %	(2.91±0.65) %	(0.34±0.28) %	(0.38±0.25) %

Como puede observarse, el mayor porcentaje del hierro absorbido se encuentra en sangre, debido a que el mismo forma parte de la hemoglobina presente en los glóbulos rojos, cumpliendo de esta manera con una de sus principales funciones relacionadas con el transporte de oxígeno.

En menor proporción que en sangre, el mayor contenido de hierro también se encontró en carcasa (músculo + hueso) donde el mismo forma parte de la mioglobina y en médula ósea e hígado donde el hierro se encuentra formando parte de los depósitos corporales en forma de ferritina y hemosiderina.

Por otra parte en ningún caso se observa que exista una diferencia significativa en el porcentaje del hierro proveniente del SFE-171 presente en cada tejido u órgano, comparado con el de los patrones de referencia (38). En consecuencia podemos concluir que el hierro aportado por el SFE-171 sigue el mismo metabolismo que el convencionalmente asignado a este elemento.

Con el fin de confirmar este resultado, se realizó otro estudio similar al que acabamos de describir, pero utilizando otra especie (ratas Sprague Dawley), obteniéndose un resultado muy similar al anteriormente mencionado (39).

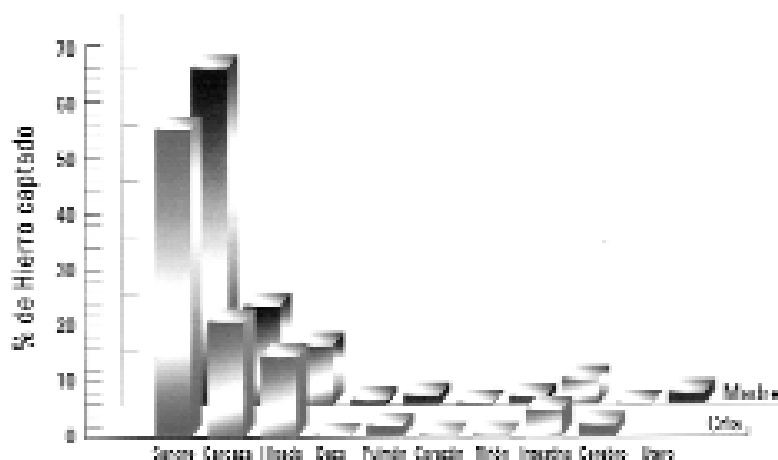
## TRANSFERENCIA MATERNO-FETAL DE HIERRO

El embarazo, es una de las condiciones fisiológicas en la que aumenta el requerimiento de hierro, debido a que durante este período, existe un incremento significativo en la síntesis de las diferentes biomoléculas, que poseen hierro en su estructura, como por ejemplo la hemoglobina.

Como consecuencia de la expansión de la masa globular materna y del aumento de las necesidades del feto en desarrollo y formación, debe existir una adecuada transferencia de hierro a través de la placenta, para cubrir esta demanda.

Con el fin de estudiar el metabolismo del hierro aportado por el SFE-171, en esta condición fisiológica, se administró a un lote de 30 ratones hembras de la cepa Swiss, leche fortificada con SFE-171, durante todo el período de gestación. El mismo día en que ocurre el nacimiento, se determina el porcentaje de hierro transferido de la madre a la cría; posteriormente se sacrifican los animales y se determina la distribución del hierro en los distintos tejidos y órganos proveniente del SFE-171.

FIGURA 12



Los resultados demuestran que, existe una transferencia de la madre a la cría del 45% del hierro absorbido de la leche fortificada con SFE-171 (Figura 12). En ambos casos, madre y cría, el mayor porcentaje de hierro se encuentra en sangre, formando parte de la hemoglobina, donde el mismo desempeña uno de sus principales roles metabólicos relacionado con el transporte de oxígeno. También existe un porcentaje significativo de hierro en hígado y carcasa (hueso + músculo), donde el mismo forma parte de los depósitos corporales bajo la forma de ferritina y hemosiderina.

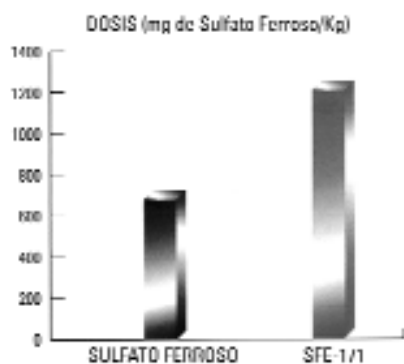
De esta forma queda demostrado que el hierro aportado por el SFE-171, cuando se lo utiliza para fortificar leche fluida, es transferido eficientemente de la madre a la cría. Además esta última utiliza este hierro, según el camino metabólico normal asignado a este elemento (40).

## ESTUDIOS DE TOXICIDAD

La toxicidad es un parámetro fundamental que debe evaluarse cuando se utiliza un nuevo producto para la fortificación alimentaria en seres humanos. Con tal fin se realizaron los estudios toxicológicos que consistió en determinar la dosis letal 50% (DL<sub>50</sub>) por vía oral del SFE-171 y del sulfato ferroso el cual fue utilizado como patrón de referencia (8,41,42). Para la realización de este experimento se suministró a 2 lotes de 70 animales cada uno, distintas dosis de los compuestos en estudio, obteniéndose los siguientes resultados.



FIGURA 13



COMPUESTO	DL 50 (mg/Kg)	Límite Inferior (mg/Kg)	Límite Superior (mg/Kg)
SULFATO FERROSO	680	572	808
SFE-171	1200	956	1505

Como puede observarse la DL<sub>50</sub> del sulfato ferroso microencapsulado resultó ser significativamente mayor que la del compuesto no encapsulado; esto se debe a la propiedad que poseen los liposomas de disminuir la toxicidad del compuesto que contienen debido a que el mismo no es liberado y absorbido en forma abrupta en el lumen intestinal tal como ocurre con el sulfato ferroso no encapsulado, disminuyendo de esta manera la toxicidad del compuesto encapsulado (27,28).

## ESTUDIOS DE ABSORCIÓN EN SERES HUMANOS

A continuación de los estudios realizados en animales de experimentación, se determinó en seres humanos la absorción del hierro aportado por el SFE-171 en leche fluida.

El estudio se realizó siguiendo estrictamente las normas del convenio de Helsinki, sobre un grupo de 29 voluntarios psicofísicamente sanos, quienes no evidenciaron en sus estudios hematológicos alguna alteración en el metabolismo del hierro, ni en el estado de sus depósitos corporales, tal como se puede observar en la siguiente tabla:

Parámetro	Valor Medio	S.D.
Peso (kg)	73.5	9.2
Hematocrito (%)	45.8	3.1
Hemoglobina (g/dl)	16.8	1.4
Volumen Plasmático (ml)	3007	377
Ferritina sérica (ng/ml)	113	74
Porcentaje de hierro absorbido (%)	10.2	4.7

A los voluntarios se les suministró 250 ml de leche en el desayuno conteniendo 12 mg de hierro por litro bajo la forma de SFE-171.

Los resultados experimentales demuestran que existe una absorción del  $(10.2 \pm 4.7)\%$  (43,44), valores que se correlacionan con la absorción de un hierro no hémico de alta biodisponibilidad (9).

Con la finalidad de confirmar este resultado, otro grupo de investigadores pertenecientes al Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil (CESNI), realizó un estudio de absorción en seres humanos, destinado a evaluar la biodisponibilidad del hierro proveniente del SFE-171 en leche fluida.

El estudio se realizó utilizando una modificación del método de referencia de Eakins y Brown (45), sobre un grupo de 15 voluntarios que presentaban buenas condiciones de salud y ninguno de ellos mostraba alguna alteración en el metabolismo del hierro al momento de la experiencia, tal como se puede observar en la siguiente tabla:

Parámetro	Valor Medio	S.D.
Hemoglobina (g/dl)	15.0	2.9
Hematocrito (%)	45.0	1.0
Volumen Corpuscular Medio ( $\mu^3$ )	91.9	2.9
Zinc Protoporfirina Eritrocitaria ( $\mu\text{mol/mol}$ de heme)	22.1	5.2
Ferritina ( $\mu\text{g/dl}$ )	155.7	51.1

Los voluntarios ingirieron en el desayuno 250 ml de leche fortificada con 15 mg de hierro por litro, bajo la forma de SFE-171.

Los resultados experimentales demuestran que el promedio geométrico de absorción de hierro, es de 9,20%, absorción que se considera apropiada para que el producto sea utilizado en programas de fortificación alimentaria (46).

### CORRECCION DE LOS ESTADOS FERROPENICOS

En un estudio realizado en el Hospital Municipal del Niño de San Justo, se evaluaron las variaciones producidas sobre el estado nutricional del hierro, al reemplazar la leche de consumo habitual por leche fluida fortificada con sulfato ferroso (15 mg de hierro elemental por litro bajo la forma de SFE-171).

Se evaluaron 16 niños, con una edad promedio de ( $23.1 \pm 8.9$ ) meses y un peso medio de ( $11.7 \pm 1.6$ ) Kg, con depleción de hierro (ferremia  $< 60 \%$ , ferritina  $< 15 \mu\text{g/ml}$ ). Del total, 10 pacientes presentaban además anemia (hematocrito por debajo de la media normal para la edad).

A todos se les administró esta leche hasta obtener ferremia normal (mínimo 60, máximo 120 días) obteniéndose los siguientes resultados.

	Hto.*	Hb. *	Ferremia	Ferritina
Inicial	$33.0 \pm 1.9\%$	$10.1 \pm 0.9 \text{ gr/dl}$	$37.2 \pm 16.1 \%$	$12.7 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$
Final	$38.5 \pm 2.3\%$	$12.6 \pm 0.7 \text{ gr/dl}$	$132.6 \pm 47.3 \%$	$28.5 \pm 26.4 \text{ ng/ml}$
D Inicial-Final	$5.5 \pm 2.9\%$	$2.6 \pm 1.2 \text{ gr/dl}$	$95.4 \pm 48.1 \%$	$15.8 \pm 26.8 \text{ ng/ml}$
Tiempos para alcanzar valores normales	$51.1 \pm 23.5 \text{ días}$	$50.7 \pm 19.2 \text{ días}$	$46.6 \pm 26.2 \text{ días}$	$46.7 \pm 16.8 \text{ días}$
Pacientes que no alcanza-ron valores normales {n(%)}	10 (100%)	10 (100%)	16 (100%)	8 (50%)

\* sobre 10 pacientes anémicos.

Se lograron aumentos significativos ( $p < 0.05$ ) en los valores de hemoglobina, hematocrito y ferremia. La administración de la leche fortificada fue eficaz para normalizar la hemoglobina el hematocrito y la ferremia en el 100% de los niños, pero la ferritina alcanzó valores normales solo en la mitad de los casos.

Se compararon los resultados del grupo de pacientes anémicos en estudio con un control, formado por 52 niños anémicos de igual edad y grado de anemia tratados con sulfato ferroso con dosis entre 4 y 6 mg/Kg/día. Como puede observarse en la tabla, el tiempo de normalización del hematocrito fue menor en el grupo tratado con hierro medicinal, pero esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ( $p=0.09$ ).

	<b>Sul. Ferroso (n=52)</b>	<b>SFE-171 (n=10)</b>	<b>p</b>	<b>Significacia estadística <math>p&lt;0.01</math></b>
Edad (meses)	20 ± 8.0	23.0 ± 9.2	0.22	No significativa
Hto Inicial (%)	32.5 ± 1.9	33.0 ± 1.9	0.50	No significativa
Diferencia Hto (IF%)	6.1 ± 2.5	5.5 ± 2.9	0.66	No significativa
Tiempo para Hto Normal (días)	38.3 ± 15.0	51.1 ± 23.5	0.09	No significativa

Estos resultados demuestran la elevada biodisponibilidad del hierro en la leche fortificada con el sulfato ferroso microencapsulado y la eficacia del mismo para corregir los estados ferropénicos (47).

## CONCLUSION

En consecuencia podemos concluir que esta nueva metodología permite fortificar alimentos con un hierro de alta biodisponibilidad, que agregado a un alimento de fácil acceso a la población en general, como lo es la leche fluida y derivados, permite que se cubra un porcentaje significativo de los requerimientos diarios para este nutriente. Previniendo y corrigiendo de esta forma la deficiencia nutricional de este vital elemento.

## REFERENCIAS

1. WHO Commission on Health and Environment. Report of the panel on food and agriculture. World Health Organization. Geneva 1992.
2. First report on the world nutrition situation. A report compiled from information available to the United Nations Agencies of the ACC/SNC. 1987 OPS/OMS. Washintong D.C. U.S.A.
3. Dallman PR. Iron. Present knowledge in nutrition. Sixth edition. International Life Sciences Institute. ILSI, North America. 1990.
4. Rose D, Smallwood D and Blaylock J. Socio-economic factors associated with the iron intake of preschoolers in the United States. *Nutr. Res.* 1995; 15:1297-1309.
5. Portela MLPM. Vitaminas y minerales en nutrición. Libreros Lopez 1993 Buenos Aires, Argentina.
6. Hurrell RH. Iron fortification of infant cereals. 1994. Personal communication.
7. Meat and meat products in human nutrition in developing countries. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome 1992.
8. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1990 Octava Edición. Editorial Panamericana.
9. Monsen E, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted M, Cook J, Mertz W and Finch A. Estimation of available dietary iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978; 31:134-141.

10. Garry PJ, Koehler KM and Simon TL. Iron stores and iron absorption: effects of repeated blood donations. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;62:611-620.
11. Gavin MW, McCarthy DM and Garry JP. Evidence that iron stores regulate iron absorption - A set point theory. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59:1376-1380.
12. Brise H and Hallberg L. Effect of ascorbic acid on iron absorption. *Acta Med. Scand.*, 1962 (sup 376). 171:51-58.
13. Ohata A, Ohtsuki M, Baba S, Takizawa T, Adachi T and Kimura S. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of iron, calcium and magnesium in iron deficient anemic rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1995;41:281-291.
14. Cook JD and Monsen ER. Food iron absorption in human subjects III. Composition of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976;29:859-867.
15. Atukorala MT, Silva L, Dechering W, Dassenaieki T and Perera S. Evaluation of effectiveness of iron-folate supplementation and anthelmintic therapy against anemia in pregnancy-a study in the plantation sector of Sri Lanka. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60:286-292.
16. Black AK, Allen LH, Pelto GH, Mata MP and Chávez A. Iron, vitamin B12 and folate status in Mexico: Associated factors in men and women and during pregnancy and lactation. *J. Nutr.* 1993;124:1179-1188.
17. Castro del Pozo S. *Metabolismo del hierro normal y patológico.* Masson 2a. Edición 1995, Barcelona, España.
18. *Enriching Lives, Overcoming Vitamin and Mineral Malnutrition in Developing Countries.* The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank. 1994.
19. Czajka DM, Haddy TB and Kallen DJ. Nutrition and social correlates in iron deficiency anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978;31:955-960.
20. Li R, Chen X, Yan H, Deuremberg P, Garby L and Hautvast J. Functional consequences of iron supplementation in iron deficient female cotton mill workers in Beijing, China. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994;59:908-913.
21. Hunt JR, Zito CA, Erjavec J and Johnson LK. Severe or marginal iron deficiency affects spontaneous physical activity in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994;59:413-418.
22. Oduho GW, Han Y and Baker DH. Iron deficiency reduces the efficacy of tryptophan as a niacin precursor. *J. Nutr.* 1994;124:444-450.
23. Chen Q, Connor JR and Beard JL. Brain iron, transferrin and ferritin concentrations are altered in developing iron-deficient rats. *J. Nutr.* 1995;125:1529-1535.
24. *Necesidades de Vitamina A, Hierro, Folato y Vitamina B12. Informe de una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos.* 1991 FAO.
25. Schultink W, Ree M, Matulesi P and Gross R. Low compliance with an iron-supplementation program: a study among pregnant women in Jakarta, Indonesia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993;57:135-139.
26. Oliveira JE, Freitas MLS, Ferreira JF, Goncalves AL and Marchini JS. Iron from complex salts and its bioavailability to rats. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 1995;65:272-275.
27. Ostro JM. Liposomas. *Investigación y Ciencia.* 1987 126: 74-83.
28. Lasic DD. Los Liposomas. *Mundo Científico.* 1989 : 974-983.
29. Micholet X, Jülicher F, Fourcade B, Seirfert U and Bensiman D. La física de los liposomas. *Mundo Científico* 1995 152:1032-1038.
30. Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad PT, Dassenko SA and Cook J. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;49:546-552.

31. Kim M, Lee D, and Lee Y. Iron absorption and intestinal solubility in rats are influenced by dietary proteins. *Nutr. Res.* 1995;15:1705-1716.
32. Emery T. Iron oxidation by casein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992;182:1047-1052.
33. Minotti PL, Buchonski SM and Miller DD. Effects of calcium supplementation, calcium source and lactose on iron absorption in the rat. *Nutr. Res.* 1993;13: 1173-1181.
34. Hallberg L, Rossander L, Brune M and Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1992;46: 317-327.
35. Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Gotelli C, Gotelli M and Weill R. Bioavailability and stability of microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk. *J. Nut. Sci. Vitam.* 1996;46: 233-239.
36. Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Gotelli C, Gotelli M and Weill R. New procedure to fortify fluid milk and derivatives with iron. Comparative study in mice. *J. Nut. Sci. Vitam.* 1995; 41: 619-626.
37. Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Gotelli C, Gotelli M and Weill R. Bioavailability, mechanism of absorption and toxicity of microencapsulated ferrous sulfate. Studies in mice. *Nutr. Res.* 1996. In Press.
38. Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Gotelli C, Gotelli M and Weill R. Microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk. Metabolic and biochemical studies in mice. 1996. In Press.
39. Zubillaga M, Caro R, Boccio J, Gotelli C, Gotelli M and Weill R. New procedure to fortify fluid milk with iron: Metabolic and biochemical study in rats. *Nutr. Res.* 1996;16:131-137.
40. Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Gotelli C, Gotelli M and Weill R. Mather to fetus iron transfer of fluid milk fortified with microencapsulated ferrous sulfate. Study in mice. Work in Progress.
41. Klaassen CD. Principles of toxicology. Cassarett and doull's toxicology: The basic science of poisons. Macmillan Publishing Co. New York. 1985.
42. Litchfield JT. and Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1949;96:99-113.
43. Gotelli C, Gotelli M, Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Garcia del Rio H and Weill R. Nueva forma de fortificar la leche fluida con sulfato ferroso biodisponible. *Arch. Latinoam. Nutr. ALAN* 1994; 44:30S.
44. Gotelli C, Gotelli M, Boccio J, Zubillaga M, Caro R, Garcia del Rio H. and Weill R. High bioavailability of microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk. Studies in human beings. 1996;46:239-245.
45. Eakins JD and Brown DA. An improved method for the simultaneous determination of iron 55 and iron 59 in blood by liquid scintillation counting. *Int. J. Appl. Isot.* 1966;17:391-397.
46. Uicich R, Pizarro F, Almeida C, Díaz M, Carmuega E y O' Donnell A. Absorción de hierro de leche de vaca, fluida, fortificada con sulfato ferroso encapsulado. *Medicina Infantil* 1996;III:9-13.
47. De Galvagni A, Rapetti MC, Trepacka E, Lubovisky M, Tobares E, Garcia A, Burlando G and Weill R. Corrección de estados ferropénicos mediante la utilización de leche fluida fortificada con hierro. 1996. En prensa.



# Suplementación con hierro para el control de la deficiencia de hierro en poblaciones en riesgo

Fernando E. Viteri

---

## LA MAGNITUD DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y SUS CONSECUENCIAS

Cerca de 2,150,000,000 personas en el mundo sufren de anemia y deficiencia de hierro, 85% de la cual es atribuible a la deficiencia de hierro (1,2). De esta manera, la prevalencia total de deficiencia de hierro es cercana a 34% en las 6,500,000,000 personas que habitarán nuestro planeta en el año 2000. Ochenta por ciento de las personas viven en los países en desarrollo en los que la prevalencia de anemia y de deficiencia de hierro es cuatro veces mayor que en el mundo industrializado que tiene una prevalencia total de 11% (2).

Es bien conocido que los grupos de edad-sexo-estado fisiológico de mayor riesgo son las mujeres embarazadas, los lactantes y los niños pequeños, las adolescentes mujeres y las mujeres en edad fértil. Las causas principales son alimentarias pues bajas ingestas y pobre absorción del hierro no alcanzan a satisfacer, en un porcentaje de estos individuos, los altos requerimientos fisiológicos debido al crecimiento, pérdidas de sangre fisiológicas y adaptaciones en el volumen de sangre y otros eventos relacionados con el embarazo y el parto (3,4). En el mundo en desarrollo, mayores tasas de infecciones, particularmente con uncinaria, esquistosomiasis, malaria y otras infecciones agudas o crónicas agravan las limitaciones alimentarias (5,6).

Las consecuencias de la deficiencia de hierro y anemia han sido objeto de varias publicaciones recientes y son actualizadas en el presente Simposio (7,8). El daño que ocasiona a nivel individual en lo concerniente a desarrollo y físico, funcional y social y las limitaciones que estas disfunciones imponen al desarrollo social y económico de individuos y poblaciones son también bien reconocidas (2).

## ALTERNATIVAS PARA EL CONTROL DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y DE LA ANEMIA FERROPENICA

Las medidas actuales para el control de la deficiencia de hierro y de la anemia ferropénica pueden agruparse en las siguientes categorías:

1. Mejores estilos de vida y de alimentación conducentes a incrementar la ingesta y biodisponibilidad del hierro y de otros nutrientes involucrados en la eritropoyesis, tales como vitamina A, riboflavina, folatos y vitamina B12. Estas prácticas deben incluir la lactancia

materna; adecuada cantidad y variedad de alimentos en las comidas, favoreciendo aquellos ricos en hierro en combinación con alimentos ricos en ácido ascórbico; el consumo de pescado, carnes rojas y de ave; evitar el consumo de inhibidores de la absorción del hierro durante las comidas (como por ejemplo infusiones ricas en polifenoles y alimentos ricos en calcio); técnicas de preparación de alimentos que reduzcan el contenido de fitatos y otros polifosfatos que inhiben la absorción de hierro, incluyendo el tratamiento térmico, la fermentación de los alimentos, emplear brotes de semillas, cocinar en ollas de hierro; la higiene de los alimentos, lo cual es particularmente importante cuando alimentos con elevada concentración de nutrientes que favorecen el crecimiento bacteriano, son conservados sin la adecuada refrigeración. Por último, pero no por ello menos importante, aumentar el gasto energético mediante la actividad física de manera de aumentar la ingesta de alimentos (y hierro) sin incurrir en riesgo de obesidad (9,10).

La contribución de Layrisse a este Simposio expande esta importante categoría de medidas preventivas (11). Un caso particular son los lactantes pequeños en los que se debería evitar la leche de vaca sin modificar o líquida recién ordeñada y aún de la leche pasteurizada pero sin ulterior tratamiento térmico pues puede producir pérdidas gastrointestinales de sangre en una significativa proporción de estos niños.

2. Fortificación de alimentos, enfocada a grupos de riesgo, o fortificación masiva para toda la población. Este tipo de medidas de control es cubierta por el Dr. Hurrell en este Simposio (13) y en otras publicaciones recientes (14,15).

3. Cuidado prenatal y prácticas perinatales, incluyendo la prevención de la deficiencia de hierro gestacional a través de la suplementación con hierro durante la segunda mitad del embarazo; la prevención de partos prematuros, hemorragias e infecciones; la demora de la ligadura el cordón; el contacto temprano de la madre con su hijo para favorecer la lactancia materna, y el espaciamiento entre nacimientos.

4. La suplementación con hierro, que es el tema de este documento, es una medida que ha sido practicada por más de 70 años, pero dirigida fundamentalmente al control de la anemia de la gestante. La suplementación con hierro a los niños desde el nacimiento hasta los tres años es ahora también recomendada. En el caso de los recién nacidos de bajo peso, la suplementación es recomendada a partir de los 2-3 meses en adelante (16).

5. La terapia con hierro, dirigida a tratar la anemia ferropénica en los sistemas de salud. En muchos países la suplementación prenatal con hierro tiene orientación terapéutica predominante (17,18). Paramédicos, que incluyen farmacéuticos, comadronas, trabajadores primarios de salud, curanderos y frecuentemente mujeres y formadores de opinión a nivel hogareño, juegan un importante rol en la prescripción y compra de preparaciones de hierro con finalidades terapéuticas ante la sospecha de deficiencia de hierro y anemia. El nivel de entrenamiento, comprensión y alerta del problema de la deficiencia de hierro varía grandemente entre estas personas así como entre los profesionales de la salud (19) e influyen sobre los programas de suplementación terapéuticamente orientados. A pesar de la variedad de los actores involucrados en estas medidas de control, ha sido estimado por la OMS que en el mundo en desarrollo, 47% de la población rural no tiene acceso regular al sistema de salud (20). Más aún, la eficiencia y cobertura de la suplementación diaria de hierro basada en los centros sanitarios es baja. La necesidad de innovar la práctica de la suplementación de hierro prenatal involucrando a grupos fuera del sistema oficial de salud debería ser obvia.

6. El saneamiento ambiental y el control de infecciones deberían jugar importantes roles en el



esfuerzo por controlar la deficiencia de hierro, incluyendo el control de las enfermedades parasitarias [Dr. Stoltzfus, en este Simposio (21)] y la repetición de enfermedades bacterianas y virales, tan comunes entre los niños del mundo en desarrollo, y de enfermedades crónicas, bacterianas y virales, incluyendo tuberculosis y SIDA.

7. Comunicaciones sobre salud y educación sanitaria dirigidas a tomadores de decisiones, a formadores de opinión, a dirigentes de fuerzas económicas y sociales -abogacía en el nivel político- a directivos de programas de salud, y a sus beneficiarios, son una necesidad urgente que ha sido descuidada en la mayoría de los países del mundo en desarrollo (22,23).

## SUPLEMENTACION CON HIERRO

### 1. Evaluación de la situación pasada y presente:

La práctica de la suplementación con hierro deriva del tratamiento de la anemia gestacional y ha permanecido como la principal, y frecuentemente la única, intervención para controlar la deficiencia de hierro y la anemia en el mundo en desarrollo. La anemia gestacional es considerada aisladamente de la salud nutricional en hierro de las mujeres en edad fértil. No existen dudas, a partir de la información proveniente de estudios de intervención, que la suplementación diaria con hierro, en una variedad de dosis, es eficaz (ver más adelante). En contraste, es desalentador que consistentemente se haya demostrado su ineficiencia antes, durante y después de la gestación. No hay mejor evidencia de su ineficiencia que las prevalencias presentadas en 1992 por la OMS, de las que surge claramente que una elevada proporción de mujeres embarazadas y en edad fértil padecen anemia (24).

Diversos factores son mencionados como responsables de esta situación, incluyendo la inadecuada cobertura sanitaria de las poblaciones que tienen necesidad de estos servicios, falta de compromiso político y de apoyo financiero, deficiencias en la provisión y distribución de los suplementos en los centros sanitarios, creencias culturales y en salud de proveedores y beneficiarios, inadecuado entrenamiento de los agentes sanitarios, color y otras características de los suplementos y muy importante, efectos indeseables asociados con la ingesta diaria de hierro (19).

Los resultados mostrados en el Cuadro 1 fueron obtenidos en relación a programas nacionales de

### CUADRO 1

#### Resumen de las encuestas a expertos en salud y nutrición nacionalmente reconocidos en 30 países.

##### Anemias nutricionales:

Catalogados como	problema severo	Media: 44 %
	problema moderado	Media: 41 %
Atribución a la deficiencia de hierro como causa de anemias nutricionales		Media: >85 %
Tasa de Anemia:	mujeres embarazadas	Media: 40 % (rango 7 - 89 %)
	mujeres en edad fértil	Media: 26 % (rango 8 - 60 %)
	lactantes y niños pequeños	Media: 38 % (rango 5 - 70 %)
Esfuerzo para controlar las anemias nutricionales en los países (esfuerzo necesario = 100 %)		Media: 30 % (rango 0 - 50 %)

### **Anemia del embarazo:**

Catalogado como	1º problema más importante	74 %
	2º problema más importante	26 %
Esfuerzo para controlar la anemia del embarazo (esfuerzo necesario = 100%)		Media: 25 % (rango 0 - 70 %)
Programas:	cobertura*	Media: 40 % (rango 12 - 80 %)
	cumplimiento*	Media: 30 % (rango 20 - 82 %)
	llevados a cabo en centros de salud	100 %
	dosis diarias usadas	Media: 60 mg (rango 23 - 120)
	período de suplementación	3 - 6 meses
	Efectividad (cobertura % x cumplimiento %)*	Media: 19 % (rango 66 - 10 %)

### **Otros esfuerzos para controlar anemias nutricionales más allá de la suplementación con hierro durante el embarazo:**

Fortificación de cereales actualmente operando*	20 % de países
Intención de implementar fortificación de alimentos	54 % de países
Intención de suplementar lactantes y niños pequeños	27 % de países
Consideran el compromiso de la comunidad para la suplementación	2 % de países

### **Nivel de conocimiento del problema:**

Media 29 % [Máximo 75 (personal de salud); Mínimo 16 % (líderes regionales)]

### **Nivel estimado de compromiso esperado por parte de diferentes grupos para la suplementación si son adecuadamente informados**

Media 50 % [Máximo 66 (personal de salud); Mínimo 26 % (población en general)]

\* Excepto para los países del Caribe de habla inglesa: media de efectividad = 48%; en 40% de los países la harina se fortifica con Fe.

control de la deficiencia de hierro en una encuesta a profesionales que podrían influenciar políticas de salud y que eran considerados como los mejor informados sobre el tema en 35 países de América Latina y del Caribe, y en otros seis países (China, India, Indonesia, Nigeria, Tanzania y Tailandia) (25). Los puntos relevantes de esta encuesta son que 71% de los países tenían programas nacionales o regionales de suplementación de hierro; que el esfuerzo percibido puesto en estos programas era inadecuado; que la efectividad operacional promedio (% de cobertura x % de cumplimiento) era estimado en 19%, excepto en los países caribeños de habla inglesa en los que era 48%; que muchos de los programas tenían una orientación predominantemente terapéutica y que el mejoramiento de los programas tendría que tener lugar principalmente a través de los niveles centrales y de los centros sanitarios. Esta opinión "médica" persiste a pesar de la convincente evidencia de que los programas más exitosos en términos de factibilidad, sostenibilidad, cobertura operacional e impacto sobre el control de la anemia gestacional y del paludismo, han estado todos organizados y operados por la comunidad misma (26-28).

Estos hallazgos confirman la prevalencia del pensamiento curativo sobre el preventivo y sobre la orientación médica de la práctica de la suplementación prenatal así como también la escasa importancia dada a la deficiencia de hierro en las mujeres fuera del embarazo, aún cuando existe fuerte evidencia que la deficiencia de hierro produce serias limitaciones funcionales en ellas (29,30) y que un buen estado nutricional en hierro previo al embarazo es esencial para prevenir la anemia gestacional (31). Más aún, la mayoría de las autoridades sanitarias que pueden decidir e implementar

programas de suplementación prenatal y otros, tienden a ignorar la importancia de la participación de la comunidad y la naturaleza preventiva que la suplementación con hierro debería tener.

En 1989 la OMS recomendó la suplementación universal a las mujeres embarazadas (60 mg de hierro elemental y 250 ug de ácido fólico una o dos veces al día) a través del sistema de salud primario (32). El régimen de dos tomas diarias fue recomendado para donde la prevalencia de anemia gestacional fuese elevada, como sucede en la mayoría del mundo en desarrollo. Actualmente (1997), se recomiendan 60 mg si la suplementación es iniciada antes de la mitad del embarazo. El documento de 1989 manifiesta que... "en programas de salud a gran escala, particularmente en los países en desarrollo en los cuales los análisis de laboratorio son logística y financieramente imposibles,... el enfoque que es más costo-efectivo es dar suplementos de hierro a la totalidad de los grupos en riesgo, y en particular a las embarazadas. Con esta estrategia la diferencia entre tratamiento y prevención se desvanece pues en algunas personas la suplementación servirá para tratar la anemia y en otras para prevenir su desarrollo"... En otras palabras, la dosis recomendada para la prevención de la anemia es la misma que la de tratamiento.

En muchos países industrializados la suplementación prenatal con hierro no es obligatoria y las dosis recomendadas son menores -frecuentemente en el orden de 30 mg de hierro elemental-, o son prescriptas sólo si se detecta anemia (30).

Ambos documentos de la OMS -1989 y 1997- a los cuales nos refiriéramos antes, también establecen que para adolescentes y adultos (en las mujeres con carácter preventivo y en ambos sexos con carácter curativo), la dosis recomendada es 60 mg de hierro elemental por día en casos de anemias leves o cuando la prevalencia de anemia sea menos de 20%, y el doble de la dosis si la anemia es moderada o severa o si la prevalencia es mayor de 20%. En estos grupos biológicos se recomiendan ciclos de suplementación de 2 a 4 meses, repetibles todos los años o cuando sea necesario a causa de la anemia. En el caso de los niños en edad escolar y en los preescolares ambos documentos recomiendan la suplementación con 2 mg de hierro elemental/Kg/día ó 30 ó 60 mg de hierro elemental diariamente "durante 2 ó 3 semanas, varias veces al año"... dependiendo de la edad del niño, con un enfoque preventivo o terapéutico.

En el caso de niños normales alimentados al pecho, se recomienda que la suplementación comience a los 4-6 meses de edad y que idealmente continúe hasta los 24 meses de edad. Esta recomendación se aplica donde los alimentos del destete, fortificados o no, proveen menos hierro que lo recomendado y cuando las fórmulas basadas en leche de vaca o en soja no están fortificadas con hierro. También se recomienda que cuando la prevalencia de anemia en los lactantes sea mayor de 20%, la suplementación debería ser universal a la dosis de 2 mg/Kg/día. Casi todo el mundo en desarrollo y muchos países industrializados se encuentran en tal situación. Cuando la prevalencia es menor, recomiendan una dosis de 1 mg/Kg/día. En el mundo industrializado, la Academia Americana de Pediatría recomienda que la dosis de hierro para estos niños debe ser 1 mg/kg/día y el doble en los prematuros, pero sin exceder los 15 mg/día. En estos últimos niños la suplementación deberá iniciarse más tempranamente, a los 2 meses de edad, pero en los niños de muy bajo peso de nacimiento la suplementación puede ser iniciada tan temprano como a las 3 semanas de vida siempre y cuando la ingesta de vitamina E sea adecuada (35).

A pesar de las recomendaciones mencionadas, la suplementación a grupos de riesgo otros que las mujeres embarazadas, es muy poco común en todo el mundo. No tenemos conocimiento de programas sistemáticos de suplementación destinados a escolares, adolescentes o mujeres en edad fértil no embarazadas.

## 2. ¿Cuán seguras son las recomendaciones de suplementación de hierro en el embarazo?

### A. Estimaciones de las necesidades de hierro en un ciclo reproductivo y su satisfacción.

Las necesidades de hierro durante el embarazo están notablemente aumentadas, comenzando en el segundo trimestre para llegar a un máximo durante el tercer trimestre. Las estimaciones de las necesidades totales de hierro para evitar la deficiencia de hierro durante el embarazo e inmediatamente después del parto, incluyendo las pérdidas durante el parto y las puerperales varían entre 660 y 1640 mg (36,37). La mediana de las necesidades se estima en alrededor de 1000 mg, o sea 640 mg más que las necesidades de la mujer no embarazada. La evaluación del estado nutricional en hierro y anemia en las embarazadas suele hacerse durante la gestación, y la última evaluación cerca del término del embarazo. Para calcular la cantidad de hierro necesario para prevenir la deficiencia de hierro durante el embarazo, las pérdidas de sangre en el parto y el puerperio no deberían en su cómputo ya que estos eventos ocurren después de la última evaluación. Por lo tanto, la mediana de las necesidades totales de hierro durante el embarazo serían 840 mg (Cuadro 2) al excluirse los 250 mg de un parto y puerperio normales (rango entre 90 y 310 mg). La mediana de las necesidades de hierro intra-embarazo respecto de las necesidades pre-embarazo llega a 476 mg. Los requerimientos durante los últimos seis meses de embarazo son 4.6 mg/día si no se recurre a los depósitos de hierro. Esto significa 2.6 mg/día por encima de la mediana de las necesidades diarias durante nueve meses en el pre-embarazo.

Si hay que considerar el promedio de las necesidades de hierro a través de todo el ciclo

#### CUADRO 2

#### Necesidades estimadas de hierro (mg) durante el embarazo y el total final, sobre las necesidades de las que siguen menstruando.

	Media	90° Centilo <sup>a</sup>
Mantenimiento durante amenorrea	~ 190	~ 210
Hierro fetal	~ 270 <sup>b</sup>	~ 400
Hierro placentario	~ 80	~ 150
Hemoglobina y expansión del tejido	~ 300	~ 450
<b>TOTAL</b>	<b>~ 840</b>	<b>~ 1,210</b>
Total mg por sobre pre-embarazo	~ 476	~ 566
Necesidades diarias de hierro durante los últimos 6 meses de gestación (mg/d) <sup>c</sup>	~ 4.6	~ 6.7
Necesidades diarias de hierro sobre pre-embarazo los últimos 6 meses de gestación (mg/d)	~ 2.6	~ 3.1

a. Para 90° centilo en todas las variables.

b. Para un peso promedio al nacer de 3.33 kg, y 81 mg de hierro/kg.

c. Necesidades diarias de hierro durante los últimos seis meses del embarazo, si estas son satisfechas en su totalidad sin recurrir a las reservas de hierro.

reproductivo (desde la concepción hasta el fin de la lactancia), que es la forma en que los requerimientos de hierro deben ser calculados (Cuadro 3), deben ser también consideradas las pérdidas intraparto y puerperales (mediana 250 mg), el hierro de la leche materna (54 mg en seis

meses de lactancia), necesidades de mantenimiento para cuatro meses de amenorrea más dos meses con menstruaciones. Pero el hierro recuperado por la involución de la masa sanguínea y de otros tejidos debería también entrar en la ecuación.

Considerando todos estos factores, el balance postparto de hierro resulta negativo en -178 mg. Esto incluye un ahorro promedio en las pérdidas de hierro por seis meses (balance +57 mg) en relación a las pérdidas de una mujer promedio con menstruación normal. Este ahorro se debe principalmente a la involución post-parto.

Por lo tanto, los requerimientos promedio para un ciclo reproductivo total de 15 meses (nueve meses de embarazo y seis meses de amamantamiento) son 1,018 mg. Esta cifra representa 426 mg sobre las necesidades de hierro de los 15 meses anteriores al embarazo, o sea 0.94 mg/día. Si sólo las necesidades gestacionales son consideradas y éstas tienen que ser satisfechas solamente durante los últimos seis meses de embarazo, son necesarios 2,6 mg/día por sobre los requerimientos del pre-embarazo. De esta manera, al considerar la totalidad del ciclo reproductivo como una unidad para estimar los requerimientos de hierro, se reducen las necesidades de hierro a 1/3 de las estimadas para satisfacer solamente las necesidades del embarazo si éstas fuesen satisfechas exclusivamente durante los últimos seis meses del embarazo. Estas aumentarían a 5,2 mg/día por sobre las necesidades previas al embarazo si sólo los tres últimos meses de gestación estuviesen disponibles para cubrir los costos en hierro del embarazo.

## B. Factores fisiológicos que favorecen el balance de hierro durante el embarazo.

### CUADRO 3

**Necesidades de hierro (mg) de las mujeres durante un ciclo reproductivo completo y el total por sobre las mujeres en edad fértil que menstúan durante períodos similares a un ciclo reproductivo.**

	Media	90° Centilo
<b>Embarazo (Total)</b>	~ 840	~ 1210
<b>Post-embarazo (Total)<sup>a</sup></b>	~ 478	~ 606
<b>TOTAL</b>	<b>~ 1318</b>	<b>~ 1813</b>
Fe recuperado por la contracción de la Hb total materna	~ 300 <sup>b</sup>	~ 450 <sup>c</sup>
<b>Gran Total (65 semanas con ciclos menstruales)</b>	<b>~ 1018</b>	<b>~ 1366</b>
<b>Total sobre las de mujeres menstuando</b>	<b>~ 426</b>	<b>~ 320<sup>d</sup></b>
- considerando sólo los últimos 6 meses de gestación sobre 9 meses con ciclos menstruales (mg/día).	2.6	3.1
- considerando todo el ciclo reproductivo		
en 12 meses (mg/día)	1.2	1.0
en 15 meses (mg/día)	0.9	0.7
<b>Pre-embarazo (40 semanas)<sup>e</sup></b>	<b>~ 364</b>	<b>~ 644</b>

a. Nacimiento, puerperio y 25 semanas de lactancia, 17 de las cuales son sin menstruar.

b. Media de mg Fe para la expansión de Hb durante el embarazo en mujeres no-anémicas.

c. mg de Fe para la expansión de la Hb en mujeres en el percentilo 90.

d. Si la mujer tiene pérdidas menstruales en el 90 percentilo. Notar que 426 es el resultado de restar 592 de 1018 y que 320 es el resultado de restar 1046 de 1366.

e. Media diaria de la necesidad de hierro: 1,3 mg; 90 percentilo; 2,3 mg. Los valores son para 40 semanas (equivalente al embarazo) y para 65 semanas, equivalente a un ciclo reproductivo que incluye 25 semanas de lactancia.

Al considerar “¿cuán racionales son las dosis recomendadas de hierro durante el embarazo?”, deben contemplarse otros factores. Uno de ellos es que durante el embarazo los niveles de eritropoyetina aumentan fisiológicamente, con elevaciones mayores en presencia de anemia (38), y otro, que la absorción de hierro de los alimentos aumenta por la eritropoyetina, la deficiencia de hierro y la anemia (39,40).

Considerando las estimaciones anteriores de las necesidades de hierro y las adaptaciones fisiológicas del embarazo y la lactancia, parecería que la cantidad de hierro absorbido requerido durante el embarazo, y particularmente durante todo un ciclo reproductivo, podrían ser satisfechos en presencia de depósitos de hierro adecuados y con el consumo de una dieta razonable. Esto es lo que Barrett et al. (41) sugieren de sus estudios de absorción con isótopos estables de hierro en mujeres británicas embarazadas, no anémicas. Las medias geométricas de la absorción a partir de un desayuno consistente en carne, pan y jugo de naranjas conteniendo naturalmente 3.2 mg de hierro enriquecidos con otros 2.8 mg de <sup>54</sup>Fe hasta totalizar 6 mg de hierro fueron 7%, 36% y 66% a las 12, 24 y 36 semanas de gestación.

Por otro lado, Svanberg (42), en mujeres suecas embarazadas con adecuados depósitos de hierro, encontraron absorciones de 5.8% en el segundo trimestre y 14.4% en el tercero; la comida de prueba en este estudio proveyó 17 mg de hierro de los cuales 1.2 mg era hierro heme. Es interesante que un cuarto de las mujeres estudiadas absorbieron más del 20% del hierro no-heme y que las mujeres en el cuartil superior de absorción de hierro alcanzaba a absorber hasta 5 mg/día. En promedio, la mayoría de las mujeres en este estudio habría absorbido aproximadamente 300 mg de hierro de los alimentos en los dos últimos trimestres de embarazo (o sea un promedio de sólo 1.7 mg por día), más aproximadamente 22 mg durante el primer trimestre; de esta manera entrarían en un balance negativo de hierro de no contar con adecuados depósitos de hierro, lo que se traduciría en anemia ferropénica al término del embarazo (un déficit de 43 gramos de hemoglobina/l). Entre las mujeres que más hierro absorbieron, aproximadamente 595 mg de hierro serían absorbidos en los dos últimos trimestres del embarazo (o sea una absorción diaria de 3.3 mg), a los que se agregarían otros 50 mg de hierro absorbidos durante el primer trimestre. Estas mujeres estarían todavía 195 mg por debajo de los 840 mg que el embarazo per-se requiere y desarrollarían una “anemia leve” porque este déficit de 195 mg se traduciría en un déficit de hemoglobina de 16.0 g/l en una embarazada tipo de 55 Kg. La hemoglobina promedio al término sería alrededor de 108 g/l.

En los EEUU y en Europa (43,44), entre 16 y 32% de las mujeres en edad fértil no tienen reservas de hierro y sólo 40-60% de las mujeres en edad fértil tienen reservas iguales o mayores de 300 mg. En Guatemala rural y urbana estas proporciones varían entre 32 y 75% y 12 a 18%, respectivamente (45). Si la “mujer tipo” iniciara su embarazo con reservas de hierro en el orden de 300 mg, y si absorbiera sólo el promedio de lo que Svanberg et al. (42) estimaron en su estudio, llegaría al término del embarazo con un balance negativo de 211 mg, lo que se traduciría en una hemoglobina 17.3 g/l inferior a la que presentaría una embarazada en balance neutro de hierro. En el mundo industrializado, las embarazadas suplementadas con hierro tienen hemoglobinas promedio de  $124.6 \pm 4.3$  g/l (33) y nuestra “embarazada tipo” tendría 107.3 g/l, que de nuevo, es considerada una anemia leve. Obviamente con 300 mg de hierro en depósitos previos al embarazo, las “grandes absorbedoras” todavía tendrían algo más de 100 mg en depósitos al final del embarazo, pero la embarazada promedio entraría en moderado balance negativo durante el embarazo.

Esta situación no sería tal si las necesidades de hierro en todo el ciclo reproductivo se toman en consideración. Gran parte del déficit incurrido durante el embarazo es recuperado durante el postparto y en los seis meses que le siguen. Existe suficiente evidencia en la literatura para sostener

esta aseveración (46).

Para tomar una posición de seguridad, en ausencia de deficiencia de hierro pregestacional en ámbitos como los propios de los países no desarrollados, y sin considerar que las mujeres son en general de menor tamaño y que por lo tanto tienen menores requerimientos basales, la absorción de hierro de suplementos debería ser alrededor de 500 mg por sobre el hierro absorbido de los alimentos. La dosis recomendada de 120 mg/día durante los dos últimos trimestres del embarazo proveerían 21,600 mg de hierro. Para satisfacer los 500 mg de hierro necesarios, sólo 2,3% del hierro suplementario necesitaría ser absorbido. Esto significa que el intestino estaría permanentemente saturado con el hierro no absorbido, es decir 117 mg de hierro todos los días. Esta situación no parecería ser razonable. Aún cuando durante el embarazo la hemoglobina aumentara de 80 a 110 g/l, 100 mg de hierro necesitarían ser absorbidos (en este caso hierro con efectos terapéuticos además del hierro de mantenimiento de la alimentación), lo cual representa tan sólo 4.6% de la dosis total recomendada. Si sólo tres meses o menos de suplementación de hierro pudieran ser implementados por tardía consulta prenatal, aún no más del 5-10 % de los 120 mg de la dosis recomendada (6-12 mg/día) necesitan ser absorbidos y 90-95% del hierro no absorbido permanecería en el intestino. Teóricamente para lograr incrementos de 1 g de hemoglobina por litro de sangre después del cuarto día de terapéutica (32) se requeriría 15% de absorción de la dosis diaria de 120 mg en el tercer trimestre, para alcanzar una absorción diaria de 12 mg. Norrby et al. (47) en sus clásicos estudios sobre el tratamiento con hierro en individuos agudamente deplecionados en hierro encontraron que en la anemia moderada una respuesta de no más de 2 g de Hb/l podía lograrse. En una mujer embarazada, moderadamente anémica, de 55 Kg de peso, esto significa que no más de 24 mg de hierro podrían ser utilizados diariamente para la síntesis de hemoglobina; por eso, en el tercer trimestre no más de 30 mg de hierro necesitarían ser absorbidos diariamente para obtener un rápido efecto terapéutico (un aumento de cerca de 20 g de hemoglobina/l en dos semanas). Esto representa aproximadamente 25% de absorción de la dosis de 120 mg; aún así, 90 mg de hierro permanecerían constantemente en el intestino. Esto es seis veces más que la ingesta habitual de 15 mg diarios de hierro de los alimentos.

### **3. Evaluación de la práctica actual de suplementación diaria con hierro en el embarazo. Estudios clínicos y de intervención.**

Estudios clínicos y de campo supervisados han proporcionado sólidas evidencias que la suplementación con hierro durante el embarazo es eficaz para proteger y mejorar el estado nutricional en hierro durante y después del embarazo (33). Estos estudios han intentado definir la dosis de hierro más apropiada, sólo o en combinación con otros hematínicos(48), para reducir la prevalencia de anemia al término del embarazo en diferentes poblaciones. En algunos casos la ferritina sérica fue evaluada. Debe quedar en claro que estos estudios, sólo con algunas excepciones, no fueron diseñados para evaluar la eficacia de programas de suplementación con hierro; lo fueron para evaluar la eficacia -o efectividad biológica- de la suplementación con hierro.

Continúa, sin embargo, el debate sobre el propósito de la suplementación con hierro, las dosis más eficaces y la combinación de nutrientes hematínicos, y sobre si elevadas dosis diarias de hierro son apropiadas en vista de los efectos indeseables que producen (intolerancias digestivas) y posibles interferencias con la absorción y metabolismo de otros minerales, nutrientes y otras sustancias en los alimentos. El debate sobre estos temas se traslada a políticas y recomendaciones nutricionales tales como ¿debería ser la suplementación durante el embarazo universal o selectiva? ¿Y si selectiva, sobre qué bases? ¿en qué dosis?

Estas preguntas no tienen respuestas sencillas:



Los objetivos pueden ser, 1) la prevención y corrección de la anemia de manera que al término de la gestación los niveles de hemoglobina resulten más altos que aquellos asociados con riesgo para las madres, fetos y lactantes, (niveles de hemoglobina por encima de 90 a 100 g/l dan un margen adecuado de seguridad), o 2) la prevención y/o corrección de la anemia al término definido por un punto de corte aceptado (110 g/l al nivel del mar), pero mal definido en poblaciones que vive en las alturas), o 3) la prevención de la depleción de los depósitos de hierro materno al término, y 4) el logro de la “máxima expansión de la masa eritrocitaria” que ocurre durante el embarazo.

Los estudios diseñados para determinar las dosis más apropiadas de hierro suplementario -aisladamente o en combinación con otros nutrientes hematínicos- han derivado en recomendaciones muy diferentes dependiendo de las características de la población estudiada. Las dosis recomendadas varían entre 30 a 240 mg/día. Estas dosis varían según el objetivo de la suplementación, su duración y la severidad y prevalencia de la deficiencia de hierro y anemia que la población de mujeres embarazadas presenta al inicio de los estudios. La tendencia general ha sido recomendar dosis mayores en las poblaciones en las que la prevalencia de anemia en las mujeres no embarazadas es elevada y cuando el período de suplementación es limitado. La efectividad de las dosis altas se ve limitada por la incidencia de efectos colaterales y por los posibles efectos que tan altas dosis pueden tener sobre la absorción y metabolismo de otros nutrientes y sustancias en los alimentos (49,50).

Los efectos colaterales aumentan de manera geométrica con la dosis diaria (49), de manera que la tolerancia limita la cantidad de hierro suplementario que puede ser administrado y lleva al mal cumplimiento de la prescripción y hasta al rechazo a la misma. Varios intentos se han hecho para reducir los efectos colaterales produciendo productos farmacéuticos especiales. La más reciente de estas preparaciones es el sistema de liberación gástrica -gastric delivery system, GDS- que ha demostrado ser bastante exitosa en la reducción de los efectos colaterales indeseables, con la ventaja adicional de que su hierro es mejor absorbido que el sulfato ferroso (51).

Por último, la eficacia de las dosis suplementarias de hierro varían también según 1) la calidad de las fuentes alimentarias de hierro, 2) la presencia de otras deficiencias nutricionales que limitan la utilización del hierro, 3) en qué momento, con respecto a las comidas, son ingeridos los suplementos, 4) qué combinación de nutrientes son incluidos en los suplementos que contienen hierro -energía, proteína, aminoácidos, vitaminas y minerales- que puedan favorecer o dificultar la absorción y utilización del hierro y 5) el período del embarazo en que se suplementa hierro.

Varias conclusiones generales pueden inferirse de los estudios mencionados:

- a) que no existe una dosis única recomendada para la suplementación con hierro,
- b) que la meta debería ser definir la menor dosis de hierro suplementario capaz de alcanzar los objetivos de la suplementación, con el mayor margen de seguridad y tolerancia posibles
- c) que los determinantes del éxito de una determinada dosis de hierro durante el embarazo son el número de semanas en que es ingerida y, dentro de ciertos límites, la cantidad total de hierro suplementario ingerido
- d) que la presencia de otras condiciones que puedan limitar la respuesta a la suplementación deben ser tenidos en cuenta, y que una combinación de nutrientes hematínicos puede requerirse para obtener resultados óptimos
- e) por último, que el estado nutricional de las mujeres al inicio de la suplementación influye notablemente sobre el resultado a obtenerse.

#### **4. El concepto de suplementación preventiva.**



Tres corrientes principales de pensamiento llevan hacia el concepto de “Suplementación Preventiva”:

1. La falta de efectividad de los programas de suplementación antenatal con hierro y su posible relación con los aparentemente altos niveles de fortificación recomendados por la OMS que podrían inducir a las embarazadas a: a) rechazar la suplementación por los efectos indeseables, b) transmitir un mensaje negativo a sus pares con la consecuente baja en la demanda de suplementos de hierro en los servicios prenatales, y c) generar una actitud negativa y escasa motivación en el personal de salud primaria hacia esta estrategia preventiva.

2. La toma de conciencia de que en el mundo en desarrollo no se han hecho progresos significativos en el control de la deficiencia de hierro y anemia; que la cobertura de salud de poblaciones en riesgo en estas áreas del mundo es baja; que la eficiencia de los sistemas primarios de salud en programas antenatales de suplementación con hierro es aún menor; que muchos años deberán pasar antes de que la alimentación en estas regiones del mundo sea adecuada en términos de biodisponibilidad de hierro, y que los alimentos fortificados con hierro tampoco serán accesibles a grandes segmentos de la población en riesgo de deficiencia de hierro; y que aún entonces, una importante proporción de mujeres en edad fértil continuarán con reservas inadecuadas de hierro, deficiencia de hierro y anemia.

3. Que conceptualmente, dada la alta demanda de hierro durante el embarazo, es ineficiente tratar de corregir deficiencias de hierro presentes antes del embarazo, especialmente por medio de dosis altas de hierro que producen una elevada proporción de efectos indeseables, y con frecuencia, rechazo de los suplementos. El concepto debería ser “suplementación preventiva”, apuntando a asegurar una nutrición adecuada en hierro en todo el ciclo vital de las mujeres, especialmente en relación con su ciclo o sus ciclos reproductivos, que las hacen tan vulnerables a la deficiencia de hierro y a la anemia ferropénica durante el período fértil de sus vidas. Este concepto puede -y debería- extenderse a otras poblaciones en riesgo, incluyendo a los lactantes, niños pequeños y adolescentes.

Dadas las consecuencias negativas de la deficiencia de hierro y de la anemia ferropénica, a nivel individual y comunitario sería un error aceptar la situación actual, o esperar décadas para controlarla.

La primera línea de pensamiento llevó a la investigación de la dinámica de la absorción y utilización del hierro de suplementos en ratas con estado nutricional en hierro adecuado o deficiente. Las dosis de suplemento fueron ajustadas para reproducir las dosis recomendadas para la suplementación universal en poblaciones en las cuales la deficiencia de hierro es común, o sea 120 diarios de hierro en las mujeres embarazadas. La hipótesis fue que con estas altas dosis el intestino se saturaría de hierro bloqueando la absorción ulterior de dosis repetidas, tal como ha sido demostrado en otros animales de experimentación y en humanos (52-55).

La segunda y tercera línea de pensamiento llevó al desarrollo de la “Suplementación preventiva” (56-58) como una posibilidad operativa cuando estrategias para el control de la deficiencia de hierro basadas en los alimentos no sean factibles por el momento ni en el futuro mediano. El ideal sería que las mujeres en edad fértil se embarazasen lo hicieran contando con adecuadas reservas de hierro. Si este fuese el caso, la suplementación con hierro fácilmente podría prevenir el desarrollo de la deficiencia de hierro y la anemia durante el embarazo, y los niños nacerían con mejores reservas haciendo la prevención de la deficiencia de hierro más fácil a tan crítica edad. ¿Cómo podría ser esto logrado? Convenciendo a las mujeres en edad fértil (y a las adolescentes

donde el embarazo adolescente es un problema) que tomen una tableta de 60 mg de hierro una vez a la semana durante varios meses (o años) antes de embarazarse. Teóricamente podría estimarse que con esta dosis y con la capacidad de regular la absorción del hierro dependiendo del estado nutricional, estas mujeres podrían, con el tiempo, alcanzar la misma prevalencia de deficiencia de hierro que los hombres (<2%) y podrían acumular algunas reservas del mineral. Una estimación razonable es una absorción de 10% la que proveería 6 mg extra de hierro/semana, o sea el equivalente a aproximadamente 0.9 mg/día. Esta cantidad, sumada al hierro de los alimentos cubriría las pérdidas menstruales en 90% de las mujeres y permitiría en ellas un aumento paulatino de sus reservas.

Ambas líneas de pensamiento convergieron en un intento por hallar la forma más sencilla, eficaz, tolerable y segura de suplementación con hierro en poblaciones en riesgo, con activa participación comunitaria. Esta aproximación complementaría el enfoque de la terapéutica con hierro y de la suplementación terapéuticamente orientada de los sistemas de salud primaria.

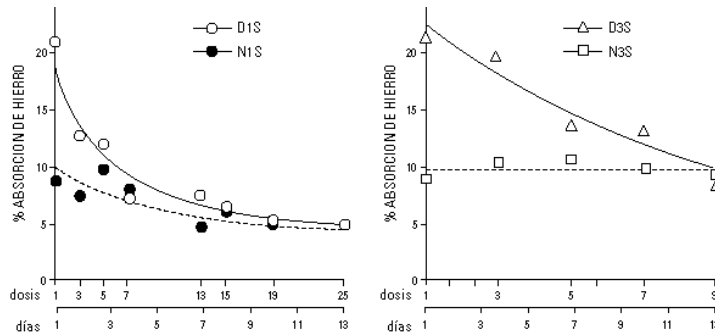
## **5. Resumen de algunas investigaciones de la dinámica de la absorción del hierro suplementario en animales de experimentación.**

**a) Absorción de hierro y tasas de pérdidas corporales de hierro (52):** La Figura 1 presenta un resumen de los estudios de absorción de hierro en ratas normales y deficientes en hierro que recibieron un suplemento de FeSO<sub>4</sub> en una pre-comida consistente en una pequeña cantidad de alimento y sacarosa (50:50) antes de comidas que no contenían hierro y que les eran ofrecidas dos veces al día. La absorción y utilización del hierro fueron determinadas por conteo de cuerpo total de dosis trazadoras de <sup>59</sup>Fe que eran añadidas a las pre-comidas. Ratas Sprague-Dawley fueron entrenadas para alimentarse dos veces por día. La pre-comida contenía 400 mg de hierro (hierro-normal), 4000 mg (hierro-suplementado) o no contenía hierro (hierro deficiente). En total las ratas suplementadas recibieron una cantidad equivalente a los 120 mg de hierro recomendados para mujeres embarazadas que habitualmente consumen 12 mg de hierro con la alimentación.

Los resultados muestran que en las ratas con buena nutrición en hierro, la absorción de hierro fue prácticamente igual durante los cuatro primeros días de suplementación y luego alcanzaron un nivel de absorción estable pero inferior a partir del séptimo día en adelante. Por el contrario, en las ratas deficientes en hierro la absorción del hierro suplementario decreció exponencialmente luego de la primera dosis alcanzando niveles de absorción similares a los de las ratas bien nutridas en hierro a partir del séptimo día. La eficiencia absorbiva del hierro de suplementación (absorción total de hierro / hierro total ingerido) a lo largo de 13 días fue 6.05% y 8.17% en las ratas previamente hierro-normales y hierro-deficientes, respectivamente. La rapidez con que la absorción declinaba era sorprendente, reforzando y explicando en detalle, el bloqueo en la absorción del hierro descrito en otros estudios (53,54) y nuestra concepción inicial de que tendría poco sentido dar grandes dosis de hierro cuando menos de 10% era absorbido por ambos grupos de ratas luego de los primeros siete días de suplementación, dejando el 90% del hierro restante en el intestino. Muy importante, en las ratas suplementadas, normales y deficientes en hierro, las pérdidas corporales de hierro luego de que el hierro mucoso no absorbido por la mucosa intestinal era excretado, eran 4.1 y 2.2 veces las tasas de ratas normales (Figura 2).

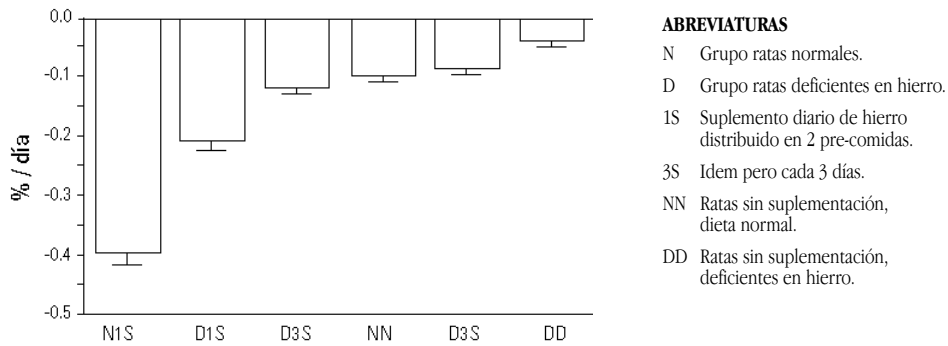
**FIGURA 1**

**Absorción de hierro en ratas normales o deficientes en hierro, suplementadas diariamente o cada 3 días.**



**FIGURA 2**

**Pérdidas de hierro en ratas normales o deficientes en hierro con o sin suplementación diaria o cada 3 días.**



**ABREVIATURAS**

- N Grupo ratas normales.
- D Grupo ratas deficientes en hierro.
- 1S Suplemento diario de hierro distribuido en 2 pre-comidas.
- 3S Idem pero cada 3 días.
- NN Ratas sin suplementación, dieta normal.
- DD Ratas sin suplementación, deficientes en hierro.

Estos resultados sugieren que para aumentar la eficiencia de la absorción y utilización del hierro, se deberían administrar dosis menores de suplementación diariamente, o las dosis habituales deberían ser dadas intermitentemente, tratando de evitar el bloqueo de la absorción administrando las dosis en sincronía con el recambio de la mucosa del intestino delgado, que en la rata es de aproximadamente tres días. La hipótesis es que presentando el hierro de suplementación solamente a enterocitos nuevos no sobrecargadas previamente con hierro, la absorción podría ser optimizada.

Decidimos seguir con esta línea de investigación repitiendo los estudios de absorción y de pérdidas corporales de hierro en ratas suplementadas pero esta vez recibirían 10 veces la ingesta normal de hierro pero sólo una vez cada tres días. La eficiencia de absorción acumulada en 13 días de suplementación en las ratas bien nutridas en hierro (previamente hierro-normales) aumentó 60%, mientras que en las ratas previamente hierro-deficientes la eficiencia de absorción acumulada aumentó 2.6 veces en relación a la obtenida con la suplementación diaria. En estas ratas la caída progresiva de la absorción a medida que transcurrían los días de suplementación era casi lineal en contraste con la disminución logarítmica observada con la suplementación diaria (Figura 1).

Las pérdidas corporales de hierro estaban también marcadamente reducidas en el esquema de cada tres días, aumentando la eficiencia de la suplementación intermitente (Figura 2).

### b) Contenido en hierro del intestino y del hígado (59)

Luego de una noche de ayuno, ratas fueron anestesiadas y sacrificadas por extracción de sangre de la aorta a diferentes intervalos de la suplementación con hierro. Se les extrajo el hígado y se lavó el hierro del contenido del intestino delgado con solución salina fría y Na<sub>2</sub>EDTA 0.3 molar seguido de un nuevo lavado con solución salina normal. El intestino delgado fue dividido en duodeno, yeyuno superior e inferior y en ileon superior e inferior. Se midió el hierro no-heme del hígado y de la mucosa intestinal de cada uno de los segmentos mencionados fue medido. Concentraciones significativamente mayores que lo normal fueron observadas en el intestino y en el hígado, especialmente en las ratas suplementadas diariamente pero previamente deficientes en hierro. El Cuadro 4 presenta el contenido total de hierro no-heme de la mucosa duodenal y del ileon distal en las ratas normales o deficientes en hierro, que recibieron una cantidad normal de hierro con el “aperitivo”, así como en ratas normales o deficientes en hierro que recibieron suplementación diaria o cada tres días, luego de 13, 14 y 15 días de suplementación. Es evidente que las ratas suplementadas a diario mantenían una elevada concentración de hierro en la mucosa, mientras aquellas suplementadas cada tres días mantenían una concentración menor, aún en el día inmediatamente posterior a recibir la dosis de suplementación, y que declinaba especialmente hacia el día 3 post suplementación. Este mismo patrón se observaba en el yeyuno proximal y distal y en ileon proximal pero era particularmente claro en el ileon distal en el que la concentración del hierro en la mucosa disminuía al 3er. día post suplementación hasta los niveles observados en animales normales.

### CUADRO 4

#### Niveles de hierro no-heme en mucosa intestinal de ratas normales, deficientes de hierro y suplementadas con hierro diariamente o cada tres días.

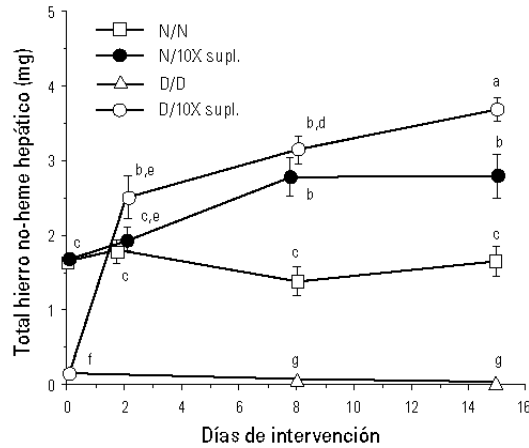
CONDICION	Fe duodenal x total (mg)	Fe ileon x total (mg)
Fe normal	47.8 <sup>b</sup> (ES 9.4; n=8)*	22.3 <sup>b</sup> (ES 5.6; n=8)
Fe deficiente	6.5 <sup>c</sup> (ES 1.6; n=8)	4.3 <sup>c</sup> (ES 1.4; n=8)
Fe normal + suplemento diario de Fe	239.8 <sup>a</sup> (ES 18.1; n=6)	56.0 <sup>a</sup> (ES 3.6; n=6)
Fe deficiente + suplemento diario de Fe	267.4 <sup>a</sup> (ES 30.2; n=6)	82.8 <sup>a</sup> (ES 18.7; n=6)
Fe normal + Fe cada 3 días		
1 día despues de suplem. con Fe	174.8 (n=2) <sup>a,d</sup>	38.8 (n=2) <sup>a,d</sup>
2 días despues de suplem. con Fe	144.4 (n=2) <sup>d</sup>	57.0 (n=2) <sup>a,d</sup>
3 días después de suplem. con Fe	144.4 (n=2) <sup>d</sup>	25.9 (n=2) <sup>d</sup>
Fe deficiente + Fe cada 3 días		
1 día después de suplem. con Fe	183.1 (n=2) <sup>a</sup>	27.6 (n=2) <sup>b,d</sup>
2 días después de supem. con Fe	181.6 (n=2) <sup>a</sup>	30.0 (n=2) <sup>b,d</sup>
3 días después de suplem. con Fe	108.8 (n=2) <sup>d</sup>	23.0 (n=2) <sup>b,d</sup>

\* Media (ES Error standard; n= número de animales

a-d Los valores con la misma letra indican que los contenidos de hierro mucosal no difieren entre ellos para la misma columna, representando el mismo segmento intestinal (duodeno e ileon).

FIGURA 3

Contenido de hierro del hígado en ratas normales o deficientes en hierro, suplementados o no.

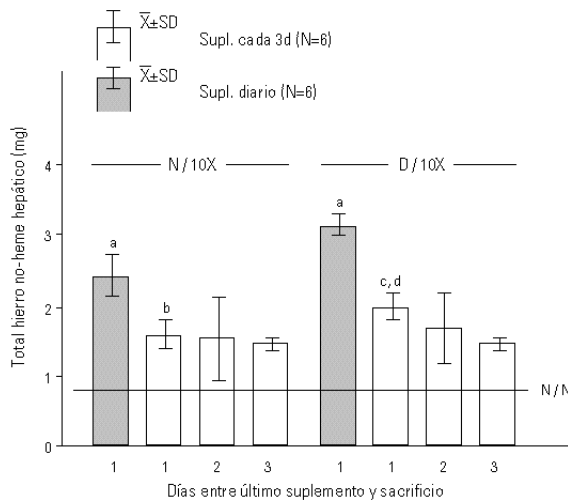


En cuanto al hierro no-heme del hígado se observaron dos fenómenos muy diferentes: 1.- Las ratas con buena nutrición férrica previa, que recibieron suplementación diaria mostraron un incremento gradual en el contenido de hierro hasta llegar a concentraciones que eran tres veces mayores que lo normal, para entonces estabilizarse; las ratas suplementadas pero deficientes en hierro mostraron un rápido aumento en el hierro no-heme del hígado, que ya al segundo día de suplementación había alcanzado la concentración normal, y aún más. De allí en adelante los niveles aumentaban lenta pero continuamente durante los 16 a 18 días de suplementación, llegando en promedio a concentraciones cuatro veces mayores que lo normal (Figura 3). 2.- En las ratas suplementadas cada tres días, el hierro no-heme del hígado nunca se elevó a más de 2.5 veces la concentración normal, y de nuevo, se evidenció tendencia a declinar durante los días que mediaban entre cada dosis de suplementación, especialmente en el grupo de animales deficientes en hierro (Figura 4).

**6. Resumen de resultados de estudios de suplementación intermitente con hierro en**

FIGURA 4

Contenido de hierro del hígado en ratas suplementadas diariamente (x 10 días) o cada 3 días.



## preescolares, mujeres en edad fértil y embarazadas.

### Preescolares:

Como consecuencia de los promisorios resultados obtenidos en animales de experimentación en relación a la eficiencia y seguridad de la suplementación intermitente con hierro, Liu et al. (60) estudiaron 246 niños sanos de 3 a 5 años en un jardín de infantes en la ciudad de Changji, Provincia de Xinjiang, en la República Popular China. 37% de estos niños tenía hemoglobinas por debajo de 110 g/l. Los niños estaban distribuidos según sus edades en 9 aulas, 3 para cada grupo de edad. Cada una de las aulas fueron asignadas al azar para recibir suplementación diaria con hierro (Grupo 1), o 2 veces por semana (Grupo 2), o semanalmente (Grupo 3) en una cantidad de 6 mg/Kg de hierro elemental por dosis bajo supervisión directa. Esto representa una dosis terapéutica para niños pequeños y es el equivalente a suplementar a una mujer adulta con 120 mg de hierro elemental (aproximadamente diez veces más que la ingesta normal). Se midió el crecimiento de los niños y las concentraciones de hemoglobina y ferritina sérica antes y después de tres meses de suplementación. Cualquier niño que padeciese algún problema de salud era reportado el mismo día por las cuidadoras la autoridad sanitaria a cargo del jardín de infantes; estas cuidadoras no conocían el propósito del estudio ni la composición del suplemento que administraban a los niños y estaban a cargo de los niños ocho horas al día durante seis días de la semana.

Los resultados en hemoglobina y ferritina sérica se resumen en el siguiente Cuadro, en el que los niños son agrupados según su nivel de hemoglobina inicial, como anémicos (Hb < 110 g/l), o no anémicos (Hb > 110g/l). La hemoglobina se expresa como media aritmética y las ferritinas séricas como media geométrica.

NIÑOS ANEMICOS						
Grupo	Nº de anémicos		Hemoglobina promedio (g/l)		Ferritina sérica(mg/l)	
	antes	después	antes	después	antes	después
1	31	0	98.2a	132b	13.1a	55.2b,c
2	27	0	99.4	130	12.8	48.1c
3	30	0	100.0	127	12.1	26.7c

NIÑOS NO ANEMICOS						
Grupo	Nº de no anémicos		Hemoglobina (g/l)		Ferritina sérica (mg/l)	
	antes	después	antes	después	antes	después
1	53	53	127	136	30.8	38.7
2	45	45	125	133c	29.7	39.0
3	52	52	128	136	28.9	33.6c

<sup>a</sup> Todos los valores en niños anémicos son diferentes que en aquellos no anémicos.

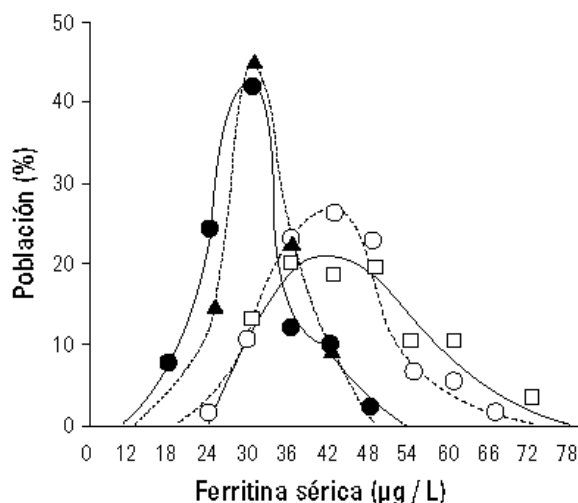
<sup>b</sup> Todos los valores de la columna “después” son diferentes que los de “antes”.

<sup>c</sup> Los valores difieren de los valores de “después” dentro de la misma clase.

Todos los niños anémicos respondieron a los tres esquemas de suplementación con un aumento de 10 g/l de hemoglobina, o más. 31% de los no anémicos también aumentaron sus hemoglobinas por lo menos otro tanto. Entre los niños que no respondieron se notó una leve regresión a la mediana. Las concentraciones séricas de ferritina entre los niños anémicos en el Grupo 1 alcanzaron concentraciones tan altas como 1.85 veces los valores iniciales más altos de los niños no-anémicos, no-respondedores (considerados como suficientes en hierro); los valores en el Grupo 3 eran comparables a los valores iniciales del último grupo mencionado. El Grupo 2 era intermedio (Figura 5). Las concentraciones de ferritina sérica entre los niños no anémicos aumentaron sólo modestamente, sin alcanzar los elevados valores observados en los niños anémicos.

**FIGURA 5**

**Distribución de los niveles de ferritina sérica en preescolares chinos previamente deficientes en hierro según recibieran suplementos de hierro diariamente (□), dos veces a la semana (○) o una vez a la semana (6 mg/kg) (▲) comparada con la de los niños con adecuada nutrición en hierro (●).** Con permiso de Food Nutr. Bull. (1995;16:139-46).



Las diferencias en efectos colaterales fueron dramáticas. Entre los niños que recibían dosis diaria, 35.4% y 39.7% de los anémicos y de los no-anémicos, respectivamente, refirieron efectos colaterales (anorexia, náuseas, vómitos ocasionales, diarrea, constipación, molestias abdominales). Entre los niños con la dosificación bisemanal, sólo 7.4% de los anémicos y 6.6% de los no-anémicos refirieron efectos colaterales. En los niños a dosis semanales, 0% y 5.7% de los anémicos y de los no-anémicos respectivamente, refirieron alguna de las molestias mencionadas.

Interpretamos estos hallazgos de la siguiente manera: la cantidad de hierro absorbido por estos niños a través de una dosis semanal de 6 mg/kg fue no sólo segura, basados en los niveles de ferritina sérica, sino también bien tolerada y suficiente para prevenir efectivamente la deficiencia de hierro e incluso corregir la deficiencia, llevando los depósitos de hierro al nivel de los niños chinos saludables y suficientes en hierro; además sirvió para corregir la anemia en el curso de tres meses.

Un estudio en preescolares anémicos en Indonesia también mostró que la suplementación bi-semanal a la dosis de 30 mg durante 8 semanas fue igualmente eficaz que 30 mg diarios para corregir la anemia (61).

## Mujeres en edad fértil

La OMS (16,32) ha recomendado un esquema de suplementación de 60 mg de hierro durante tres meses al año (90 tabletas al año) como estrategia preventiva/curativa para la mujeres en edad fértil en poblaciones en las que la deficiencia de hierro y la anemia son altamente prevalentes. En lugar de este esquema, nos gustaría proponer con el concepto de suplementación preventiva, como estrategia viable, un esquema basado en la plena participación de la comunidad. Este consistiría en la suplementación a largo plazo con 60 mg de hierro una vez por semana durante todo el año.

En un estudio realizado en Berkeley, California, EEUU (62), estos dos esquemas fueron evaluados en su capacidad para prevenir la deficiencia de hierro y la anemia contra un grupo control, que no recibió hierro. Su propósito fue evaluar la eficacia de estos dos esquemas de suplementación en corregir la deficiencia de hierro incluyendo aquella que ya produce formas leves a moderadas de anemia, y en aumentar los depósitos de hierro en mujeres con edades entre 18 y 45 años que menstruaban. El estudio consistió en un ensayo doble-ciego realizado en dos fases. En la Fase I, todas las participantes recibieron dos frascos con tabletas de los cuales deberían ingerir una tableta diaria por 6 días (del frasco más grande conteniendo más tabletas), y una tableta semanal del frasco más pequeño. Esta fase se extendió por 3 meses y las mujeres fueron instruidas para ingerir las tabletas entre comidas, o preferiblemente antes de retirarse a dormir, dos o más horas después de cenar. Se les pidió además que llevaran un registro de la toma de las tabletas, así como de cualquier problema de salud o síntomas que pudiesen experimentar, y que devolviesen los frascos con las tabletas remanentes al cabo de los tres meses. Durante la Fase II, todos los participantes tomaron una tableta semanal durante cuatro meses, sin supervisión pero llevando un registro como el mencionado. A los 0, 3 y 7 meses se evaluó hemoglobina, protoporfirina zinc eritrocitaria (PZE) y ferritina plasmática.

Las mujeres fueron asignadas al azar a tres grupos: en el Grupo 1 (ingesta diaria de hierro durante tres meses), las tabletas en ambos frascos de la Fase I contenían 250 mg de ácido fólico y 60 mg de hierro como sulfato ferroso, y en la Fase II sólo ácido fólico. En el Grupo 2 (hierro semanal durante 7 meses), durante la Fase I, las tabletas del frasco más grande contenían sólo ácido fólico y en el frasco más pequeño las tabletas contenían la misma cantidad de ácido fólico más 60 mg de hierro; durante la Fase II el suplemento semanal contenía las mismas cantidades de ácido fólico y hierro. En el Grupo 3 -que era de control o sea sin suplementación con hierro- las tabletas en las dos fases contenían sólo ácido fólico. 116 de las 224 mujeres que iniciaron el estudio, lo terminaron. La única diferencia entre las mujeres que desertaron y las que terminaron la totalidad del estudio fue la edad; las desertoras eran en promedio más jóvenes. Los efectos colaterales fueron mencionados como causa del abandono por 34%, 18% y 4% de las mujeres en los Grupos 2, 2, y 3 respectivamente.

Al inicio de estudio, 16% de las mujeres eran deficientes en hierro, diagnosticado por elevación de la PZE y bajas ferritinas plasmáticas, y 8% eran anémicas ( $Hb < 120g/l$ ). Al final de la Fase I no quedaban mujeres anémicas en los Grupos 1 y 2 y la proporción de anémicas en el grupo 3 también declinó (regresión a la media). Al final de la Fase II, sólo el Grupo 2 permaneció sin mujeres anémicas. El siguiente Cuadro muestra los promedios de hemoglobina y la media geométrica de los niveles de ferritina.



Grupo	N	Hemoglobina (g/l)			Ferritina plasmática (mg/l)		
		basal	3 meses	7 meses	basal	3 meses	7 meses
1	37	134.0 <sup>a</sup>	137.5	137.5	28.4	43.2 <sup>a,c</sup>	29.6
2	35	136.1	136.5	139.9 <sup>a</sup>	31.6	31.9	34.8 <sup>b</sup>
3	44	134.7	135.8	138.7 <sup>b</sup>	35.8	32.5	32.4

<sup>a</sup> Significativamente diferente a los otros dos valores dentro del mismo grupo.

<sup>b</sup> Significativamente diferente al valor basal dentro del mismo grupo.

<sup>c</sup> Significativamente diferente a todos los otros valores de ferritina plasmática.

Ambos grupos suplementados con hierro fueron igualmente eficientes en llevar los niveles de hemoglobina por encima de 120 o 125 g/l en tres meses, corrigiéndose de esta manera anemias leves a moderadas. Sin embargo, entre las mujeres que recibieron hierro cotidianamente durante tres meses pero no más hierro durante otros cuatro meses (Grupo I), la proporción de ellas que al finalizar el estudio tenían valores de hemoglobina <125 g/l era la misma que en la evaluación basal. Por el contrario, no hubo mujeres con hemoglobinas <125 g/l en el grupo que continuó con la suplementación semanal durante esos cuatro meses extra. Este es el punto de corte sugerido por Viteri et al. (63) para mujeres en edad fértil sobre la base de una población bien nutrida de Centro América y que tenía valores normales de transferrina, folatos y vitamina B12.

Las mujeres que recibieron hierro cotidianamente durante tres meses (o sea 90 tabletas) aumentaron sus ferritinas plasmáticas en 15 mg/l, pero sólo temporariamente pues estos valores volvieron a los niveles previos a la suplementación en los siguientes 4 meses. Es importante indicar que las muestras de sangre fueron obtenidas 5-7 días después de la última dosis de hierro para evitar una elevación ficticia causada por la reciente ingesta de hierro. En contraste, las mujeres que recibieron el suplemento semanal durante 7 meses (30 tabletas) mostraron un progresivo y continuo aumento en la ferritina plasmática. Este más fisiológico mejoramiento del estado nutricional en hierro sugiere un progresivo aumento de las reservas de hierro que concuerda con que todas estas mujeres mantuvieron niveles de hemoglobina por encima de 125 g/l.

La significativa elevación de la ferritina plasmática al final de tres meses de suplementación, seguida por una caída de similar magnitud (la forma de la cual no conocemos), cuatro meses después de discontinuar la suplementación, sugiere alguna de las siguientes posibilidades: 1.- Que la elevación observada no refleja "reservas verdaderas de hierro", sino otra condición metabólica inducida por la administración diaria de hierro durante 3 meses. Esto podría ser explicado por un aumento de la apo-ferritina como consecuencia de la ingesta diaria de hierro, y no estar asociada necesariamente con el aumento de las reservas de hierro. 2.- Otra posibilidad podría ser que el rápido aumento en las reservas de hierro se acompañe de un subsecuente aumento de las pérdidas de hierro, tal como ha sido observado en estudios de intervención de corta duración (64,65). Este fenómeno ha sido también observado en ratas suplementadas diariamente y no en ratas suplementadas cada tres días (52).

## Mujeres embarazadas

En un estudio de Liu et al. (66), voluntarias primigestas, todas mayores de 20 años, que recibían cuidado prenatal en el Hospital de Chang-ji, provincia de Xinjiang, República Popular China fueron asignadas al azar, a partir del momento de la primera visita prenatal, a tres grupos de suplementación con tabletas de hierro y ácido fólico que contenían 300 mg de FeSO<sub>4</sub> (60 mg de hierro elemental) y 250 mg de ácido fólico. Las tabletas eran administradas bajo supervisión directa, idealmente entre comidas, por trabajadores sanitarios especialmente contratados para el estudio. El Grupo 1 (n=64), recibió una tableta todos los días. El Grupo 2 (n=56) recibió dos tabletas diariamente. El Grupo 3 (n=117) recibió también dos tabletas, pero sólo una vez a la semana. Al progresar el estudio se esparció entre las embarazadas que llegaban al hospital el hecho que las mujeres que recibían la dosis semanal casi no padecían efectos colaterales, con lo que muchas mujeres se negaron a entrar en los grupos de fortificación diaria pero se mostraron deseosas de recibir la dosis semanal. El número de mujeres en el Grupo 3 es por eso más numeroso que los otros pues para reclutar el número de mujeres en los Grupos 1 y 2 se continuó ingresando más mujeres en el Grupo 3 de suplementación semanal. El Grupo 4 fue control, recibiendo una tableta de placebo semanalmente; las mujeres de este grupo fueron aquellas que manifestaron no desear recibir hierro pero que aceptaron una tableta semanal de bicarbonato de sodio, medicación habitualmente prescrita a las mujeres que padecían acidez gástrica. Esta era (y es) una práctica aceptada por las autoridades sanitarias de Xinjiang a menos que la hemoglobina descendiese a menos de 80 g/l en cuyo caso deberán recibir tratamiento con hierro (120 mg de hierro elemental con 0.5 mg de ácido fólico, diariamente). La primera visita tenía lugar entre la 13 y la a 20 semanas de gestación, momento en el cual se determinaba la hemoglobina y se iniciaba la suplementación. Se midió ferritina plasmática en submuestras al azar de cada grupo. Una segunda muestra de sangre, en la que hicieron las mismas determinaciones, se obtuvo a las 38 semanas, o antes del parto en el hospital de Ching-ji. La mediana del número semanas de suplementación fue 21 semanas, y ninguna mujer recibió menos de 12 semanas de suplemento. No hubo diferencias en el número de semanas de suplementación entre los grupos.

Los principales resultados de este estudio se muestran en el siguiente cuadro:

Grupo	Hemoglobina (g/l)		Anémicos (%)		Ferritina plasmática (mg/l)	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
1	113.5	114.5	39	22 <sup>b</sup>	35	30
2	111.0	117.3	45	28	33	34
3	112.2	116.4	41	18	34	28
4	113.2	106.1 <sup>a</sup>	27	53 <sup>a</sup>	34	19 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Significativamente diferente al valor basal y al valor final de los otros grupos.

<sup>b</sup> Todos los valores finales son significativamente diferentes a los valores basales.

El más bajo valor de hemoglobina al término del embarazo en todos los grupos suplementados con hierro y ácido fólico fue 92 g/l. En el grupo “placebo” todos los valores de hemoglobina al término fueron superiores a 8.4 g/l.

El porcentaje de mujeres que se quejó de náusea y vómitos y que se negó a continuar ingiriendo las tabletas de hierro se muestra abajo:

<b>Grupo</b>	<b>% de mujeres con efectos secundarios</b>	<b>% de mujeres que rechazaron continuar tomando los comprimidos</b>
1	17	10 (n=7)
2	46	19 (n=13)
3	6	0
4	4	0

Los resultados de este estudio muestran que en las circunstancias en que se llevó a cabo, la suplementación semanal de mujeres embarazadas con 120 mg de hierro elemental durante más de 12 semanas fue tan efectiva en términos de niveles de hemoglobina y ferritina al término del embarazo como las dos dosis diarias evaluadas, y superior al grupo que no recibió suplementos. La suplementación semanal fue superior a la suplementación diaria en términos de efectos colaterales y en que no hubo rechazos.

Un estudio similar fue llevado a cabo por Chew et al. (67) en 301 mujeres que recibían cuidados prenatales en un centro sanitario de un área marginal de la ciudad de Guatemala. Las dosis de suplementación evaluadas fueron 60 mg de hierro elemental diariamente o 180 mg semanales, bajo administración supervisada y no supervisada. Los resultados mostraron que la suplementación diaria es ligeramente mejor que la suplementación semanal pero que la mayoría de las diferencias en hemoglobina y ferritina al término del embarazo no fueron estadística ni biológicamente significativas. La población estudiada en Guatemala difería de la china en que 27% de las embarazadas tenía menos de 20 años y en que la mediana de las mujeres estaba en la cuarta gestación. La prevalencia de anemia al término fue 16% en el grupo que recibió suplementación diaria, y 25 % en el grupo de suplementación semanal. La hemoglobina al término fue medida en un grupo de 82 mujeres que recibía el cuidado y las recomendaciones habituales en el mismo centro sanitario; en ellas el nivel de hemoglobina fue menor que en los grupos experimentales, y la prevalencia de anemia fue 33%.

Un número pequeño de mujeres fue motivada para que ingieran los suplementos diarios (n=26) o semanales (n=14), sin ningún tipo de supervisión. Al término, los niveles de hemoglobina y ferritina en estas mujeres no difirieron de las que recibieron los suplementos en forma supervisada.

En aquellas mujeres que eran anémicas en la determinación inicial, sus hemoglobinas ascendieron 13,1 y 9.6 g/l en los grupos de suplementación diaria y semanal, respectivamente. En las no anémicas inicialmente, la hemoglobina ascendió 1.8 g/l en el grupo de suplementación diaria y no se modificaron en el grupo de hierro semanal. Como grupo, las adolescentes tenían hemoglobinas más bajas al inicio y al término del embarazo. Efectos colaterales indeseables fueron descritos 6 a 8 veces más frecuentemente en el grupo diario que en grupo semanal, pero no se observaron rechazos en esta población.

El análisis de regresión múltiple de los estudios de China y Guatemala arrojaron también resultados diferentes: en China, la única variable que predice hemoglobina al término es la hemoglobina inicial; la dosis de suplementación, la duración de la misma y el hierro suplementario total recibido no fueron predictores significativos. En Guatemala, el logaritmo de la cantidad total de hierro suplementario es un predictor significativo ( $Hb \text{ al término} = 4.74 + 0.39 Hb \text{ inicial} + 0.35 \ln$

hierro suplementario total). Sin embargo, la magnitud de su influencia sobre la hemoglobina al término es baja, comparada con la influencia ejercida por la hemoglobina inicial. Estos dos estudios señalan claramente que el estado nutricional en hierro y la hemoglobina al inicio del embarazo son los factores más importantes en la prevención de la anemia al término entre las mujeres suplementadas. También demuestran que no existen importantes diferencias en la eficacia de la suplementación diaria o semanal en embarazadas en estas poblaciones. Un importante beneficio del esquema semanal en ambos estudios es la menor proporción de efectos colaterales, y en China, una tasa mucho menor de rechazos a la suplementación con hierro.

### **c. Estudios de absorción de dosis diarias o semanales de hierro.**

Existe controversia respecto a si en los humanos existe un efecto de bloqueo de dosis previas de hierro, tal como ha sido demostrado en diversas especies animales. En consecuencia, existen dudas si es válida en los humanos la hipótesis básica de que una mejor absorción de hierro puede ser lograda si el hierro es administrado en sincronía con el recambio de la mucosa intestinal.

Cook and Reddy (68) han explorado la hipótesis de que 50 mg de hierro administrado semanalmente son mejor absorbidos que la misma dosis dada en forma diaria en un estudio de una semana de duración en sujetos con una nutrición en hierro prácticamente normal en Kansas City, EEUU. Ellos encontraron que la dosis semanal era absorbida 13% mejor que la dosis cotidiana, aunque si un caso aberrante se eliminara de sus cálculos, la diferencia en absorción se incrementaría en 30% a favor de la dosis semanal (69). Esta publicación dio lugar a una polémica (70,71) en la cual se presentaron diferentes puntos de vista respecto al estudio.

Estamos llevando a cabo un estudio de 5 semanas de duración de acuerdo a un protocolo publicado (72), incluyendo dos poblaciones: una en Berkeley, donde hemos seleccionado cerca de 30% de voluntarios adultos levemente anémicos, y otro en Senegal donde todos los sujetos están moderadamente anémicos. El objetivo del estudio es determinar si la diferencia en las tasas de absorción en respuesta a esquemas de suplementación diaria o cada tres días observadas en ratas anémicas y en ratas bien nutridas en hierro también ocurren en los humanos.

El resultado más notable obtenido hasta la fecha en este estudio es la observación de que la absorción del hierro en los sujetos anémicos deficientes en hierro llega a 55% de la dosis de 60 mg, lo cual significa que se absorbieron 33 mg de hierro, que es equivalente a 4.7 mg de hierro diarios si el hierro es administrado en forma semanal. Esta cantidad de hierro es suficiente para causar la repleción de las reservas de hierro si están exhaustas y para inducir una razonable tasa de recuperación en los individuos anémicos. Cantidades similares de hierro absorbido han sido observadas en sujetos deficientes en hierro y anémicos en estudios realizados en EEUU y en Europa (68,73-75). Es todavía demasiado temprano para responder a la hipótesis del presente estudio.

## **CONCLUSIONES**

La suplementación con hierro de las embarazadas es una difundida estrategia para el control de la deficiencia de hierro en el mundo en desarrollo.

Lamentablemente esta práctica ha demostrado ser muy poco efectiva en los países en desarrollo que más lo necesitarían, por una cantidad de razones. Una de las razones para la falta de efectividad, muy importante, es la escasa adherencia de los beneficiarios a las indicaciones y peor, el rechazo a las dosis diarias a causa de la provocación de efectos colaterales desagradables.

Estudios en animales deficientes en hierro han demostrado que la administración de dosis intermitentes de hierro de suplementación en sincronización con el recambio de las células de la mucosa intestinal, mejora sustancialmente la absorción y la retención del hierro en comparación con las dosis diaria. La magnitud de este fenómeno en humanos deficientes en hierro requiere ser medida.

Estudios clínicos y de campo en preescolares, niñas adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas han demostrado la eficacia de la suplementación semanal con hierro en relación a la dosis diaria, incluyendo la progresiva elevación de las reservas de hierro y aún la corrección de anemias leves a moderadas. Estos estudios también han demostrado que las dosis semanales están casi libres de efectos secundarios en comparación con las dosis cotidianas que se acompañan con mucha frecuencia de efectos colaterales desagradables, así como de elevaciones de la ferritina plasmática que parecieran no ser fisiológicas.

Unos pocos estudios en niños escolares, mujeres en edad fértil, y embarazadas en los cuales la suplementación estaba basada en la mismas escuelas o en la comunidad están también comenzando a mostrar que la suplementación semanal es efectiva para el control de la deficiencia de hierro, previniéndola y corrigiéndola. Estudios de varios años de duración basados en la participación decidida de las comunidades (Fase II), "en las condiciones de campo típicas de los programas", son urgentemente necesarios para evaluar la validez de esta estrategia, así como su cumplimiento y sostenibilidad en el largo plazo.

La información disponible también sugiere que la suplementación semanal preventiva dirigida a proveer a las mujeres en edad fértil (y a las adolescentes donde el embarazo adolescente sea común) con reservas de hierro así como a para prevenir la anemia, puede ser efectiva en condiciones de trabajo de campo.

Los resultados de la suplementación con hierro a las embarazadas sugieren fuertemente que el factor fundamental determinante de la hemoglobina al término es el nivel de hemoglobina en la evaluación inicial. La ferritina inicial también se correlaciona con la hemoglobina al término.

Resultados preliminares de la absorción de hierro en individuos anémicos deficientes en hierro arrojan porcentajes de absorción tan altos como 50-60% con dosis de 60 mg de hierro elemental, y de 30% con dosis de 120 mg. Estos resultado apoyan la eficacia observada en estudios de campo con suplementación semanal.

NOTA: Desde que este documento fue escrito, un estudio de Ridwan et al. (76) y una editorial de Yip (77) han aparecido. Ridwan et al. no encontraron, en embarazadas indonesias, a nivel de comunidad, diferencias entre la suplementación semanal o diaria durante un período de 11 semanas. Lamentablemente, el período de suplementación fue demasiado breve, y la adherencia a la suplementación fue relativamente pobre, particularmente entre las mujeres más jóvenes que sufrieron efectos colaterales (mayores en el grupo de suplementación diaria). El resultado final que se obtuvo en este estudio es más bien descorazonador para ambos grupos de suplementación. Viteri (78) ha escrito una carta al editor poniendo énfasis en considerar al embarazo como un evento que es parte del ciclo reproductivo de una mujer. Este ciclo, como fue con el concepto de suplementación preventiva, se inicia antes del embarazo y continúa hasta que cesa el amantamiento del hijo. Considerar al embarazo como evento aislado en la vida de una mujer, y particularmente en términos de nutrición en hierro, como lo hemos hecho hasta hoy, es una grave equivocación en nuestro pensamiento.

RECONOCIMIENTOS: El autor desea reconocer las importantes contribuciones al trabajo aquí presentado por los colaboradores en el International Iron Nutrition Project (IINP) de la Universidad de las Naciones Unidas (UNU), especialmente a los Dres. F. Chew, B. Torún y X-N Liu y el constante apoyo recibido del Dr. N.S. Scrimshaw. El Sr. M. Knutson me ayudó con las figuras generadas en la computadora.

## REFERENCIAS

1. DeMaeyer, E. and Adiels-Tegman, M. The Prevalence of Anaemia in the World. *World Health Statistics Quarterly*, 38: 302, 1985.
2. Viteri, F. E. Iron. Global Perspective. In: *Ending Hidden Hunger. A Policy Conference on Micronutrient Malnutrition. The Task for Child Survival and Development*. Atlanta, GA. USA, 1992. p.p.145-184.
3. INACG. *Iron Deficiency in Women*. The Nutrition Foundation, Washington D. C. 1981. 68 pages.
4. Viteri, F. E., Gueri, M. y Calvo, E. (Eds). *Primer Taller Subregional Sobre el Control de las Anemias Nutricionales y la Deficiencia de Hierro*. (CESNI, Buenos Aires, Argentina, Noviembre 1992. INCAP (Publicación DCE/017). Guatemala. 1995. 184 páginas.
5. Roche, M., and Layrisse. The Nature and Causes of "Hookworm Anemia". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 15: 1031 - 1037, 1966.
6. Hershko, C. Iron and Infection. In: Fomon, S. J. and Zlotkin, S. (Eds.). *Nutritional Anemias*. Nestle Nutrition Workshop Series, Vol. 30, Nestec Ltd. Vevey. Raven Press, Ltd. New York. 1992. pp 53 - 64.
7. Enwonwu C. O, ed. *Annual Nutrition Workshop Series, vol.III: Functional Significance of Iron Deficiency*. Nashville, TN: Meharry Medical College, 1989.
8. De Andraca, I. y col; Pollitt E; Brooks G; Walter T y col: En O'Donnell A, Viteri F y Carmuega E (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Ediciones CESNI. Buenos Aires. 1997.
9. Hallberg, L. Bioavailability of Dietary Iron in Man. *Ann. Rev. Nutr.*, 1: 123 - 147, 1981.
10. Brise, H. and Hallberg, L. Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption. *Acta Med. Scand.*, 171 (Suppl.376): 51 - 67, 1962.
11. Layrisse, M. y García Casal, M.N. Estrategia para la prevención y disminución de la deficiencia de hierro a través de la alimentación. De Andraca y col; Pollitt E.; Brooks G.; Walter T. y col : En O'Donnell A., Viteri F. y Carmuega E. (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Ediciones CESNI. Buenos Aires. 1997.
12. Woodruff CW. The Prevention of Iron Deficiency Anemia in Infants. *South Med J*, 1975;68:623-30.
13. Hurrell, R. Estrategias para la prevención de la deficiencia de hierro: fortificación con hierro de los alimentos. De Andraca, I. y col; Pollitt E; Brooks G; Walter T y col: En O'Donnell A., Viteri F. y Carmuega E. (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Ediciones CESNI. Buenos Aires 1997.
14. Clysdale, F. M. and Weimer, K. L. (Eds.). *Iron Fortification of Foods*. Food Science and Technology Series. Academic Press, Inc. New York. 1985. 176 pages.
15. Viteri, F. E., Alvarez, E., Batres, R., Torún, B., Pineda, O., Mejía, L., and Sylvi, J.: Fortification of Sugar with NaFeEDTA Improves Iron Status in Semi-Rural Populations in Guatemala. *Am J Clin Nutr*, 1995;61:1153-1163.
16. WHO/UNICEF/UNU. Consultation on Iron Deficiency: Indicators and Strategies for Iron Deficiency Control Programmes. WHO. Geneva. Switzerland, 1995 (In press).
17. Simmons, W. K. *Nutritional Anaemia in Antenatals in the English-Speaking Caribbean*. Caribbean Food and Nutrition Institute. Mona, Jamaica. (Document CFNI-J-22-85). 1985
18. Pappagallo, S. and Bull, D. L. Operational Problems of an Iron Supplementation Programme for Pregnant Women: an assessment of UNRWA Experience. *Bull. W.H.O.*, 74: 25 - 33, 1996.
19. ACC/SCN. (1991). *Controlling Iron Deficiency. A Report Based on an ACC/SCN Workshop*. S. Gillespie, J. Kevany and J. Mason, Eds. ACC/SCN State of the Art Series. Nutrition Policy Discussion Paper No. 9. ACC/SCN c/o WHO, Geneva, Switzerland. 93 pages.
20. UNDP. *Human Development Report 1991*. UNDP/Oxford University Press. Oxford, England. 1991. Table 17.

21. Stoltzfus, R. Control de la helmintiasis como estrategia para prevenir la deficiencia de hierro. De Andraca, I. y col ; Pollitt, E.; Brooks, T.; Walter, T. y col: En O'Donnell, A. Viteri, F. Carmuega, E. (eds): Deficiencia de hierro. Desnutrición Oculta en América Latina. Ediciones CESNI. Buenos Aires. 1997.
22. Viteri, F. E., Gueri, M. and Calvo, E. First Subregional Workshop to Control Nutritional Anemias and Iron Deficiency. CESNI, Buenos Aires, Argentina. November, 1992. INCAP Publication DCI/004. November, 1995. 183 pages.
23. Gueri, M. and Viteri, F. E. II Subregional Workshop on the Control of Nutritional Anemias and Iron Deficiency "Miguel Layrisse". Caracas, Venezuela, November, 1994. PAHO/WHO. Washington, D.C. June, 1996. 210 pages.
24. World Health Organization, Maternal Health and Safe Motherhood Programme, Nutrition Programme. The Prevalence of Anaemia in Women: a Tabulation of Available Information. W.H.O., Geneva, Switzerland 1992, (100 pages).
25. Viteri, F. E. Summary of the Results of the Survey on Nutritional Anemias and Iron Deficiency and their Control. In Viteri, F. E., Gueri, M. and Calvo, E. First Subregional Workshop to Control Nutritional Anemias and Iron Deficiency. CESNI, Buenos Aires, Argentina. November, 1992. INCAP Publication DCI/004. November, 1995. pp 132-177.
26. World Health Organization, Maternal Health and Safe Motherhood Programme, Division of Family Health Iron Supplementation During Pregnancy: Why Aren't Women Complying? A Review of Available Information. World Health Organization Division of Family Health. 1990
27. Valyasevi, A. Delivery System for Iron Supplementation in Pregnant Women - Thailand Experience. Paper Presented at the INACG Workshop on Maternal Nutritionla Anemia. Geneva, Switzerland, 1988.
28. World Health Organization, Regional Office for Africa. Report of the African Regional Consultatin on Control of Anaemia in Pregnancy. WHO/AFRO, Brazzaville, 1989. 72 pages.
29. Li, R., Chen, X., Yan, H., Deurenberg, P., Garby, L. and Hautvast, J. G. Functional Consequences of Iron Supplementation in Iron-Deficient Female Cotton Mill Workers in Beijing, China. *Am J Clin Nutr* 1994;59:908-913.
30. Scrimshaw, N. S. Iron Deficiency. *Scientific American*, October, 1991. Pages 47 - 52.
31. Scholl, T. O. and Hediger, M. L. Anemia and Iron-Deficiency Anemia: Compilation of Data on Pregnancy Outcome. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (2 Suppl):492S-500S. Discussion 500S-501S.
32. De Maeyer EM (Ed.). Preventing and Controlling Iron Deficiency Anaemia Through Primary Health Care. W.H.O., Geneva, 1989. 58 pages.
33. Sloan, N.L., Jordan, E.A., and Winikoff, B. Does Iron Supplementation Make a Difference ? Mother Care Project, Working Paper 15. Arlington, Virginia. 1992. 50 pages.
34. American Academy of Pediatrics. Iron Supplementation for Infants. *Pediatrics*, 1989;58:765-768.
35. Fomon, S. J. and S. Zlotkin, Eds. Nutritional Anemias. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 30, Nestec Ltd., Vevey. Raven Press, Ltd., New York, 1992
36. Hallberg, L. Iron Balance in Pregnancy and Lactation. In: Nutritional Anemias. S. J. Fomon and S. Zlotkin, Eds. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 30, Nestec Ltd., Vevey. Raven Press, Ltd., New York, 1992. pp 13-28.
37. Viteri, F. E. Consequences of Iron Nutrition and Anemia in Pregnancy and Lactation. In: Nutrient Regulation During Pregnancy, Lactation and Infant Growth. L. Allen, J. C. King and B. Lönnerdal, Eds. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:127-139.
38. Widness JA; Clemons GK; Garcia JF; Schwartz R. Plasma Immunoreactive Erythropoietin in Normal Women Studied Sequentially During and After Pregnancy. *Am J Obs Gyn* 1984; 149:646-50.



39. Skikne BS; Cook JD. Effect of Enhanced Erythropoiesis on Iron Absorption. *J Lab Clin Med* 1992 120:746-51.
40. Dubach, R., Callender, S. T. E. and Moore, C. V. Studies on Iron Transportation and Metabolism. VI. Absorption of Radioactive Iron in Patients with Fever and with Anemias of Varied Etiology. *Blood* 1948;3:526-539.
41. Barret, J. F., Whittaker, P. G., Williams J. G. and Lind, T. Absorption of Non-Haem Iron from Food During Normal Pregnancy. *Brit Med J* 1994;309:79-82.
42. Svanberg, B., Arvidsson, B., Bjorn-Rasmussen, E., Hallberg, L., Rossander, L., and Swolin, B. Dietary Iron Absorption in Pregnancy. A Longitudinal Study with Repeated Measurements of Non-haeme Iron Absorption from Whole Diet. *Acta Obs Gynaecol Scand* 1975;48 (Suppl. 43).
43. Cook, J. D., Skikne, B. S., Lynch, S. R. and Reusser, M. E. Estimates of Iron Sufficiency in the U. S. Population. *Blood* 1986; 34:726-731.
44. Borch-Johnsen, B., Meltzer, H. M., Stenberg, V., and Reinskou, T. Iron Status in a Group of Norwegian Menstruating Women. *Am J Clin Nutr* 1990;44:23-28.
45. Franzetti, S., Mejía, L. A., Viteri, F. E., and Alvarez, E. Body Iron Reserves of Rural and Urban Guatemalan Women of Reproductive Age. *Arch Latinoam Nutr* 1984;34:69-82.
46. Kaufer M, Casanueva E. Relation of Prepregnancy Ferritin Levels to Hemoglobin Levels Throughout Pregnancy. *Europ J Clin Nutr* 1990;44:709-715.
47. Norrby, A. Iron Absorption Studies in Iron Deficiency. *Scand J Haemat, Supplem* 20. 1974.
48. Suharno, D., West, C. E., Muhilal, F. G., Karyadi, D and Hautvast, J. G. Supplementation with Vitamin A and Iron for Nutritional Anaemia in Pregnant Women in West Java, Indonesia. *Lancet* 1993;342:1325-1328.
49. Solvell, L. Oral Iron Therapy. Side Effects. In: *Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. L. Hallberg, H. G. Harwerth, and A. Vannotti, Eds. Academic Press. N. Y. USA. 1970. pp 573-583.
50. Solomons, N. W. Competitive Interaction of Iron and Zinc in the Diet: Consequences for Human Nutrition. *J Nutrition* 1986;116:927-935.
51. Cook, J. D., Carriaga, M., Kahn, S. G., Schalch, W., and Skikne, B. S. Gastric Delivery System for Iron Supplementation. *Lancet* 1990;335:1136-1139.
52. Viteri, F. E., Liu, X-N., Tolomei, K., and Martin, A. The Absorption and Retention of Supplemental Iron is More Efficient when Iron is Administered Every Three Days Rather than Daily to Iron-Normal and Iron-Deficient Rats. *J Nutrition* 1995;125:82-91.
53. Wright, A. J. A. and Southon, S. The Effectiveness of Various Iron-Supplementation Regimens in Improving the Fe status of Anemic Rats. *Br J Nutr* 1990;63:579-585.
54. Hahn, P. F., Bale, W. F., Ross, J. F., Balfour, W. M., and Whipple, G. H. Radioactive Iron Absorption by the Gastrointestinal Tract: Influence of Anemia, Anoxia, and Antecedent Feeding Distribution in Growing Dogs. *J. Exp. Med* 1943;78:169-188.
55. Brown, E. G. Jr., Dubach, R., and Moore, C. V. Studies on Iron Transportation and Metabolism. IX. Critical Analysis of Mucosal Block by Large Doses of Iron in Human Subjects. *J Lab Clin Med* 1958;52:335-355.
56. Viteri, F. E. Global Strategy for the Control of Iron Deficiency. World Health Organization Nutrition Unit, 1993. 55 pp
57. Viteri, F. E. The Consequences of Iron Deficiency and Anaemia in Pregnancy on Maternal Health, the Foetus and the Infant. *SCN News* No 11, 14 - 18, 1994.
58. Viteri, F. E. Iron Deficiency in Children. New Possibilities for Its Control. *Int Ch Health*. 6:49-62, 1995.



59. Viteri, F. E., Martin, A. and Liu, X-N. Iron Metabolism in Daily and Every-3 Days Supplemented Iron-Deficient and Iron-Normal Rats. Submitted, 1996.
60. Liu, X - N., Kang, J., Zhao, L., and Viteri, F. E. Intermittent iron Supplementation is Efficient and Safe in Controlling Iron Deficiency and Anemia in Preschool Children. *Food Nutr Bull* 1995;16:139-146.
61. Schultink, W., Gross, R., Gliutzki, M., Kariadi, D., and Matulesi, P. Effect of Daily vs Biweekly Iron Supplementation in Indonesian Preschool Children with Low Iron Status. *Am J Clin Nutr* 1995;61:111-115.
62. Viteri, F. E., Ali, F. and Tujague, J. Weekly Iron Supplementation of Fertile-Age Women Achieves a Progressive Increment in Serum Ferritin. *FASEB J.* 10: A1680,1996. (and submitted for publication 1996).
63. Viteri, F. E., de Tuna, V., and Guzman, M.A. Normal Haematological Values in the Central American Population. *Brit J Haematol* 1972;23:18-204.
64. Skikne B, Whittaker P, Cooke A, Cook JD. Ferritin Excretion and Iron Balance in Humans. *Brit J Haematol* 1995;90:681-687.
65. Bjorn-Rasmussen E, Carnekog J, Cederblad A. Losses of Ingested Iron Temporarily Retained in the Gastrointestinal Tract. A Possible Auxiliary Mechanism for Regulation of Iron Absorption. *Scand J Haemat* 1980;25:124-126.
66. Liu, X.N., Yang, W., Zhang, J., Ying, H. Gen, Y., Xie, J. and Viteri, F. E. Weekly Iron Supplementation is Effective and Safe in Pregnant Women. *FASEB J.* 9:A5658,1995.(and submitted for publication 1996)
67. Chew, F., Torun, B., and Viteri, F. E. Comparison of Weekly and Daily Iron Supplementation to Pregnant Women in Guatemala (Supervised and Unsupervised). *FASEB J.* 10: A4221, 1996.
68. Cook, J. D. and Reddy, MB. Efficacy of Weekly Compared with Daily Iron Supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995;62:117-120.
69. Solomons, N. W. Weekly Versus Daily Oral Iron Administration: Are we Asking the Right Questions ? *Nutr Rev* 1995;53:326-327.
70. Viteri FE. Weekly Compared with Daily Iron Supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996;63:610-611.
71. Cook, J. D. Reply to Viteri. *Am J Clin Nutr* 1996;63:611-612.
72. Viteri, F. E., Hercberg, S., Galan, P, Guiro, A., and Preziosi, P. Absorption of Iron Supplements Administered Daily or Weekly: a Collaborative Study. Nestlé Foundation Annual Report for 1993. 1994, pp 82 - 96.
73. Heinrich, H. C. and Fishcher, R. Correlation of Postabsorptive Serum Iron Increase and Erythrocyte-<sup>59</sup>Fe-Incorporation with the Whole Body Retention of Absorbed <sup>59</sup>Fe. *Klin. Wochenschr.*, 1982;60:1493-1496.
74. Bothwell, T. H., Pirzio-Biroli, G., and Finch, C. A. Iron Absorption. I. Factors Influencing Absorption. *J Lab Clin Med* 1958;51:24-36.
75. Smith, M. and Pannacciulli, I. M. Absorption of Inorganic Iron from Graded Doses: Its Significance in Relation to Iron Absorption Tests and the "Mucosal Block" Theory. *Brit J Haematol* 1958;4:428-434.
76. Ridwan, E., Schultink, W, Dillon, D., and Gross, R. Effects of Weekly Iron Supplementation on Pregnant Indonesian Women are Similar to Those of Daily Supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996;63:884-890.
77. Yip, R. Iron Supplementation During Pregnancy: is it Effective ? *Am J Clin Nutr* 1996;63:853-855.
78. Viteri, F. E. Weekly Iron Supplementation in Indonesian Pregnant Women. *Am J Clin Nutr*, letter, in press, 1996.

# Control de la helmintiasis como estrategia para prevenir la deficiencia de hierro.

Rebecca J. Stoltzfus, Michele L. Dreyfuss, Tine Jorgenson, Hababu M. Chwaya y Marco Albonico.

---

Por décadas ha estado fuera de toda duda que las uncinarias causan pérdidas de sangre; sin embargo existen muy escasos ejemplos de programas de control de la uncinariasis que hayan sido diseñados con el objetivo de reducir la deficiencia de hierro. Tampoco existen ejemplos de programas relevantes de control de la anemia que hayan integrado el control de la uncinariasis como parte de la estrategia de control. Esto es en parte debido a la dificultad para erradicar estos helmintos en poblaciones, y al desencanto con intervenciones que reducen los problemas pero que no pueden terminar con ellos. Sospecho que es también debido al hecho que los científicos están entrenados para enfocar el problema dentro de sus disciplinas cuando la eficiente integración para el control de la uncinariasis y de la deficiencia de hierro requiere de la colaboración entre parasitólogos y nutricionistas. Sin embargo, si somos concientes coherentes respecto a alcanzar la meta mundial de reducir la prevalencia de anemia en un tercio (FAO-OMS, 1992), las pérdidas de sangre producidas por los parásitos no pueden ser ignoradas.

En razón de que la deficiencia de hierro es el tema de este Simposio, enfocaré este documento sobre la relación entre uncinariasis y deficiencia de hierro. Sin embargo, recordaremos a través de la discusión que estos parásitos no son los únicos helmintos -frecuentemente los *A.lumbricoides* y *T.trichuria* son más prevalentes que las uncinarias y que los helmintos pueden producir otros efectos nocivos aparte de producir pérdida de hierro. Estos efectos pueden incluir retardo del crecimiento en los niños, deficiencia de vitamina A, y déficits cognitivos.

Este documento tiene los siguientes objetivos: 1) revisar las evidencias sobre que la infestación con uncinaria es importante en la etiología de la deficiencia de hierro en la mayoría de las poblaciones donde son endémicos, 2) presentar reciente información que muestra que los tratamientos antihelmínticos modernos pueden producir mejorías en el estado nutricional en hierro, y 3) resumir las actuales recomendaciones en salud pública para el control de la uncinariasis y sugerir algunas formas en que podrían ser mejoradas. En el documento llamaré la atención sobre la importancia de estos parásitos como causa de anemia en las mujeres, grupo biológico que ha sido olvidado hasta muy recientemente en la mayoría de las discusiones sobre estos temas. Comenzaré con alguna información de base sobre la infestación con uncinaria.

## **PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA INFESTACION CON UNCINARIA**

Las uncinaria infestan a aproximadamente a mil millones de personas en el mundo (Warren et al.,

1993). Las tasas de prevalencia varían entre 10-20% en áreas secas, con pobre saneamiento ambiental tales como Irán, partes de Pakistán, a más de 80% en zonas rurales húmedas de los trópicos (Stephenson, 1987). Dos especies de uncinaria, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, son endémicos en poblaciones humanas. El *A. duodenale* se encuentra habitualmente en zonas más templadas y secas como Europa, el Medio Este, el Mediterráneo, África del Norte, Pakistán y norte de la India. El *N. americanus* predomina en el continente americano, en África Central, sur y este de la India, Indonesia y el Pacífico Sur. Sin embargo, infestaciones mixtas se encuentran en muchas regiones del mundo, incluyendo América Latina (Banwell and Schad, 1978).

Ambas especies de uncinaria requieren de una etapa de infestación en el humano para completar sus ciclos biológicos. La transmisión de la infestación requiere de tres factores: la magnitud de la contaminación fecal del suelo, la adecuación de las condiciones ambientales para el desove y desarrollo de las larvas y la magnitud del contacto del suelo contaminado con la piel humana (Gilles, 1985).

La contaminación el suelo depende de la disponibilidad de letrinas con lo que la población defeca directamente sobre el suelo o cuando las heces humanas son empleadas como fertilizantes en tareas agrícolas. En ambientes cálidos y húmedos, los huevos de uncinaria se convierten en larvas infecciosas que pueden vivir por periodos de algunos días a un mes (Banwell and Schad, 1978) antes de necesitar entrar a un huésped humano para continuar sus ciclo vitales. Las larvas penetran en el huésped a través de la piel, migran con la circulación hacia los pulmones, pasan por el sistema alveolar hasta la tráquea, son deglutidos hacia el intestino donde maduran hasta la forma adulta, con una vida que se extiende por 2 o 3 años. Los gusanos hembras adultos ponen huevos, que se eliminan con las heces, continuando así el ciclo de transmisión. La presencia de parásitos y el número de huevos en las heces son el mejor indicador de la infestación en estudios poblacionales.

Personas de todas las edades son susceptibles a la infestación con uncinaria. Sin embargo, la prevalencia de infestación se incrementa con la edad en los niños, alcanzando típicamente un máximo a los 15-20 años, disminuyendo algo en la adultez. La intensidad de la infestación sigue un patrón similar de aumento con la edad, pero frecuentemente aumentando en los adultos. La infestación es en este sentido diferente a la infestación con *A. lumbricoides* y *T. trichuria*, que alcanzan la máxima prevalencia y severidad en los niños en edad escolar, para declinar en la adultez.

Los hombres tienen frecuentemente tasas más altas de infestación con uncinaria que las mujeres y ello se debe posiblemente a diferencias en exposición a suelos contaminados (Stephenson, 1987). Por ejemplo, en el norte y oeste de Nigeria, donde las mujeres no hacen trabajos en los campos de cultivo, la infestación es más prevalente en los hombres (Fleming, 1982; Gilles et al., 1964). Por el contrario, en el este del África y en otras regiones en las que las mujeres participan en tareas agrícolas, no hay diferencias de prevalencia entre sexos (Fleming, 1982).

Donde la infestación por uncinaria es endémica es también común en las mujeres embarazadas y en las nodrizas. La infestación en el embarazo es particularmente lesiva para el estado nutricional en hierro porque la demanda gestacional de hierro es de por sí muy alta. Es posible que modificaciones en la respuesta inmune durante el embarazo modulen la susceptibilidad de las mujeres embarazadas y nodrizas a la infestación, pero esto no ha sido adecuadamente investigado.

Una característica de la infestación por uncinaria y por otros helmintos es que una pequeña proporción de individuos son portadores la mayoría de los parásitos en la comunidad. Por ejemplo, un estudio en el oeste de Bengala encontró que más del 60% de los helmintos eran hospedados por menos del 10% de los individuos encuestados en la comunidad (Schad and Anderson, 1985).

Este patrón de distribución de infestación en poblaciones, claramente identificado, ha llevado a algunos a especular que algunos individuos “gusanosos” están predispuestos a severas infestaciones a causa de factores genéticos, ecológicos, conductuales y sociales todavía no identificados. Numerosos estudios realizados para probar esta hipótesis han encontrado que la intensidad de la infestación previa a la desparasitación está significativamente correlacionada con la intensidad de la reinfección luego del tratamiento (Schad and Anderson, 1985; Upatham et al., 1992; Bradley and Chandiwana, 1990; Haswell-Elkin and Anderson, 1987).

Esta característica epidemiológica de la enfermedad ha llevado a algunos a sostener que un programa de control de la infestación por uncinaria, eficiente, económico y efectivo, debe ser dirigido para el tratamiento quimioterápico a aquellos individuos predispuestos a infestarse severamente (Schad and Anderson, 1985). Sin embargo, tal estrategia no contempla el hecho que infestaciones ligeras o moderadas bastan para causar anemia en personas con bajas reservas de hierro y pobres ingestas. Aún más, para que tal estrategia funcione en la práctica, se requeriría de un método simple para identificar con precisión a los “individuos gusanosos” participantes en los programas.

## **EFFECTOS DE LA INFESTACION POR UNCINARIA SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL EN HIERRO**

### **a) Relación entre infestación por uncinaria y pérdidas de sangre**

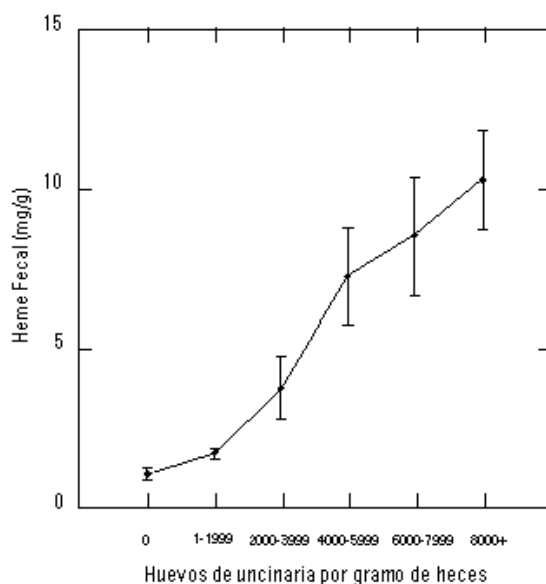
El mecanismo por el cual la infestación con uncinaria produce deficiencia de hierro es la pérdida intestinal crónica de sangre (Roche and Layrisse, 1966). Los parásitos adultos se adhieren a la mucosa del intestino delgado superior, ingiriendo tejido y sangre, cambiando su lugar de alimentación cada cuatro a seis horas (Kalkofen, 1970; Kalkofen, 1974). La sangre es perdida luego de pasar por el tubo digestivo del parásito, siendo subsecuentemente expelida durante la alimentación; secundariamente ocurren pérdidas a partir de la mucosa dañada (Banwell and Schad, 1978).

Numerosos estudios han mostrado que ambos, la carga de parásitos y el recuento fecal de huevos, se correlacionan fuertemente con la cantidad de sangre perdida (Roche and Layrisse, 1966; Farid et al., 1965; Martínez-Torres et al., 1967; Miller, 1978; Areekul et al., 1970).

Nosotros hemos medido esta relación en escolares de Zanzibar en una muestra de 200 niños elegidos por representar el rango de intensidad de infestación por uncinaria en la población (Stoltzfus et al., 1996a) (Figura 1). La severidad de la infestación fue establecida empleando recuentos fecales de huevos, y las pérdidas gastrointestinales mediante la determinación de heme en las heces, usando el método del Hemoquant (Schwartz et al., 1983). Este método, que llevamos a cabo en colaboración con el Dr. R. Yip, determina la cantidad de porfirinas contenidas en las heces, antes y después de una digestión que degrada el heme a sus porfirinas constituyentes. La concentración de porfirina luego de la digestión es empleada para calcular la concentración fecal total de heme, y la y la razón de la concentración de porfirinas antes y después de la digestión indica si la pérdida de sangre ha tenido lugar en el tracto intestinal. Una concentración de porfirina elevada antes de la digestión indica pérdida de sangre en el intestino superior. En el caso de nuestras muestras, una elevada proporción de heme había sido degradado a porfirinas, sugiriendo que la pérdida se originaba en el intestino delgado, que es lo esperable en la infestación por uncinaria. El valor normal de Hemoquant es  $< 2$  mg/g de heces. Como en los estudios anteriores, que emplearon metodologías diferentes, la Figura 1 muestra que no existe un umbral en la relación entre intensidad de la infestación por uncinaria y la pérdida fecal de sangre, y que la relación es aproximadamente lineal.

**FIGURA 1**

**Contenido fecal de heme e intensidad de la infestación por uncinaria en esloares de Zanzibar. Barras representan ESM. El número de niños por cada nivel ascendente de hpg de uncinaria es 45, 83,19,2, 18 y 16.**



De Stoltzfus et al., 1996a.

La magnitud de la pérdida fecal de sangre causada por infestaciones importantes es sustancial. Una concentración de 10 mg/g de heme en las heces, equivale a una pérdida diaria de más de 2 mg de hierro, más del doble del requerimiento promedio de un niño sano en edad escolar. En los niños cuyas pérdidas fecales de heme excedían 10 mg/g de heces, la totalidad de ellos tenían concentraciones de ferritina sérica <18 ug/l, 93% hemoglobinas inferiores a 11g/dl, y 29% tenían concentraciones por debajo de 7g/dl. En esta muestra de niños, la especie predominante era *N.americanus*, aunque se encontró *A.duodenale* en 10% de ellos. A partir de estudios realizados con infestaciones puras con ambos parásitos, las pérdidas de sangre por el *A.duodenale* son de 2 a 10 veces más severas que las producidas por el *N.americanus* (Roche and Layrisse, 1966). Este gráfico representa de esta manera la menos patogénica de las especies de uncinaria.

A partir de éste y de otros estudios, las pérdidas de hierro producidas por una infestación moderada por uncinaria puede ser comparada con otros requerimientos (Cuadro 1). Una infestación moderada duplica aproximadamente los requerimientos de una mujer. Otras dos infestaciones parasitarias han sido incluidas en esta Cuadro a los efectos de comparación con la uncinaria. La infestación por *T.trichuria*, parásito también prevalente en América Latina, se considera que produce una pérdida de hierro de aproximadamente un décimo de las producidas por las uncinarias aunque existe mucho menos seguridad respecto a esta cifra que en el caso de las uncinarias. El *S.hematobium* causa perdidas importante de hierro por vía urinaria cuando la infestación es severa; sin embargo este parásito está limitado al Asia y al África (Stephenson, 1987). La malaria, especialmente por *P.falciparum*, se asocia habitualmente con anemia pero no hay evidencias de que la infestación produzca pérdidas de hierro; más bien, el hierro corporal se redistribuye en los depósitos. De esta manera, la malaria no es causa de deficiencia de hierro en igual sentido sentido que los parásitos mencionados.

## CUADRO 1

### PERDIDAS DE HIERRO Y REQUERIMIENTOS DE UNA MUJER TIPO

Fuente	Costo en hierro (mg/d)
Requerimiento basal	0.72
Menstruación	0.44
Embarazo	2.14
Lactancia	0.23
Infección por uncinaria (intensidad moderada)	
<i>N.americanus</i> .	1.10
<i>A.duodenale</i>	2.30
Otras infestaciones parasitarias	
<i>T.trichuria</i> (intensidad moderada)	0.16
<i>S.bematobium</i> (infestacion severa)	2.10

Requerimientos de hierro de FAO, 1988. Pérdidas por parásitos de Stephenson, 1988

#### b) Relación entre uncinariasis y anemia por deficiencia de hierro

A partir de lo que es sabido acerca de la uncinariasis, esta infestación parasitaria debería estar asociada con anemia. ¿Ha sido ello confirmado en estudios poblacionales?

Numerosos estudios, tan tempranos como en 1920, han encontrado una significativa correlación entre hemoglobina y carga de parásitos/recuentos fecales de huevos (Roche and Layrisse, 1966; Layrisse and Roche, 1964). Una revisión de las evidencias sobre la relación entre infestación por uncinaria y anemia por deficiencia de hierro identificó, empero, algunos estudios en los que la relación no era significativa. Roche and Layrisse (1966) describieron cuatro condiciones necesarias para identificar esta relación en estudios poblacionales: 1) un muestreo generoso para compensar las variaciones individuales 2) mediciones de hemoglobina y determinación cuantitativa de la carga de parásitos o del recuento de huevos 3) un amplio rango de niveles de infestación 4) una mínima presencia de deficiencias nutricionales causantes de anemia. En la mayoría de los estudios en los que no se encontró relación entre infestación por uncinaria y deficiencia de hierro, por lo menos una de las condiciones mencionadas no se había satisfecho.

Los clásicos estudios poblacionales de Layrisse y Roche (1966) en Venezuela documentaron una relación muy significativa entre niveles de hemoglobina y recuento fecales de huevos. Sin embargo, un efecto de umbral fue observado, demostrándose la dependencia de tal relación de un nivel mínimo de infestación. Los niveles de hemoglobina eran significativamente menores en las mujeres y en los niños con más de 2000 huevos/g de heces (hpg) y en los hombres con más de 5000 hpg comparados con aquellos con infestaciones leves. Otros estudios han encontrado el mismo fenómeno, aunque el umbral de parasitosis varió entre 1000 y 5000 hpg (Carr, 1926; Hill and Andrews, 1942; Stoll and Tseng, 1925).

El umbral de infestación asociado con anemia no deriva de las características de la infestación -hemos visto que la relación entre severidad de la infestación y pérdidas de hierro no tiene umbral- sino más bien de las características de la anemia como indicador de estado nutricional en hierro. La concentración de hemoglobina sólo cae cuando los depósitos de hierro se han

agotado. De esta manera, el desarrollo de anemia por deficiencia de hierro debido a la infestación por uncinaria, depende de tres factores: ingesta de hierro, depósitos de hierro, y la intensidad y duración de la infestación (Fleming, 1982). La ingesta de hierro y los depósitos varían notablemente entre comunidades y subgrupos poblacionales. Así, una infestación leve puede ser suficiente para producir un balance negativo de hierro en una persona con una dieta con baja disponibilidad de hierro, pero otra, con una dieta más adecuada en hierro, sólo entrará en balance negativo si padece una infestación severa. Las mujeres y los niños pequeños habitualmente tienen reservas de hierro limitadas, lo que los hace especialmente vulnerables a la anemia por deficiencia de hierro causada por las pérdidas enterales de sangre causada por los parásitos. Esto se demuestra claramente en el trabajo de Layrisse y Roche (1964) en Venezuela, donde los niveles de hemoglobina más bajos ocurrían a un umbral más bajo de infestación en niños y en mujeres que en los hombres. En el extremo opuesto, en una población de Nigeria, en la que la ingesta diaria de hierro es 21-30 mg, la anemia por deficiencia de hierro no se hacía aparente a no ser que los sujetos estuviesen infestados con más de 800 gusanos (Gilles et al., 1964).

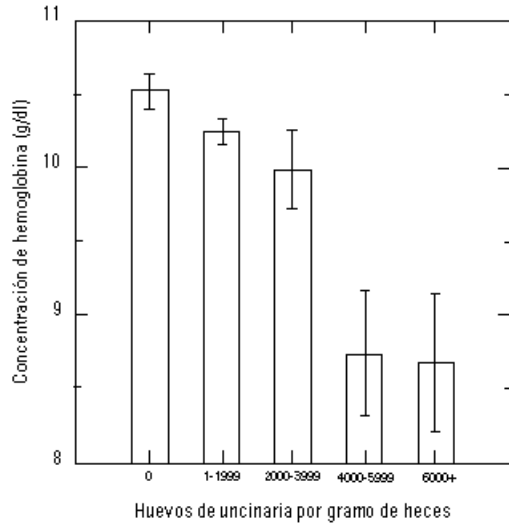
Hemos estudiado la asociación entre la severidad de la infestación por uncinaria y anemia por deficiencia de hierro en dos regiones cuyas dietas son pobres en hierro: la isla de Pemba, Zanzibar, África oriental y en la región de Yeraí, en Nepal, en la frontera con el norte de la India. En Zanzibar, el Ministerio de Salud ha realizado una encuesta representativa de los escolares de la isla de Pemba, y una encuesta poblacional de hombres y mujeres no embarazadas. En Nepal, estamos evaluando el estado nutricional y los factores de riesgo de anemia por deficiencia de hierro en el distrito de Sarlahi. En ambos estudios se determinaron hemoglobina y protoporfirinas libres eritrocitarias en muestras de sangre venosa, y la intensidad de la infestación se evaluó mediante el método kato-katz de conteo de huevos por gramo de heces.

En cada uno de estos subgrupos de población, la relación entre la intensidad de la infestación y la concentración de hemoglobina es muy fuerte (Figuras 2-5). En las mujeres y niños Zanzibaris, y en las embarazadas nepalesas, la concentración de hemoglobina cae 0.5 g/dl por cada 2000 hpg. En los hombres zanzibari, la declinación es todavía más franca, cerca de 0.8 g/dl por cada 2000 hpg. El estado nutricional en hierro de estas poblaciones es muy malo. Aún entre los no parasitados, el promedio de hemoglobina está por debajo de la definición corriente de anemia. Por lo tanto, la declinación en hemoglobina es aparente aún con las infestaciones parasitarias más leves. En poblaciones como estas, las personas suelen no tener depósitos de hierro suficientes para compensar las pérdidas causadas por los parásitos, por lo que la relación lineal intensidad-dependiente entre infestación y estado nutricional en hierro se puede observar con facilidad.

Como estos datos son representativos de las comunidades respectivas, podemos calcular la proporción de anemia en los grupos de población que es atribuible a la infestación por uncinaria, o sea la fracción atribuible (Cuadro 2). Esto es análogo a riesgo atribuible (Khan, 1983), pero la prevalencia de anemia en lugar de incidencia es empleada. Estas proporciones pueden ser consideradas como la máxima fracción de anemia que podría ser prevenida si la población fuera liberada de los parásitos. La reducción de las cargas de parásitos tendría un impacto considerable en la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en estos grupos, y especialmente en los casos de anemias moderadas y severas.

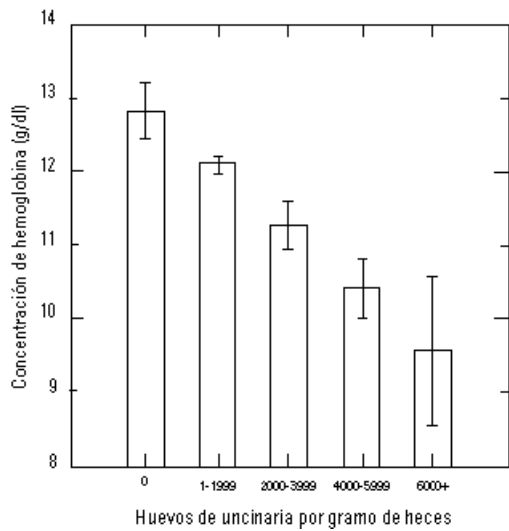
**FIGURA 2**

**Concentración de hemoglobina según intensidad de la infestación por uncinaria. Barras/ESM. El número de niños en cada nivel ascendente de hpg de uncinaria es 215, 2570, 457, 129, y 67.**  
De Stoltzfus et al., 1996b.



**FIGURA 3**

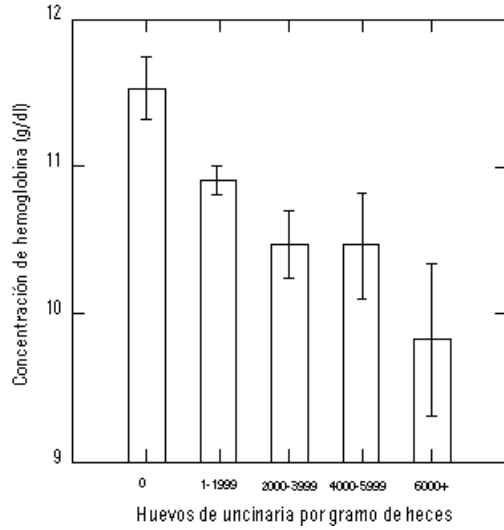
**Concentración de hemoglobina según intensidad de la infestación por uncinaria en hombres adultos en Zanzibar. Barras/ESM. El número de hombres en cada nivel ascendente de hpg de uncinaria es 25, 352, 72, 34 y 14.**





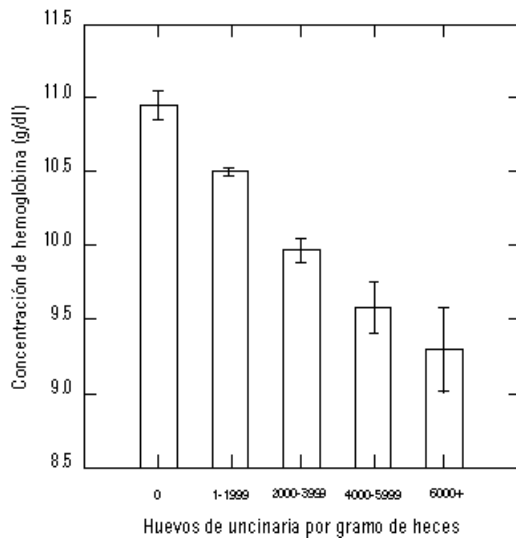
**FIGURA 4**

Concentración de hemoglobina según intensidad de la infestación por uncinaria en mujeres no embarazadas en Zanzibar. Barras/ESM. El número de mujeres en cada nivel ascendente de hpg es 52,375, 98, 42 y 15.



**FIGURA 5**

Concentración de hemoglobina según intensidad de la infestación por uncinaria en embarazadas en Nepal. Barras/SEM. El número de embarazadas a cada nivel ascendente de hpg es 100, 267,41, 25 y 20. De Dreyfuss et al., 1996.



## CUADRO 2

### PROPORCION DE ANEMIA ATRIBUIBLE A PARASITOSIS EN DIFERENTES GRUPOS POBLACIONALES

GRUPO DE POBLACION	TIPO DE ANEMIA*	
	Anemia por deficiencia de hierro	Anemia moderada a severa
Escolares de Zanzibar <sup>a</sup>	41%	57%
Hombres de Zanzibar	31%	31%
Mujeres no embarazadas en Zanzibar	19%	56%
Mujeres embarazadas Nepalesas <sup>b</sup>	29%	41%

\*Anemia por deficiencia de hierro definida como protoporfirina  $> 80 \mu\text{mol/Mol}$  de heme y hemoglobina  $< 11 \text{ g/dl}$  en embarazadas y niños escolares o  $< 12 \text{ g/dl}$  en mujeres no embarazadas o  $< 13 \text{ g/dl}$  en hombres. Anemia moderada o severa definida para todos los grupos como hemoglobina  $< 9 \text{ g/dl}$ .

a De Stoltzfus et al., 1996b

b De Dreyfuss et al., 1996

### TRATAMIENTO Y PREVENCION DE LA INFESTACION POR UNCINARIA

La erradicación de la infestación por uncinaria es un apropiado objetivo a largo plazo en los países y las regiones donde es endémico. Sin embargo, la imposibilidad de erradicar definitivamente a los helmintos debido a las frecuentes reinfestaciones ha contribuido a la pérdida de apoyo para los esfuerzos de erradicación. Más recientemente los esfuerzos programáticos se han orientado hacia el control más que a la erradicación. La relación intensidad-dependiente entre infestación y deficiencia de hierro significa que solamente la reducción en la intensidad de infestación contribuirá al control de la anemia por deficiencia de hierro en la comunidad. Por eso, los esfuerzos actuales para el control de la infestación por uncinaria están focalizados en la reducción de la carga de parásitos y en el potencial de transmisión (Gilles 1985). Quimioterapia antihelmíntica periódica en un contexto de esfuerzos de saneamiento ambiental, son intervenciones claves en las estrategias actuales de control de la uncinariasis.

#### Drogas antihelmínticas

Se dispone de varias drogas seguras y efectivas para el tratamiento de la uncinariasis. Los benzimidazoles (albendazole y mebendazole) son antihelmínticos de amplio espectro crecientemente populares para el tratamiento individual y comunitario. Son efectivos para reducir la intensidad y en disminuir en algo la prevalencia de la infestación con ambas especies de uncinarias (Shield et al., 1981; Hanjeet and Mathias, 1991; Islam et al., 1984). Los benzimidazoles reducen la prevalencia e intensidad de las infestaciones con *A.lumbricoides* con una efectividad del 90%, pero son mucho menos efectivos contra las infestaciones con *T.trichuria*, sirviendo habitualmente sólo para disminuir la intensidad de la infestación (Smith et al., 1989).

Las dos drogas benzoimidazólicas, albendazole y mebendazole, difieren en dosificación y en costo. La dosis recomendada de albendazole es 400 mg mientras que el mebendazole puede ser tomada como dosis única de 500 mg o a razón de 200 mg diarios durante tres días consecutivos (Pawlowski et al., 1991). Aunque ensayos terapéuticos indican que el esquema de tres días de mebendazole es más eficaz, la dosis única es preferible para programas masivos de control (Islam et al., 1984; Kilpatrick et al., 1981; Keystone and Murdoch, 1979). Un reciente estudio comparó la eficacia de

dosis únicas de mebendazole o de albendazole, encontrando que ambas drogas eran comparables en eficacia para el tratamiento de la infestación por uncinaria (Albonico et al., 1994).

Otras dos drogas pueden también ser empleadas para tratar la uncinariasis. El pirantel es eficaz para reducir la prevalencia e intensidad de la infestación (Gilles, 1985). La dosis es 10 mg/kg, durante tres días (Pawlowski et al., 1991). La necesidad de dosis múltiples plantea dificultades logísticas en acciones de salud pública. El levamisol es en general considerado menos efectivo; sin embargo reduce la intensidad de las infestaciones, evaluada por el conteo de huevos de parásito (WHO, 1992). La dosis recomendada es 3 mg/kg. (Pawlowski et al., 1991).

La preocupación por la seguridad de las drogas antihelmínticas para el feto y las mujeres embarazadas ha significado un obstáculo para el control de la uncinariasis como causa de anemia por deficiencia de hierro en las mujeres. Sin embargo, la OMS recientemente organizó una reunión de expertos para analizar este problema, concluyéndose que...”el tratamiento con dosis oral única de drogas antihelmínticas puede administrarse a mujeres embarazadas y nodrizas. Sin embargo, como regla general, ninguna droga debería administrarse en el primer trimestre de embarazo”... (WHO, 1995). Esta recomendación debería permitir nuevos caminos de investigación sobre la importancia de la infestación por uncinaria en las mujeres y su control.

### **Saneamiento ambiental**

La transmisión de la infestación por uncinaria ocurre por el contacto de la piel con el suelo contaminado con heces humanas (Cairncross, 1990). Por lo tanto, la adecuada eliminación de las heces humanas es esencial para la prevención de la infestación. Medidas de saneamiento ambiental incluyen la provisión de letrinas conjuntamente con la instrucción sobre su adecuado uso, y el apropiado tratamiento de las excretas humanas previamente a su utilización como abono en la agricultura. Las medidas de saneamiento ambiental apuntan a reducir o a interrumpir la transmisión, prevenir la reinfestación y a reducir gradualmente la carga de parásitos.

### **Calzado**

El empleo de calzado para prevenir el contacto de los pies con el suelo contaminado es una medida preventiva reconocida desde 1920 cuando Smillie documentó la asociación entre infestación por uncinaria y trabajo en las plantaciones (Cairncross, 1990). En un estudio posterior, en Alabama, EEUU, Smillie (1924) encontró que la más alta prevalencia de infestación ocurría en los niños en edad escolar (99%) que habitualmente no usaban zapatos y en consecuencia abogó enfáticamente por el uso de calzado como protección contra la infestación. Esta recomendación suele ser bien aceptada aunque no existen estrictas evaluaciones de su efectividad. También continua el debate sobre si la promoción del uso de calzado es una medida efectiva y posible dadas las dificultades inherentes a cualquier estrategia de modificación de conductas. Sin embargo, éste parecería un cambio relativamente simple comparado con otras intervenciones de salud pública, tales como el uso de condones o cambios en la alimentación.

### **ESTUDIOS SOBRE LA EFICACIA DEL CONTROL DE UNCINARIA SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL EN HIERRO**

Varios estudios controlados han demostrado un impacto positivo del tratamiento antihelmíntico sobre los niveles de hemoglobina (Cuadro 3). Los estudios que no han demostrado efectos sobre la hemoglobina consecutivos a la desparasitación no han tenido un grupo control (Chwang et al., 1988), o han tenido periodos de seguimiento de menos de ocho semanas (Nwosu, 1981; Stephenson et al., 1990).

### CUADRO 3

#### RESULTADOS DE ESTUDIOS CONTROLADOS DEL TRATAMIENTO ANTIHELMINTICO PARA EL CONTROL DE UNCINARIASIS: IMPACTO SOBRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA.

País (referencia)	Población blanco	Prevalencia de uncinarias <sup>1</sup>		Impacto sobre la hemoglobina
		Pre-tratamiento	Post-tratamiento	
Kenya (182)	Niños	83%	53%	+ 0.3 g/dL después 6 meses
Kenya (183)	Niños	94%	88%	+ 0.3 g/dL después 8 meses
Kenya (184)	Niños	96%	44%	+ 0.4 g/dL después 4 meses
Papua New Guinea (185)	hombres adultos	100%	3%	+ 0.6 g/dL después 5 meses
India (181) <sup>3</sup>	Todos	54% <sup>4</sup>	—	+ 0.5 g/dL después 6 meses
1-5 años				+ 0.6 g/dL después 6 meses
6-14 años				+ 0.3 g/dL después 6 meses
15-44 años, hombres				+ 0.2 g/dL después 6 meses
15-44 años, mujeres				+ 0.5 g/dL después 6 meses
≥ 45 años				

1 Tasas de prevalencias basales y post-tratamiento

2 El impacto es definido como la diferencia pre-post en el grupo tratado menos la diferencia pre-post en el grupo placebo.

3 Todos los individuos en el grupo tratado recibieron sal fortificada con hierro durante los 6 meses previos al tratamiento antiparasitario y durante la desparasitación.

4 Prevalencia de uncinarias en la población de un estudio previo (Chatterjea, 1967)

Estas investigaciones muestran que la desparasitación puede tener un impacto positivo sobre la concentración de hemoglobina. También resulta de ellos que la uncinarias no requiere ser curada en todos los individuos para obtener un beneficio en el estado nutricional en hierro. En los estudios en Kenya (Stephenson et al., 1993; Stephenson et al., 1989; Stephenson et al., 1985) se observó un impacto positivo sobre la hemoglobina aunque la prevalencia de infestación fue disminuida como mucho en sólo alrededor de la mitad. En estos estudios, la intensidad de la infestación se redujo significativamente en los individuos que continuaban infestados a pesar del tratamiento.

Los resultados de los estudios en Papua Nueva Guinea e India son particularmente llamativos porque los sujetos experimentales recibieron mayor cantidad de hierro alimentario. En Papua Nueva Guinea (Shield et al., 1985), los hombres eran delincuentes recientemente encarcelados que recibían una alimentación carcelaria adecuada, y en la India los participantes recibieron sal de mesa fortificada con hierro durante los seis meses previos a la desparasitación y continuaron recibéndola durante todo el estudio de desparasitación (Report of the Working Group on Fortification of Salt with Iron, 1982).

#### Efectividad de los programas de control de las uncinarias para mejorar el estado nutricional en hierro

Diversos programas regionales para el control de la uncinarias han sido evaluados en su impacto sobre los parásitos (Xia et al., 1991; Bradley et al., 1993; Arfaa et al., 1977) pero no existen evaluaciones de la efectividad de estos programas para mejorar el estado nutricional en hierro.

Hasta que no se haya demostrado que los programas antihelmínticos masivos realmente mejoran el estado nutricional en hierro de comunidades, será difícil lograr apoyo para su incorporación como parte de las estrategias para el control de la deficiencia de hierro. En 1991 resaltamos esta necesidad en discusiones con la Oficina de Salud y Nutrición de la USAID y con el Programa de la OMS de Infecciones Intestinales Parasitarias. La OMS había planeado apoyar al Ministerio de Salud de Zanzibar para iniciar un programa de desparasitación de escolares en la isla Pemba, una de las dos islas de Zanzibar. La prevalencia de anemia y parasitosis eran muy elevadas y en estudios piloto previos se había encontrado que las actividades de desparasitación eran posibles, de costo razonable, factibles de implementar y bien aceptados por la comunidad. El Plan Nacional de Acción del Ministerio de Salud de Zanzibar ha puesto como de alta prioridad el control de la anemia por deficiencia de hierro y por lo tanto existía gran interés gubernamental por evaluar el impacto del programa sobre el estado nutricional en hierro.

El objetivo primario de esta evaluación fue medir el impacto de un programa de desparasitación de escolares sobre su estado nutricional en hierro y vitamina A, así como sobre su crecimiento. Un segundo objetivo fue comparar el impacto de desparasitaciones semestrales o cuatrimestrales sobre las variables nutricionales mencionadas. Los resultados de las evaluaciones se han presentado en detalle en otras publicaciones (Stoltzfus et al., 1996a; Stoltzfus et al., 1996b; Albónico et al., 1996).

El programa fue implementado por los Ministerios de Salud y Educación de Zanzibar y la evaluación fue llevada a cabo por el Pemba Island Helminth Control Team, el Malaria Control Team y la Unidad de Nutrición del Ministerio de Salud. De las 72 escuelas de la Isla Pemba, 12 fueron seleccionadas al azar para la evaluación. En estas escuelas, 3600 niños de los grados 1 a 4 participaron en la encuesta basal, de los cuales 92% fueron reexaminados a los 12 meses. De las 12 escuelas, cuatro recibieron el esquema de desparasitación semestral, cuatro el cuatrimestral, y cuatro fueron controles sin desparasitación. Los niños que fueron tratados recibieron una dosis de 500 mg de mebendazole, cuyo costo es de U\$S 0.027 por dosis.

El diseño de la evaluación fue una comparación pre-post con el grupo control. La evaluación basal, antes de la desparasitación, fue hecha entre marzo y mayo de 1994. Las evaluaciones post-intervenciones fueron realizadas seis a doce meses después. Todos los resultados de impacto que presentaré a continuación son del seguimiento de doce meses para evitar las influencias estacionales.

En la evaluación inicial, el número de niñas y de niños era casi igual. Sólo los niños de los grados 1 a 4 fueron evaluados, pero el rango de edades fue amplio pues el ingreso a la escuela en Zanzibar suele ser tardío. La mayoría de los niños tenían entre 7 y 13 años de edad. La malaria por *P.falciparum* es holoendémica en Zanzibar, y 61,4% de los niños tenían parásitos circulantes.

El estado nutricional en hierro de los niños en la evaluación basal era muy inadecuado. Con un punto de corte de 11 g/dl, 62.3% de los niños estaban anémicos. Sesenta por ciento de los niños tenían protoporfirinas eritrocitarias elevadas, indicando que la deficiencia de hierro limitaba la producción de glóbulos rojos. 65% de los escolares tenían ferritinas séricas por debajo de 18 ug/l, valor que indica depleción de los depósitos de severa a moderada.

La helmintiasis era extremadamente prevalente en estos escolares. Más del 95% de los niños estaba infestado con por lo menos uno de los tres geohelminthos. La intensidad de la infestación con *A.lumbricoides* o con *T.trichuria* no era especialmente severa; sin embargo, 19% de los niños tenía infestaciones moderadas o severas con uncinaria.

A lo largo de los 12 meses de seguimiento, el grupo control mostró un 63% de aumento en la intensidad de la infestación con uncinaria, mientras los tratados con el esquema semestral experimentaron reducciones del 22% y los del esquema cuatrimestral, de 50% (Cuadro 4). El impacto del tratamiento sobre la infestación con *T.trichuria* fue similar al de la uncinariasis, y como era de esperar, fue altamente efectivo contra el *A.lumbricoides*. Para los tres helmintos se encontró una clara relación dosis-respuesta entre frecuencia de tratamiento e impacto, que tuvo una significación estadística muy alta. En resumen, la desparasitación periódica con mebendazole redujo substancialmente la severidad de las infestaciones por helmintos pero en este ambiente donde la transmisión de la uncinaria es muy intensa, ni aún la desparasitación tres veces por año redujo la carga de parásitos a niveles bajos.

Todos los grupos, incluyendo el grupo de control, experimentó una sustancial mejora en la hemoglobina entre 1994 y 1995, de aproximadamente 1 g/dl (Cuadro 4). Estamos seguros que este cambio no es debido a un error sistemático en la determinación de hemoglobina porque el método fue idéntico los dos años y fue cuidadosamente estandarizado en las dos oportunidades. En contraste con 1994, la evaluación de 1995 coincidió con una excelente cosecha de clavo de olor, la principal producción de Pemba. Los efectos de esta excelente cosecha sobre la economía local se manifestaron de diversas maneras, por ejemplo, en la cantidad de bienes y de vegetales frescos importados desde Dar-es-Salaam para su venta en los mercados locales. La desparasitación no se tradujo en mayores aumentos en la concentración de hemoglobina; sin embargo, redujo notablemente los casos de anemia severa detectados durante la segunda evaluación.

Los indicadores de deficiencia de hierro muestran resultados más alentadores. Para protoporfirinas y ferritina existe una clara y significativa relación dosis-respuesta con la frecuencia de la desparasitación (Cuadro 4). En la evaluación basal, la protoporfirina promedio era 95  $\mu\text{mol/mol}$  heme. En el grupo de tres dosis anuales, cayó a 80  $\mu\text{mol/mol}$  de heme al cabo de un año. También disminuyó la prevalencia de valores indicativos de hematopoyesis inadecuada ( $> 80 \mu\text{mol/mol}$  heme): de 45% en el grupo control, disminuyó a 38% en el grupo de tres dosis anuales.

#### CUADRO 4

##### IMPACTO DE LA TERAPIA ANTIHELMINTICA SOBRE LA CARGA DE HELMINTOS Y ESTADO NUTRICIONAL EN HIERRO EN ESCOLARES DE ZANZIBAR

Evaluación de impacto*	Intervención		
	Sin desparasitar (n=1037)	desparasitación semestral (n=980)	desparasitación cuatrimestral (n=1011)
Cambio en hpg uncinaria (% del basal)	+63%	-22%#	-50%#
Cambio en hemoglobina (g/dl)	0.972	0.919	1.01
Cambio en protoporfirina ( $\mu\text{mol/mol}$ heme)	-0.9	-8.3#	-17.8#
Cambio en ferritina sérica ( $\mu\text{g/l}$ )	1.7	3.3#	3.7#

\*Ajustado por valores basales.

# Significativamente diferente del grupo no desparasitado ( $p < 0.05$ ).

De Stoltzfus et al., 1996.

La concentración de ferritina en el grupo control aumentó ligeramente, pero en los grupos desparasitados, aumentó significativamente. También en este caso hubo una relación dosis-respuesta con la frecuencia de tratamiento, que fue significativa en ambos grupos de tratamiento. La prevalencia de depósitos de hierro agotados disminuyó de 48% en el grupo control a 42% en el grupo de tratamiento bianual y a 39% entre los niños que fueron desparasitados tres veces al año.

Los programas de desparasitación escolar alcanzaron a todos los alumnos, sin excepción. Sin embargo, podría esperarse que algunos niños se beneficiaran más que otros, en particular aquellos con las infestaciones más severas y peor estado nutricional en hierro. Es importante demostrarlo para confirmar que los resultados observados realmente se deben a la reducción de la carga de parásitos, y también demostrar que los niños más necesitados de la intervención fueron los que mejoraron más.

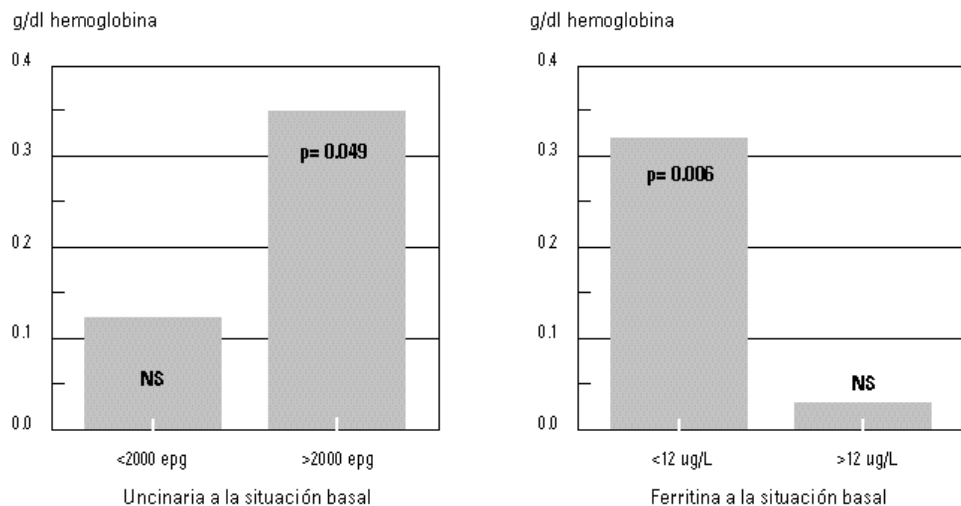
Encontramos que los niños desparasitados con infestaciones moderadas o graves fueron los que mostraron mayores elevaciones en sus hemoglobinas que los niños controles con similar severidad de parasitosis (Figura 6). Específicamente, los niños con más de 2000 hpg de uncinaria aumentaron sus hemoglobinas en 0.34 g/dl más que el grupo control, lo cual es estadísticamente significativo. Los niños con infestaciones más leves no mostraron mejorías significativas en sus hemoglobinas respecto del grupo control.

Los niños con peor estado nutricional en hierro se beneficiaron más con la desparasitación que

#### FIGURA 6

#### Cambios intra-individuo en la concentración de hemoglobina luego de 12 meses en escolares de Zanzibar que recibieron desparasitaciones cuatrimestrales en relación a aquellos que no fueron desparasitados, estratificados por la severidad de la infestación basal por uncinaria y depósitos de hierro.

De Stoltsfuz et al., 1996.



aquellos con mejor estado nutricional. Los niños con depósitos severamente deplecionados aumentaron sus hemoglobinas en 0.32 g/dl más que el grupo control mientras que aquellos con algún hierro en depósito no se beneficiaron con la desparasitación en términos de valores de hemoglobina.

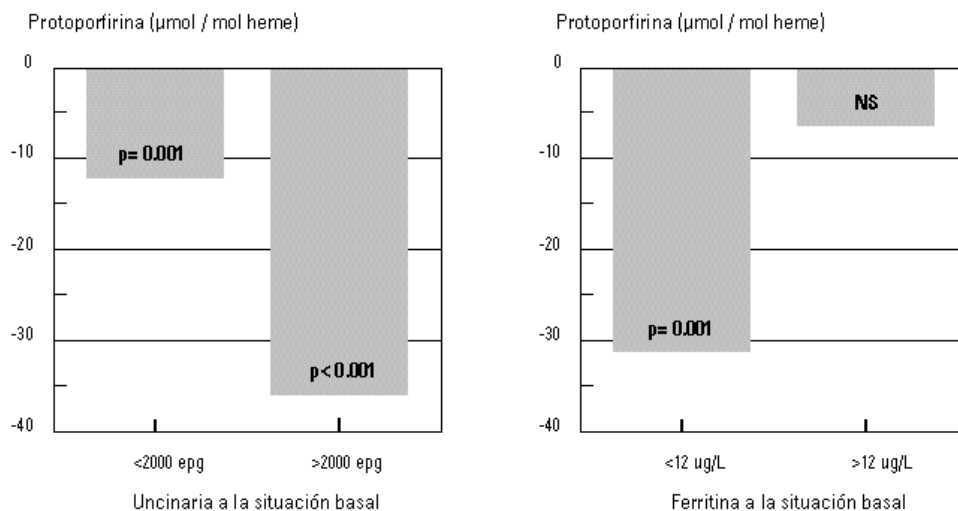
El patrón de respuesta de la protoporfirina es idéntico al de la hemoglobina (Figura 7). Los

niños más severamente parasitados y aquellos con depósitos de hierro exhaustos experimentaron las mayores caídas en la concentración de protoporfirina, o sea la mayor mejoría en su estado nutricional en hierro.

La mejoría en el estado nutricional en hierro que se observó luego de un año de programa

### FIGURA 7

**Cambios intra-individuo en la concentración de protoporfirina luego de 12 meses en escolares de Zanzibar que recibieron desparasitaciones cuatrimestrales en relación a aquellos que no fueron desparasitados, estratificados por la severidad de la infestación basal por uncinaria y depósitos de hierro.**



parecen modestas comparadas con las observables luego de intervenciones de suplementación. Si se piensa del estado nutricional en hierro como un balde que necesita ser llenado, la suplementación es como volcar hierro en el balde, la fortificación es como gotear hierro en el balde, y la desparasitación sería como tapar parcialmente un agujero en el balde. El impacto de la sola desparasitación probablemente sea similar al de un programa de fortificación de alimentos puesto que el impacto es incremental y típicamente de poca magnitud en el contexto de un año de evaluación. Sin embargo es de esperar que los niños experimenten un creciente beneficio del programa de desparasitación al estar expuestos al mismo a lo largo de todos sus años escolares. Continuaremos evaluando a estos niños para responder a este interrogante.

Ciertamente la sola desparasitación no resolverá el problema. El control de la anemia por deficiencia de hierro en Zanzibar requerirá la integración de múltiples intervenciones. Sin embargo, la desparasitación es de bajo costo, factible, deseada por las comunidades, y mejora el estado nutricional en hierro de los niños. La desparasitación deberá ser un componente esencial de un efectivo programa de control de la deficiencia de hierro en Zanzibar y en otras comunidades en las cuales la uncinariasis es un importante agente etiológico de la deficiencia de hierro.



## RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE LA UNCINARIASIS

Para finalizar deseo revisar las dos recomendaciones vigentes hechas por la Organización Mundial de la Salud en relación a la desparasitación y sugerir alternativas para mejorarlas.

La primera se refiere a al tratamiento antihelmíntico en programas de salud escolar (WHO, 1992) y establece:..."el tratamiento de toda la población sin previo estudio individual se recomienda donde estudios encuestales previos en niños en edad escolar indican que la prevalencia de infestaciones por uncinaria o *S.bematobium* excede el 50%...". El objetivo declarado de esta recomendación es prevenir los efectos adversos de las infestaciones por helmintos sobre la salud, crecimiento y desempeño escolar de los niños. Hasta hoy, la prevención de la anemia en los escolares no ha sido frecuentemente un objetivo explícito de los programas de desparasitación escolar. Para aquellos que -como nosotros- están preocupados por el control de la deficiencia de hierro sería útil redefinir esta recomendación tan general para dirigirla a toda la población lo cual posiblemente produzca impacto sobre la prevalencia de la deficiencia de hierro en los niños en edad escolar. Sería también útil tener algunas estimaciones sobre la magnitud del beneficio sobre el estado nutricional en hierro que pueda ser esperado en determinado tiempo. Es uno de objetivos de nuestra investigación colaborativa en Zanzibar comenzar a responder algunas de estas preguntas.

Más recientemente se ha hecho una recomendación sobre el problema de la uncinariasis en niñas y mujeres (WHO, 1995). Es:..."Desde que la uncinaria contribuye a la anemia por deficiencia de hierro se recomienda que en áreas en las que estas infestaciones son endémicas (prevalencia > 20-30%), y donde la anemia es también prevalente, el control de la uncinariasis sea incluido en las estrategias establecidas para mejorar la salud, desarrollo y estado nutricional de niñas y mujeres"... Corresponde mencionar aquí nuevamente que diversas drogas antihelmínticas pueden ser administradas con seguridad a las mujeres embarazadas después del primer trimestre de gestación. Esta recomendación, en contraste con la referida a los niños en edad escolar fue específicamente motivada por el rol de la uncinaria en la génesis de la anemia. La expectativa es que el tratamiento antihelmíntico, especialmente cuando se combina con hierro suplementario ayude a prevenir la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo y sus consecuencias.

Sri Lanka es un país que ha hecho de la desparasitación, en añadidura a la suplementación con hierro y folatos, una parte rutinaria del programa de cuidados prenatales. En este programa, las embarazadas reciben una dosis única de mebendazole en el segundo trimestre de gestación; el mebendazole es producido en el país a un costo menor a U\$S 0.03/dosis.

Existe una sola evaluación de esta intervención llevada a cabo en 195 trabajadoras de plantaciones de té, que fueron escogidas porque estas mujeres están particularmente expuestas a la infestación por uncinaria. Los investigadores no intervinieron de ninguna manera ya que se limitaron a observar los resultados del programa prenatal tal como se lleva a cabo en la práctica. Así, algunas mujeres habían recibido tabletas de hierro-folato mientras que otras no, pero todas las mujeres que recibieron mebendazole habían recibido hierro-folato. La combinación de hierro-folato y mebendazole fue más efectiva que el hierro-folato para mejorar el estado nutricional en hierro de las mujeres (Cuadro 5) (Atukorala et al., 1994).

## CUADRO 5

### CAMBIOS EN EL ESTADO NUTRICIONAL EN HIERRO DURANTE EL EMBARAZO ASOCIADOS CON LA SUPLEMENTACION CON HIERRO-FOLATO O CON LA COMBINACION HIERRO-FOLATO-DESPARASITACION.

Cambio en el promedio del indicador entre el 2o a 3er trimestre de embarazo	Suplemento de hierro folato (n=64)	Suplemento de hierro folato más desparasitación (n=51)
Hemoglobina (g/dL)	-0.8	+1.7
Protoporfirina ( $\mu$ mol/mol heme)	-1.3	-13.0
Ferritina sérica ( $\mu$ g/L)	-7.3	3.9

De Atukorala et al., 1994.

Aunque este es un estudio pequeño, sus resultados sugieren que la terapia antihelmíntica prenatal podría jugar un importante papel en la prevención de la anemia en las mujeres en edad reproductiva. Desgraciadamente en este estudio no se evaluó la infestación por uncinaria, de manera que su impacto no puede ser relacionado con la prevalencia basal y la intensidad de la infestación en la población estudiada. Es necesario más investigaciones para refinar la recomendación en relación a la endemidad de infestaciones en mujeres, y si un tratamiento único es apropiado en todas las circunstancias.

Desde una perspectiva nutricional, es notable que no existan recomendaciones para el empleo de terapias antihelmínticas para niños preescolares en los cuales el problema de la deficiencia de hierro es particularmente prevalente y severa. Si la terapia antihelmíntica puede mejorar el estado nutricional en hierro de un niño de siete años, ¿puede también beneficiar a un niño de cinco años, o de tres? Los potenciales efectos adversos de las infestaciones por *A.lumbricoides* sobre el crecimiento y el estado nutricional en vitamina A han sido el núcleo de las discusiones sobre desparasitación en estas edades. Pero donde la infestación por uncinaria es endémica sería en extremo útil esclarecer si estos parásitos son importantes en la etiología de la deficiencia de hierro en los niños más pequeños, lo cual daría sustento y motivación adicional para los programas escolares de desparasitación.

Estimaciones teóricas sugieren que la uncinariasis podría contribuir a la deficiencia de hierro en los preescolares. Aunque la intensidad de la infestación es leve en los niños pequeños comparado con los escolares y las mujeres, una pequeña pérdida de sangre en un niño pequeño resulta importante. Una infestación leve por *N.americanus* (1000 hpg o 40 gusanos) causa una pérdida fecal diaria de hierro de alrededor de 0.55 mg (Stephenson, 1987). Esta cifra es igual a la mediana del requerimiento de hierro absorbido o sea 0.56 mg para niños de 2-6 años de edad (FAO/WHO, 1988). Si los niños en muchos ámbitos no pueden alcanzar a satisfacer este requerimiento normal, ciertamente no podrán compensar una pérdida de sangre que duplica su requerimiento de hierro absorbido. En muchos países en los que programas de fortificación no son aun factibles, no hay intervenciones para encarar el problema de la deficiencia de hierro en niños pequeños. Donde la uncinariasis es endémica, la terapia antihelmíntica podría ser una intervención factible.

Deseo finalizar por donde comencé, reiterando que las uncinaria no son los únicos helmintos, y que los HW pueden inhibir el crecimiento de los niños y otros aspectos de su desarrollo, así como inducir deficiencia de hierro. Los programas para el control de las helmintiasis deberían ser diseñados para cubrir un conjunto de preocupaciones sanitarias más amplia que la sola

deficiencia de hierro. En este momento, en que existe preocupación y compromiso mundial por el control de la deficiencia de hierro y cuando existe particular entusiasmo por la desparasitación como intervención de salud pública, es tiempo para que los nutricionistas esclarezcan la importancia de la uncinariasis en la etiología de la deficiencia de hierro en diferentes contextos poblacionales y evalúen el rol de la terapia antihelmíntica en las estrategias para el control de la deficiencia de hierro.

## REFERENCIAS

- Albonico, M., Smith, P.G., Hall, A., Chwaya, H.M., Alawi, K.S., & Savioli, L. (1994). A randomised controlled trial comparing Mebendazole and Albendazole against *Ascaris*, *Trichuris*, and the hookworms. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 88, 585-589.
- Albonico, M., Chwaya, H.M., d'Harcourt, E., Tielsch, J., Stoltzfus, R.J. & Savioli, L. (1996). The effectiveness of 4-monthly and 6-monthly school-based deworming to control helminth infections in Zanzibar. (Submitted)
- Areekul, S., Devakul, K., Viravan, C., & Harinasuta, C. (1970). Studies on blood loss, iron absorption and iron reabsorption in hookworm patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1,519-523.
- Arfaa, F., Sahba, G.H., Farahmandian, I., & Jalali, H. (1977). Evaluation of the effect of different methods of control of soil-transmitted helminths in Khuzestan, Southwest Iran. *Am J Trop Med Hyg*. 26,230-233.
- Atukorala, T.M.S., de Silva, L.D.R., Dechering, W.H.J.C., Dassenaieke, T.S.C., & Perera, R.S. (1994). Evaluation of effectiveness of iron-folate supplementation and anthelmintic therapy against anemia in pregnancy—a study in the plantation sector of Sri Lanka. *American Journal of Clinical Nutrition*. 60: 286-292.
- Banwell, J.G. & Schad, G.A. (1978). Hookworm. *Clinics in Gastroenterology*. 7:129-155.
- Bradley, M. & Chandiwana, S.K. (1990). Age-dependency in predisposition to hookworm infection in the Burma valley area of Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 84:826-828.
- Bradley, M., Chandiwana, S.K., & Bundy, D.A.P. (1993). The epidemiology and control of hookworm infection in the Burma Valley area of Zimbabwe. *Trans Trop Med Hyg* 87:145-147.
- Bundy, D.A.P. (1990). Is the hookworm just another geohelminth?. In G.A. Schad & K.S. Warren (Eds.). *Hookworm disease: current status and new directions* (pp. 147-164). Taylor & Francis: New York
- Cairncross, S. (1990). Sanitation and the control of hookworm disease. In G.A. Schad & K.S. Warren (Eds.). *Hookworm disease: current status and new directions* (pp. 304-317). Taylor & Francis: New York
- Carr, H.P. (1926). Observations upon hookworm disease in Mexico. *Am J Hyg* 6(July Suppl)42-61.
- Chwang, L.C., Soemantri, A.G., & Pollitt, E. (1988). Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 47:496-501.
- Dreyfuss, M.L., Shrestha, J.B. Khatry, S.K., Pradhan, E.K. Stoltzfus, R.J., Savioli, L., West, K.P. (1996). Relationship between iron status and helminth infection among pregnant women in Nepal. (Abstract, in press).
- FAO/WHO. (1992). Preventing specific micronutrient deficiencies. Major issues for nutrition strategies, Theme paper No. 6.
- FAO/WHO. (1988). Requirements of vitamin A, iron, folate, and B12. *FAO Food and Nutrition Series No. 23*. FAO: Rome.
- Farid, Z., Nichols, J.H., Bassily, S., & Schulert, A.R. (1965). Blood loss in pure *Ancylostoma duodenale* infection in Egyptian farmers. *Am J Trop Med Hyg* 14:375-378.
- Fleming, A.F. (1982). Iron deficiency in the tropics. *Clin Haematol* 11:365-388.
- Gilles, H.M. (1985). Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XVII.

Hookworm infection and anemia. *Rev Infect Dis* 7:111-118.

Gilles, H.M., Watson Williams, E.J., & Ball, P.A.J. (1964). Hookworm infection and anaemia: an epidemiological, clinical, and laboratory study. *Q J Med* 33:1-24.

Hanjeet, K. & Mathias, R.G. (1991). The efficacy of treatment with albendazole. *Acta Tropica* 50:111-114.

Haswell-Elkins, M.R. & Anderson, R.M. (1987). Evidence for predisposition in humans to infection with *Ascaris*, hookworm, *Enterobius* and *Trichuris* in a South Indian fishing community. *Parasitology* 95:323-337.

Hill, A.R. & Andrews, J. (1942). The relation of hookworm burden to physical status in Georgia. *Am J Trop Med Hyg* 22:499-506.

Islam, A.F., Sadeque, M., Biswas, K., Ahmed, N., & Mahmood, G. (1984). Incidence of helminthic infections and comparative study of pyrantel pamoate with levamisole and mebendazole in hospital patients at Barisal, Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* 10:29-36.

Kahn, H.A. (1983). *An introduction to epidemiologic methods*. New York: Oxford Press.

Kalkofen, U.P. (1970). Attachment and feeding behavior of *Ancylostoma caninum*. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 33:339-354.

Kalkofen, U.P. (1974). Intestinal trauma resulting from feeding activities of *Ancylostoma caninum*. *Am J Trop Med Hyg* 23:1046-1053.

Keystone, J.S. & Murdoch, J.K. (1979). Mebendazole. *Ann Intern Med* 91:582-586.

Kilpatrick, M.E., Trabolsi, B., & Farid, Z. (1981). Levamisole compared to mebendazole in the treatment of *Ancylostoma duodenale* in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75:578-579.

Layrisse, M. & Roche, M. (1964). The relationship between anemia and hookworm infection: results of surveys of rural Venezuelan population. *Am J Hyg* 79:279-301.

Martinez-Torres, C., Ojeda, A., Roche, M., & Layrisse, M. (1967). Hookworm infection and intestinal blood loss. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 61:373-383.

Miller, T.A. (1978). Hookworm infection in man. *Adv Parasitol* 17:315-384.

Nwosu, A.B.C. (1981). Human neonatal infections with hookworms in an endemic area of Southern Nigeria: a possible transmammary route. *Trop Geogr Med* 33:105-111.

Pawlowski, Z.S., Schad, G.A. & Stott, G.J. (1991). Hookworm infection and anaemia: approaches to prevention and control. World Health Organization: Geneva.

Report of The Working Group on Fortification of Salt with Iron. (1982). Use of common salt fortified with iron in the control and prevention of anemia - a collaborative study. *Am J Clin Nutr* 35:1442-1451.

Roche, M. & Layrisse, M. (1966). The nature and causes of "hookworm anemia". *Am J Trop Med Hyg* 15:1031-1100.

Schad, G.A. & Anderson, R.M. (1985). Predisposition to hookworm infection in humans. *Science* 228:1537-1540.

Schwartz, S., Dahl, J., Ellefson, M., & Ahlquist, D. (1983). The "HemoQuant" test: a specific and quantitative determination of heme (hemoglobin) in feces and other materials. *Clin Chem* 29:2061-2067.

Shield, J.M., Vaterlaws, A.L., Kimber, R.J., Payne, R., Casey, G.J., Blunden, R.W., & Kutkaite, D. (1981). The relationship of hookworm infection, anaemia and iron status in a Papua New Guinea highland population and the response to treatment with iron and mebendazole. *Papua New Guinea Med J* 24:19-34.

Smillie, W.G. (1924). Control of hookworm disease in South Alabama. *Southern Medical Journal* 17:494-499.

- Smith, I.F., Taiwo, O., & Golden, M.H. (1989). Plant protein rehabilitation diets and iron supplementation of the protein-energy malnourished child. *Eur J Clin Nutr* 43:763-768.
- Stephenson, L.S., Latham, M.C., Kurz, K.M., Kinoti, S.N., Oduori, M.L., & Crompton, D.W.T. (1985). Relationships of schistosoma hematobium, hookworm and malarial infections and Metrifonate treatment to hemoglobin level in Kenyan school children. *Am J Trop Med Hyg* 34:519-528.
- Stephenson, L.S. (1987). *Impact of helminth infections on human nutrition*. Taylor & Francis: New York.
- Stephenson, L.S., Kinoti, S.N., Latham, M.C., Kurz, K.M., & Kyobe, J. (1989). Single dose Metrifonate or Praziquantel treatment in Kenyan children. I. Effects on schistosoma haematobium, hookworm, hemoglobin levels, splenomegaly, and hepatomegaly. *Am J Trop Med Hyg* 41:436-444.
- Stephenson, L.S., Latham, M.C., Adams, E.J., Kinoti, S.N., & Pertet, A. (1993). Physical fitness, growth and appetite of Kenyan school boys with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* infections are improved four months after a single dose of Albendazole. *J Nutr* 123:1036-1046.
- Stephenson, L.S., Latham, M.C., Kinoti, S.N., Kurz, K.M., & Brigham, H. (1990). Improvements in physical fitness of Kenyan schoolboys infected with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* following a single dose of albendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84:277-282.
- Stoll, N.R. & Tseng, H.W. (1925). The severity of hookworm disease in a Chinese group, as tested by hemoglobin readings for anemia and egg counts for the degree of infestation. *Am J Hyg* 5:536-552.
- Stoltzfus, R.J., Albonico, M., Chwaya, H.M., Savioli, L., Tielsch, J., Schulze, K., & Yip, R. (1996a). Hemoquant determination of hookworm-related blood loss and its role in iron deficiency in African children. *Am J Trop Med Hyg* (Submitted).
- Stoltzfus, R.J., Chwaya, H.M., Albonico, M., Schulze, K., Tielsch, J. & Savioli, L. (1996b). Epidemiologic assessment of iron deficiency and anemia in Zanzibari school children. (Submitted)
- Stoltzfus, R.J., Albonico, M., Chwaya, H.M., Tielsch, J. & Savioli, L. (1996). The impact of a school-based deworming programme on the iron status of African children. (Submitted)
- Upatham, E.S., Viyanant, V., Brockelman, W.Y., Kurathong, S., Ardsungnoen, P., & Chindaphol, U. (1992). Predisposition to reinfection by intestinal helminths after chemotherapy in South Thailand. *Internat J Parasitol* 22:801-806.
- Warren, K.S., Bundy, D.A.P., Anderson, R.M., Davis, A.R., Henderson, D.A., Jamison, D.T., Prescott, N. & Senft, A. (1993). Helminth infection. In D.T. Jamison, W.H. Mosley, A.R. Measham & J.L. Bobadilla (Eds.). *Disease control priorities in developing countries* (pp. 131-160). New York: Oxford University Press
- World Health Organization. (1992). *Health of school children: Treatment of intestinal helminths and schistosomiasis*. WHO/CDS/IPI/CTD/92.1
- World Health Organization. (1995). *Report of the WHO informal consultation on hookworm infection and anaemia in girls and women*. WHO/CDS/IPI/95.1
- Xia, Z., Yao, S.Y., Su, Y.L., Yao, L.Y., Wen, L.Y., & Song, C.C. (1991). Studies on the control of hookworm and other soil-transmitted helminthiasis in farmers in Zhejiang Province, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 22:618-622.

# Definición y prevalencia de la anemia en mujeres bolivianas de edad fértil residentes a gran altitud: efecto de una suplementación con hierro-folato.

Jacques Berger, Víctor M. Aguayo, José Luis San Miguel S.,  
Carmen Luján, Wilma Tellez, Pierre Traissac.

---

## RESUMEN

Los objetivos del presente estudio fueron a) definir mediante una suplementación con hierro y folato los valores umbrales de hemoglobina para el diagnóstico de la anemia en mujeres bolivianas de edad fértil residentes a gran altitud y b) estimar la prevalencia de la anemia en dicho grupo poblacional. Se estudiaron 108 mujeres residentes a 3600 m. (grupo suplementado) y 123 residentes a 4800 m. (grupo suplementado y grupo control), seleccionadas por sorteo aleatorio en dos núcleos rurales. A T0, antes de la suplementación y a T3, después de la misma, se realizó una evaluación clínica, hematológica y nutricional. Los parámetros hematológicos de las mujeres de los grupos suplementados mostraron una respuesta positiva que no fue observada en los de las mujeres del grupo control. La respuesta positiva a la suplementación permitió estimar la prevalencia de la anemia (25.6% a 3600 y 51.7% a 4800 m.). La suplementación permitió a) obtener poblaciones normales a partir de las cuales se definieron nuevos puntos de corte para la altitud y b) estimar la eficacia de estos. Los resultados obtenidos hacen pensar que la anemia nutricional constituye un importante problema de salud pública en estas poblaciones y que otros métodos para la estimación de la prevalencia de la anemia (análisis de distribución mixta, puntos de corte clásicos) conducen a una subestimación de la misma. Los valores umbrales definidos a partir de nuestro estudio, uno de los pocos realizados a gran altitud, confirman la pertinencia de los ajustes de hemoglobina para la altitud propuestos por Hurtado et al. (1945).

## INTRODUCCION

Se estima que aproximadamente 1300 millones de individuos sufren de anemia en el mundo (DeMaeyer et al., 1985), por lo que esta patología constituye uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel internacional. En los países en desarrollo, la carencia de hierro es la principal causa de anemia y afecta a unos 2000 millones de personas (CIN, 1992). Las mujeres en edad fértil constituyen, con los niños y las mujeres embarazadas, el grupo más vulnerable a la anemia ferripriva. El conocimiento de la prevalencia de la anemia en estos grupos es fundamental para la planificación de intervenciones eficaces por parte de las autoridades sanitarias.

La prevalencia de la anemia en una población depende del criterio elegido para su definición. La dosificación de la concentración de hemoglobina es el test de laboratorio más comúnmente utilizado para la detección de la anemia en estudios clínicos y de salud pública. Debido a que la mayor parte de las anemias en niños y mujeres en edad fértil están ligadas a una carencia de hierro, el objetivo principal del diagnóstico de la anemia es detectar a las personas que presentan un riesgo

elevado de carencia de este micronutriente.

El diagnóstico de la anemia no sólo requiere métodos adecuados de análisis, sino también valores umbrales de la concentración de hemoglobina pertinentes para definir la anemia. La OMS y el INACG han definido valores de referencia de la concentración de hemoglobina para definir la anemia en función de la edad, el sexo y ciertas circunstancias fisiológicas como el embarazo (WHO, 1970; INACG, 1985). Estos valores de referencia propuestos a nivel internacional se han establecido sobre la base de estudios realizados en poblaciones que viven al nivel del mar.

Sin embargo, la adaptación a la vida en altitud conlleva un aumento de la capacidad de la sangre para transportar el oxígeno. Las personas que residen en altitud presentan concentraciones de hemoglobina y hematocritos superiores a las que viven al nivel del mar (Hurtado et al., 1945; INACG, 1981; Dallman et al., 1985). Esta variación es debida a la disminución de la presión parcial del oxígeno con la altitud, que induce una disminución de la tasa absoluta de oxígeno disponible por unidad de superficie pulmonar (Tufts, 1982) y una reducción de la saturación de oxígeno de la sangre (Hurtado et al., 1945). La respuesta del organismo a esta hipoxia hipobárica es, por un lado, el aumento compensatorio de la producción de hematíes (Reynafarge et al., 1958; Gordon, 1959; Obert, 1992) con el fin de asegurar un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos y, por otro, la disminución del volumen plasmático (Reynafarge et al., 1958; Gordon, 1959; Obert, 1992), adaptación que perdura durante la permanencia en altitud. La producción de hematíes se ve favorecida por el aumento plasmático de la eritropoyetina, que estimula en la médula ósea la proliferación y desarrollo de las células de origen y su transformación en células de la línea roja. El aumento de la masa eritrocitaria produce un aumento de la viscosidad de la sangre, que puede provocar una disminución de la circulación sanguínea y del aporte de oxígeno a los tejidos (Tufts, 1982).

El aumento de la concentración de hemoglobina en función de la altitud fue estudiado en los años 1940 por Hurtado. Sus trabajos con hombres adultos (Hurtado et al., 1945), condujeron a Dallman et al. (1980) a sugerir el ajuste de los valores umbrales de referencia establecidos al nivel del mar (WHO, 1968) mediante un aumento del 4% de la concentración de hemoglobina por cada 1000 m de elevación, siendo esta una relación lineal. Estos valores de referencia son utilizados actualmente para la detección de la anemia en los países de regiones de altitud.

Los trabajos de Hurtado muestran, sin embargo, que la curva de aumento de la concentración de hemoglobina con la altitud no es lineal sino exponencial. Ello sería debido a la relación curvilínea existente entre el oxígeno ligado a la hemoglobina y la disminución de la presión parcial de oxígeno con la altitud (Tufts, 1982). Con el fin de mantener un contenido de oxígeno constante, la concentración de hemoglobina aumentaría exponencialmente con el aumento lineal de la altitud. Esto es confirmado por dos estudios más recientes. En 1979, Arnaud estudio la hematopoyesis en altitud, mostrando que la evolución de la concentración de hemoglobina en función de la altura es diferente por encima y por debajo de los 3000 m. Freire et al. (Freire, 1988; Dirren et al., 1994) muestran que la curva de concentración de hemoglobina en niños de 6 meses a 5 años de edad sin carencia marcial y residentes a diferentes altitudes presenta un aspecto exponencial y es paralela a la encontrada por Hurtado para altitudes de menos de 3500 metros, inflectándose claramente a partir de los 3000 m. La corrección lineal de la concentración de hemoglobina con la altura preconizada parece carente de fundamento biológico y por lo tanto inadecuada para el diagnóstico de la anemia en la altura.

Esta inadecuación de las correcciones recomendadas por Dallman et al., se ve confirmada por una serie de estudios realizados en la región andina. El diagnóstico de la anemia en hombres adultos residentes en La Paz (3600 m.) se establece a partir de un valor umbral de 158 g/L (Tufts et al., 1985), más elevado que el valor umbral corregido según la altitud (149 g/L). Otros estudios



realizados en Ecuador y Bolivia en niños demuestran que los valores umbrales para el diagnóstico de la anemia son superiores a los recomendados (Freire et al., 1988, Yépez et al., 1994; Estrella et al., 1987; Berger et al., 1994). Un informe del CDC (MMWR, 1989) a partir del análisis de datos sobre poblaciones norteamericanas residentes en estados de altitud de su Sistema de Vigilancia Nutricional en Pediatría, propone correcciones para la altitud similares a las definidas en los estudios de la región andina.

El diagnóstico de la anemia efectuado a partir de la respuesta positiva a una suplementación con hierro en niños y mujeres en edad fértil, indica que el uso de los valores umbrales en vigor (Dallman et al., 1980) introduce una subestimación de la prevalencia real de la anemia (Estrella et al., 1987; Freire et al., 1989; Berger et al., 1994, Yépez et al., 1994; Fernández, 1996).

Alrededor de 20 a 30 millones de personas en el mundo viven en altitudes superiores a 3000 m. - gran altitud - (Pawson et Jest, 1978), en especial en las altiplanicies de Etiopía, la meseta tibetana del Himalaya - donde la adaptación a la vida en altitud parece realizarse sin aumento de la concentración de hemoglobina (Kolsteren 1994) - y, sobre todo, en el Altiplano andino. Aproximadamente 17 millones de personas viven a gran altitud en la región andina de América latina (Baker, 1978), entre ellas 38% de la población boliviana (INE, 1989).

En Bolivia existen pocos datos sobre la prevalencia de la anemia. Un informe de UNICEF muestra que la prevalencia es del orden del 48-50% en niños de menos de 15 años residentes en Cochabamba (2400 m de altitud) (UNICEF, 1994). El mismo informe indica que la anemia no es frecuente en el Altiplano boliviano, lo cual parece poco probable a la vista de dos estudios recientes que muestran que la prevalencia de la anemia oscila entre 67.2% y 14.6% en niños de 6 meses a 9 años de edad (Berger et al., 1994) y alrededor de 56.5% en mujeres embarazadas (Fernández et al., 1996). Esta falta de concordancia sería debida a la utilización de puntos de corte diferentes para la definición de la anemia.

Lo expuesto revela la urgencia de definir valores umbrales de la concentración de hemoglobina que permitan diagnosticar la anemia en poblaciones residentes a gran altitud. El objetivo de este estudio fue establecer, mediante una suplementación con hierro y folato, los puntos de corte que traducen la existencia de anemia en mujeres en edad fértil residentes a gran altitud así como estimar la prevalencia de la anemia en dichas poblaciones.

## **METODOLOGIA**

El estudio tuvo lugar en dos poblaciones rurales del Altiplano boliviano pertenecientes al departamento de Potosí: Atocha (3600 m.) y Santa Bárbara (4800 m.). El estudio se desarrolló de febrero a setiembre de 1992, durante la estación fría y seca.

El tamaño de las muestras se estimó para lograr una precisión de la concentración media de hemoglobina de 2.5 g/L con un riesgo de error de 0.05. El desvío estándar de la concentración de hemoglobina (10 g/L) fue estimado a partir de estudios realizados en poblaciones similares. El tamaño muestral requerido era de 62 mujeres por grupo. El número de abandonos posible como consecuencia de rechazos o movimientos migratorios se estimó en 23 por grupo, por lo que se consideró necesario incluir 85 mujeres en cada grupo.

Un censo de las mujeres en edad fértil fue realizado en ambas localidades. Las mujeres incluidas en el estudio se seleccionaron mediante sorteo aleatorio entre las mujeres elegibles de cada población. El tamaño estimado para el grupo placebo fue de 30 mujeres. Para ello nos basamos en



una diferencia de 10 g/L entre el grupo suplementado y el placebo al final de la intervención, un error de primera especie y una potencia de 0.05 y el uso de un one-tailed t test (Cuadro 1).

## CUADRO 1

### TAMAÑO DE LAS MUESTRAS DURANTE EL ESTUDIO

Tiempo	Atocha	Santa Bárbara	
	Hierro-Folato	Hierro-Folato	Placebo
T0	108	95	28
T3	83	59	17

### Diseño del estudio

Suplementación diaria (6 días por semana) durante tres meses con comprimidos de sulfato ferroso y ácido fólico a razón de 3 mg de hierro elemento y 20  $\mu$ g de ácido fólico/Kg peso corporal/día (Laboratoires CREAT, Vernouillet, Francia). Los comprimidos fueron administrados con agua hervida dos horas después de la comida previa y al menos una hora antes de la posterior. 14 auxiliares de campo fueron responsables de la administración de los suplementos. El trabajo de los auxiliares fue estrictamente controlado por un supervisor general.

Las determinaciones de los valores hematológicos fueron realizadas a partir de sangre total obtenida en la yema del dedo antes (T0) y después (T3) de la suplementación. La concentración de hemoglobina, el hematocrito y el número de hematíes y leucocitos fueron determinados mediante un contador celular Coulter Counter M530, Coulter Electronics Ltd., England con estándares sanguíneos M530. Para la determinación de la protoporfirina eritrocitaria (EPP) se utilizó un hematofluorímetro AVIV Biomedical Inc., Lakewood, New Jersey, con controles AVIV.

Las medidas antropométricas consideradas para la evaluación del estado nutricional fueron el peso y la talla. El peso fue determinado mediante una báscula TEFAL SC 3301 de 200 g. de precisión; la talla se midió con un tallímetro de 1 mm. de precisión. Peso y talla permitieron determinar el Índice de Masa Corporal (IMC) de cada mujer.

Todas las mujeres que participaron en el estudio lo hicieron de manera libre e informada. El protocolo del estudio fue sometido y aprobado por el Consejo Científico del Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA).

## RESULTADOS

### Efecto de la suplementación

En Santa Bárbara (4800 m.), los grupos hierro-folato y placebo constituidos por sorteo aleatorio (Cuadro 2) son idénticos (t-test) a T0, tanto por lo que se refiere al estado hematológico como nutricional. Los valores hematológicos previos y posteriores a la suplementación fueron comparados en cada grupo (paired-t-test). La suplementación con hierro y folato produjo un aumento significativo de la concentración de hemoglobina, del hematocrito y del número de hematíes y una disminución de la concentración de la protoporfirina eritrocitaria. En el grupo placebo, por el contrario, no se observó diferencia significativa alguna. El Cuadro 3 compara la evolución entre T0 y T3 del grupo hierro-folato y el grupo placebo. El aumento de la concentración de hemoglobina fue significativamente superior en el grupo hierro-folato. Este grupo muestra

también una disminución más importante en los valores de la protoporfirina eritrocitaria, lo que demuestra el efecto positivo de la suplementación.

## CUADRO 2

### VALORES HEMATOLOGICOS Y ANTROPOMETRICOS ANTES Y DESPUES DE LA SUPLEMENTACION. Santa Bárbara, 4800 m.

	T0		T3		p entre T0-T3 *	
	Hierro-Folato	Placebo	Hierro-Folato	Placebo	Hierro-Folato	Placebo
Edad (año)	27.8 + 7.2	28.7 + 6.0				
Hemoglobina (g/L)	177.2 + 22.3	181.1 + 23.0	191.7 + 18.8	184.9 + 22.3	0.0000	NS
Hematocrito (%)	55.0 + 6.6	56.3 + 6.5	58.1 + 6.3	56.1 + 5.9	0.0012	NS
Hematíes ( $10^6/\text{mm}^3$ )	5.159 + 0.613	5.229 + 0.653	5.380 + 0.664	5.399 + 0.657	0.0049	NS
PPE ( $\mu\text{g}/\text{g Hb}$ )	2.59 + 1.50	1.97 + 0.73	2.06 + 0.89	2.19 + 0.77	0.0002	NS
Peso (Kg)	52.4 + 9.0	52.2 + 8.5	53.7 + 9.8	52.6 + 9.0	NS	NS
Talla (cm)	149.5 + 6.9	148.2 + 6.4	149.5 + 6.9	148.7 + 6.5	NS	NS
IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	23.4 + 3.3	23.8 + 3.9	24.1 + 5.3	23.8 + 3.8	NS	NS

\* Prueba de T pareada

En Atocha (3600 m.), la comparación de los valores hematológicos previos y posteriores a la suplementación revela una ligera evolución positiva aunque estadísticamente no significativa (Cuadros 3 y 4).

## CUADRO 3

### VALORES HEMATOLOGICOS Y ANTROPOMETRICOS ANTES Y DESPUES DE LA SUPLEMENTACION. Atocha, 3600 m.

	T0	T3	p entre T0-T3 *
	Edad (año)	29.2 + 7.2	
Hemoglobina (g/L)	164.0 + 17.3	166.3 + 12.2	NS
Hematocrito (%)	49.7 + 5.0	50.4 + 3.9	NS
Hematíes ( $10^6/\text{mm}^3$ )	4.675 + 0.360	4.714 + 0.51	NS
PPE (mg/ g Hb)	2.25 + 1.26	2.11 + 0.65	NS
Peso (Kg)	51.8 + 8.6	52.8 + 7.9	NS
Talla (cm)	150.8 + 4.6	151.1 + 4.4	NS
IMC ( $\text{Kg}/\text{cm}^2$ )	23.0 + 3.7	23.0 + 3.0	NS

\* Prueba de T pareada

#### CUADRO 4

#### EVOLUCION DE LOS VALORES HEMATOLOGICOS ENTRE T0 Y T3

	Santa Bárbara		p *	Atocha
	Hierro-Folato	Placebo		Hierro-Folato
Hemoglobina (g/L)	14.7 + 21.9	3.8 + 18.2	0.05	5.0 + 13.1
Hematocrito (%)	3.0 + 6.8	-0.2 + 5.5	0.07	0.9 + 4.5
Hemáties ( $10^6/\text{mm}^3$ )	0.220 + 0.577	0.171 + 0.638	NS	0.062 + 0.482
PPE (mg/g Hb)	-0.53 + 1.00	0.22 + 0.52	0.0001	-0.13 + 0.99

\* Prueba de T dos colas

#### Distribución de la concentración de hemoglobina

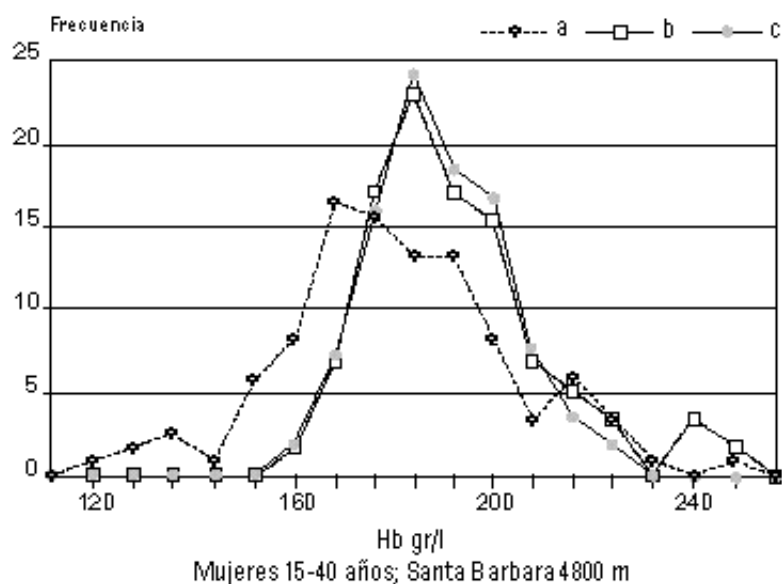
Santa Bárbara, 4800 m. de altitud: La Figura 1 presenta los histogramas de la distribución de la concentración de hemoglobina a T0, antes de la suplementación (a), a T3, después de la suplementación (b) y a T3, después de la suplementación y exclusión de las mujeres que presentaban una sospecha de poliglobulia (c). La Figura 2 presenta los diagramas probit correspondientes a dichas distribuciones.

#### FIGURA 1

Histogramas de la distribución de la concentración de hemoglobina (g/L) en Santa Bárbara.

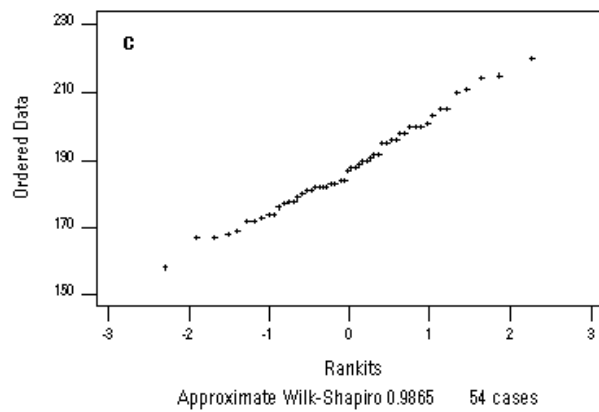
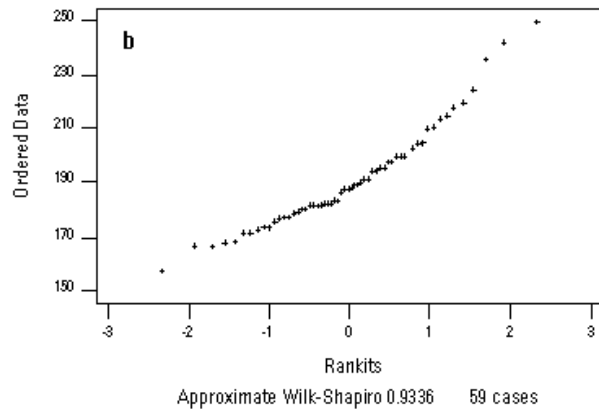
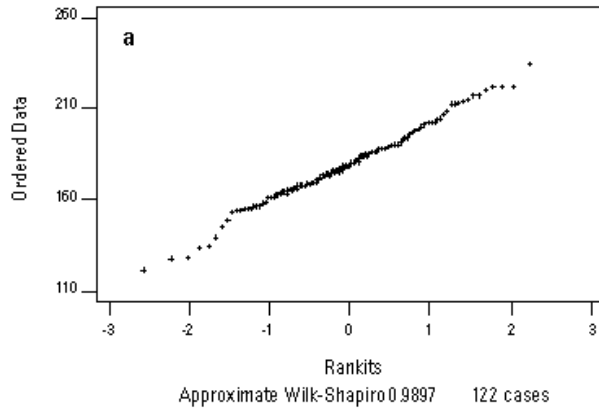
a) antes de la suplementación. b) después de la suplementación.

c) después de la suplementación y exclusión de las mujeres poliglobúlicas.



**FIGURA 2**

Diagramas probit de la distribución de la concentración de hemoglobina en Santa Bárbara.  
a) antes de la suplementación. b) después de la suplementación.  
c) después de la suplementación y exclusión de las mujeres poliglobúlicas.

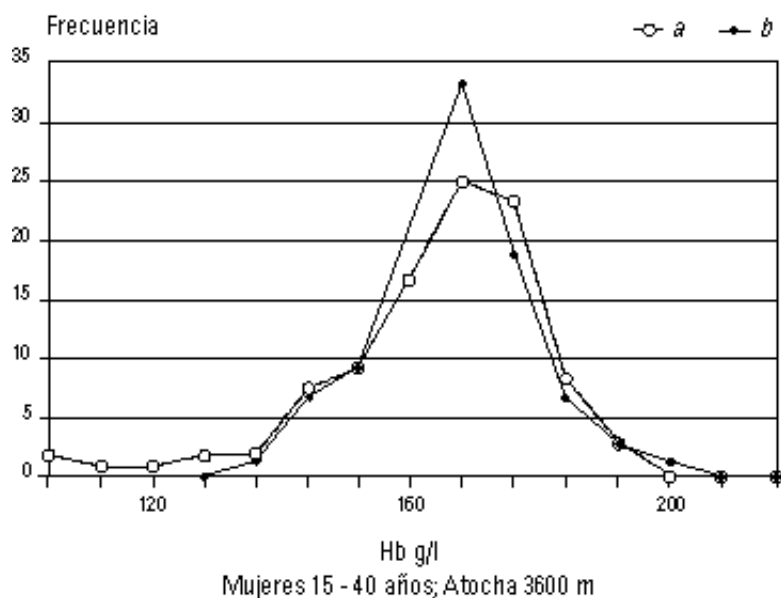


La distribución de la concentración de hemoglobina a T0 muestra que se trata en realidad de una mezcla de 3 poblaciones: anémica, normal y poliglobúlica. Ello se ve confirmado por el diagrama probit, en el que se observa una desviación con respecto a la recta probit en ambos extremos de ésta. La suplementación con hierro-folato permitió obtener una población de mujeres sin carencia de estos nutrientes y, en principio, no anémicas. La presencia de infección fue descartada al eliminar del análisis a las mujeres que presentaban una concentración de leucocitos superior a  $10000/\text{mm}^3$  de sangre. El histograma y el diagrama probit muestran una desviación con respecto a la normalidad sólo para los valores elevados de hemoglobina. La distribución de la concentración de hemoglobina obtenida tras la exclusión de las mujeres con sospecha de poliglobulia ( $\text{Hb} > 220$  g/L) es normal (test de Wilk-Shapiro=0.99).

Atocha, 3600 m. de altitud: La Figura 3 presenta los histogramas de la distribución de la concentración de hemoglobina a T0, antes de la suplementación (a) y a T3, después de la suplementación (b). La Figura 4 presenta los diagramas probit correspondientes a estas distribuciones. La distribución de la concentración de hemoglobina a T0 aparece deformada hacia la izquierda, hacia los valores más bajos de hemoglobina, lo que es visible en el diagrama probit. Los valores altos de hemoglobina no se desvían con respecto a la recta probit, lo que indica la ausencia de poliglobulia en esta población. Tras la suplementación y exclusión del análisis de las mujeres que presentaban una concentración de leucocitos superior a  $10000/\text{mm}^3$  de sangre, la distribución obtenida es normal (test de Wilk-Shapiro=0.98).

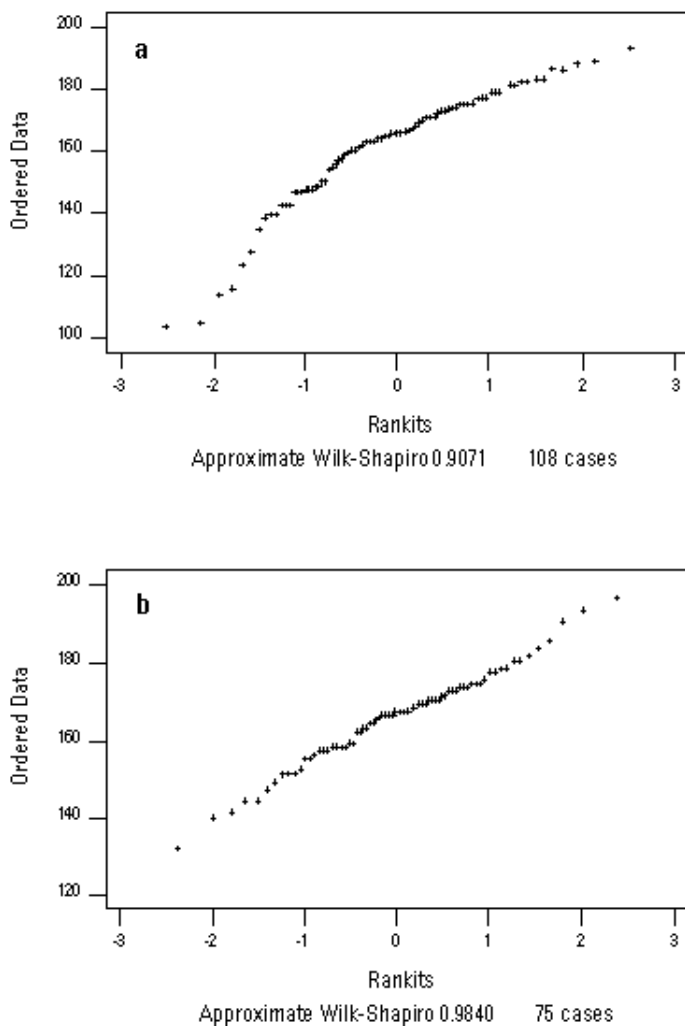
**FIGURA 3**

**Histogramas de la distribución de la concentración de hemoglobina (g/L) en Atocha. a) antes de la suplementación. b) después de la suplementación.**



**FIGURA 4**

**Diagramas probit de la distribución de la concentración de hemoglobina en Atocha.**  
a) antes de la suplementación. b) después de la suplementación.  
**Parámetros de las distribuciones y estimación de los umbrales**



El Cuadro 5 presenta los valores de la concentración de hemoglobina. El percentil 2.5 de la distribución de hemoglobina de la población estudiada permite estimar el valor umbral de hemoglobina para la definición de la anemia. El valor  $Hb_0$  se determinó por lo tanto como  $P(Hb < Hb_0) = 2.5\%$  de la distribución de hemoglobina en la población. Siguiendo el mismo procedimiento, el valor umbral para la poliglobulia se estimó sobre la base del percentil 97.5%.

En Santa Bárbara (4800 m.) el umbral para la definición de la anemia se estimó en 160.9 g/L y en Atocha (3600 m.) en 142.0 g/L (cuadro 5); los valores medios de las distribuciones fueron respectivamente de 187.7 y 165.6 g/L y los valores umbrales por encima de los cuales puede sospecharse la existencia de poliglobulia 214.6 y 189.1 g/L respectivamente.

## CUADRO 5

### PARAMETROS ESTADISTICOS DE LAS DISTRIBUCIONES DE LA HEMOGLOBINA Y PUNTOS DE CORTE ESTIMADOS (g/L).

#### Santa Bárbara, 4800 m.

	Promedio	DS	Puntos de corte	
			Anemia	Poliglobulia
Método estadístico	187.7	13.7	160.9	214.6
Método gráfico	179.5	8.6	135.0	225.0

#### Atocha, 3600m.

	Promedio	DS	Puntos de corte	
			Anemia	Poliglobulia
Método estadístico	165.6	12.0	142.0	189.1
Método gráfico	166.3	5.4	137.8	194.5

La estimación de los parámetros de la distribución puede obtenerse también mediante un método gráfico que presente las probabilidades acumuladas de las concentraciones de hemoglobina (Cook et al., 1971; Baker et DeMaeyer, 1979; Moreno-Black et al., 1983; Tufts et al., 1985). Los valores umbrales de anemia estimados mediante este método son netamente inferiores i.e. 135 g/L para 4800 m. y 137.8 g/L para 3600 m., siendo los valores medios de las distribuciones 179.5 y 166.3 g/L y los valores umbrales de poliglobulia 225.0 y 194.5 g/L respectivamente.

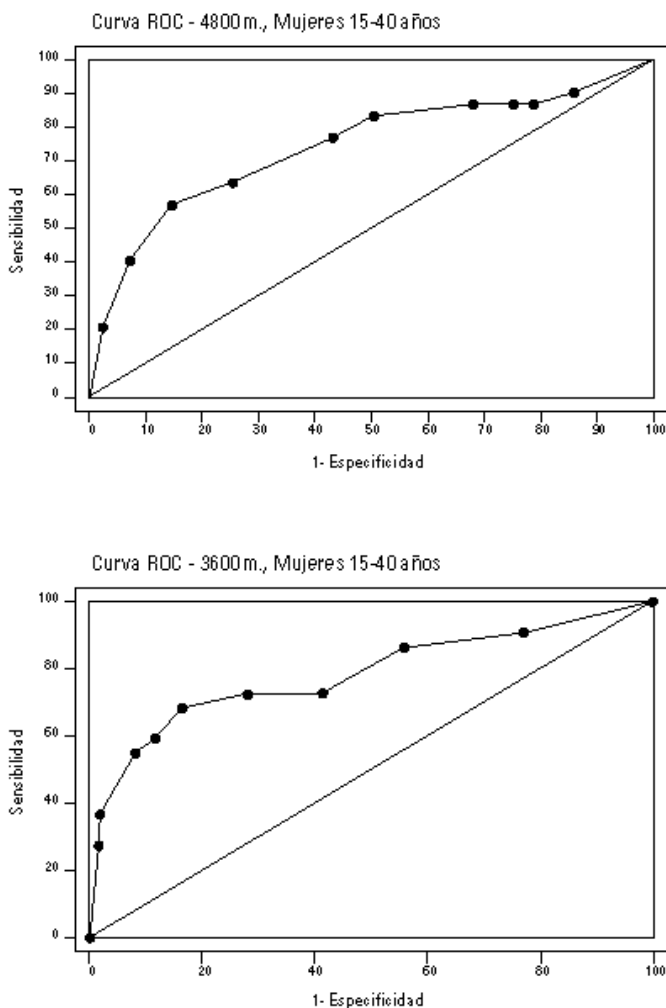
#### Eficacia de los valores umbrales

La eficacia de un valor umbral depende de su capacidad para identificar a los individuos anémicos y a los que no lo son. La sensibilidad es la capacidad del valor umbral para diagnosticar como anémica a una persona que lo es; la especificidad es su capacidad para identificar como no anémica a una persona que no lo es. Los individuos fueron definidos como verdaderos anémicos o respondedores cuando su concentración de hemoglobina aumentó al menos en 10 g/L entre T0 y T3 (Cook, 1982; Herberg et Galan, 1985; Yépez et al., 1994).

La sensibilidad de los valores umbrales de anemia definidos a partir del percentil 2.5 de las distribuciones es inferior a 30% para ambas altitudes. Un test de baja sensibilidad no permite identificar una considerable proporción de individuos anémicos como tales. Los cuadros 6 y 7 presentan diferentes valores umbrales elegidos para calcular la sensibilidad y la especificidad de la hemoglobina, lo que permite construir las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), sensibilidad versus 1-especificidad (Metz, 1978) y estimar el valor umbral óptimo (figura 5). Cuanto más se aleja la curva ROC de la recta de probabilidad que une los dos ángulos opuestos, mayor es la eficacia del test. El valor umbral óptimo se obtiene a partir del punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior izquierdo (Sudre et Yip, 1990). Los valores umbrales óptimos obtenidos a partir de las curvas ROC son de 170.0 g/L para 4800 m. y de 162.0 g/L para 3600 m. de altitud.

FIGURA 5

Curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) de la hemoglobina.



### Prevalencia de la anemia

La prevalencia de la anemia, medida según el porcentaje de individuos respondedores a la suplementación, es de 51.7% en Santa Bárbara y 26.5% en Atocha. La prevalencia fue calculada también para Santa Bárbara siguiendo el método de Garby et al. (1969) que toma en cuenta la regresión hacia la media cuando se realizan dos medidas de una misma variable. Este método compara para cada nivel de hemoglobina antes de la suplementación la respuesta de la hemoglobina a la suplementación con hierro-folato con esos mismos valores del grupo placebo. La regresión lineal hemoglobina después-hemoglobina antes se establece a partir del grupo placebo. Los individuos del grupo hierro-folato son comparados a la recta de regresión obtenida; el número de individuos por debajo de dicha recta representa la mitad de los no respondedores.

La regresión lineal obtenida para el grupo placebo de Santa Bárbara es:  
Hemoglobina después = 123.752 + (0.31044 \* Hemoglobina antes).



El número de individuos del grupo suplementado con hierro-folato que se sitúan por debajo de la recta de regresión es de 14, es decir 28 no respondedores. La prevalencia de la anemia obtenida utilizando este método es de 51.7%, idéntica por lo tanto a la estimada en función de la respuesta de al menos 10 g/L a la suplementación.

#### CUADRO 6

##### EFICACIA DE LOS DIFERENTES PUNTOS DE CORTE Y PREVALENCIA DE LA ANEMIA. Santa Bárbara, 4800 m.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Prevalencia medida (%)
160.9	26.7	100.0	81.8	60.9	14.9
165	40.0	92.9	85.7	59.1	23.4
170	56.7	85.7	81.0	64.9	35.1
175	63.3	75.0	73.1	65.6	43.6
180	76.7	57.1	65.7	69.6	55.3
185	83.3	50.0	64.1	73.7	61.7
190	86.7	32.1	57.8	69.3	70.2

Prevalencia real:

Repuesta positiva a la suplementación: 51.7 %

Método de Garby (Garby et al., 1969): 51.7 %

#### CUADRO 7

##### EFICACIA DE LOS DIFERENTES PUNTOS DE CORTE Y PREVALENCIA DE LA ANEMIA. Atocha, 3600 m.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Prevalencia medida (%)
142.0	27.3	98.4	85.7	79.0	8.5
147	36.4	98.4	88.9	81.1	11.3
152	54.6	91.8	70.6	84.9	21.7
157	59.1	88.5	65.0	85.7	24.5
162	68.2	83.6	60.0	87.9	33.0
165	72.7	72.1	48.5	88.0	44.3
167	72.7	59.0	39.0	85.7	52.8

Prevalencia real:

Repuesta positiva a la suplementación: 26.5 %

## CUADRO 8

### AJUSTES DE LA HEMOGLOBINA SEGUN LA ALTITUD (altitud >3000 m.)

	Población	Promedio Hb (g/L)	Promedio de referencia*	Ajuste Hb (g/L)
<b>3600 m</b>				
Atocha	Mujeres edad fértil	165.6	135	30.6
Moreno-Black et al. (1984)	Mujeres edad fértil	167.5	135	32.5
Tufts et al. (1985)	Hombres	188.0	153	35.0
<b>4800 m</b>				
Santa Bárbara	Mujeres edad fértil	187.7	135	52.7

\* Yip et al. (1984)

## DISCUSION

La prevalencia de la anemia en una población se puede estimar mediante diferentes métodos. El criterio más adecuado para el diagnóstico a nivel individual de la anemia nutricional es el aumento de la concentración de hemoglobina superior o igual a 10 g/L como respuesta a una suplementación con hierro-folato (Cook, 1982; Herberg et Galan, 1985; Yépez et al., 1994). La suplementación de tres meses realizada en el marco de nuestro estudio habría permitido cubrir las necesidades de hierro y folato de las mujeres incluidas en él, lo que parece verse confirmado por la mejoría en los parámetros hematológicos.

La prevalencia de la anemia, determinada por una respuesta a la suplementación de al menos 10 g/L es de 51.7% en Santa Bárbara y de 26.5% en Atocha. La anemia nutricional constituye, por lo tanto, un problema de salud pública en las mujeres de edad fértil del Altiplano boliviano. La prevalencia estimada según el método de Garby et al. (1969), que suprime el efecto de regresión de la concentración de hemoglobina hacia la media entre dos medidas, es idéntica a la prevalencia estimada según la respuesta positiva a la suplementación, lo que prueba que la estimación del número de respondedores con ambos métodos es comparable.

La prevalencia de la anemia puede estimarse también mediante análisis de distribución mixta de hemoglobina (Meyers et al., 1983; Brownie, 1983), que no identifica sujetos sino poblaciones normales o anémicas. Si la distribución de la hemoglobina es perfectamente normal (población de individuos sanos y bien alimentados) la gráfica de probabilidad acumulada de la hemoglobina es una recta (Cook et al., 1971; Baker et DeMaeyer, 1979; Moreno-Black et al., 1984; Tufts et al., 1985). La presencia de individuos anémicos y poliglobúlicos en la población de Santa Bárbara provoca una desviación con respecto a la recta en los dos extremos de ésta, lo que pone en evidencia que en dicha localidad existen tres poblaciones mezcladas: anémica, normal y poliglobúlica. En Atocha, el diagrama de probabilidad normal muestra una desviación curvilínea sólo en el extremo inferior; ello parece indicar que la poliglobulia no afecta a las mujeres residentes a 3600 m. de altitud, lo que se ve confirmado por el estudio de Moreno-Black et al. (1984) sobre una muestra de 152 mujeres residentes a la misma altitud.

La prevalencia de la anemia determinada según el análisis de distribución mixta (estimada por la diferencia entre la porción curvilínea inferior y la porción lineal extrapolada) es 2.8% en Santa Bárbara y 6% en Atocha, valores netamente inferiores a los estimados según la respuesta a la suplementación y similares a la prevalencia de 3% indicada en el estudio de Moreno-Black et al. (1984). Un estudio realizado en Nepal, muestra que la prevalencia estimada según el método de análisis de distribución

mixta es aproximadamente 4 veces inferior a la estimada a partir del valor umbral ajustado para la altitud propuesto por el CDC (MMWR, 1989), lo que lleva a sus autores a emitir la hipótesis de una adaptación de la hemoglobina diferente en los tibetanos. Nuestro estudio es el único de los aquí mencionadas que incluye una suplementación con hierro y folato. Esta suplementación nos permite demostrar que el uso del método de análisis de distribución mixta de hemoglobina subestima considerablemente la prevalencia de la anemia en las poblaciones estudiadas.

El enfoque convencional para estimar la prevalencia de la anemia en una población se basa en identificar la proporción de individuos cuya concentración de hemoglobina es inferior a un valor umbral definido en función del sexo, la edad y las condiciones fisiológicas del individuo (WHO, 1968). Estos valores umbrales son, tras corrección a razón de 4% por cada 1000 m. de altitud (Dallman et al., 1980), de 143.0 g/L para la altitud de 4800 m. y de 137.3 g/L para la altitud de 3600 m. La prevalencia medida es considerablemente subestimada (14.7% en Santa Bárbara y 5.7% en Atocha). La sensibilidad de estos valores umbrales es sólo de 13.3% y 22.7% respectivamente, siendo su especificidad de 100%. Nuestro estudio muestra la falta de eficacia de los valores umbrales de la OMS corregidos según la altitud y que ha sido puesta en evidencia por otros estudios (Estrella et al., 1987; Yépez et al., 1994; Freire, 1989). El estudio realizado en Ecuador indica que la sensibilidad de los valores umbrales propuestos por la OMS para la altitud es de 58% en una población de adultos residentes a nivel del mar y de 0% en una población comparable residente a 2800 m. (Yépez et al., 1994). La corrección lineal de 4% por cada aumento de 1000 m. es, por lo tanto, obsoleta y nuevos valores umbrales han de ser definidos.

La definición de un valor umbral de hemoglobina que permita el diagnóstico de la anemia implica la obtención de una población de referencia que incluya únicamente individuos sanos (Dallman et al., 1985) exentos de toda carencia nutricional que pudiera tener una influencia sobre la concentración de hemoglobina. La definición de normas y la determinación de la curva de distribución de frecuencias de las tasas de hemoglobina normales sólo son posibles tras exclusión de los individuos con carencias, bien mediante la realización de dosificaciones específicas, bien mediante la administración previa de suplementos antianémicos (Garby, 1969; INACG, 1981; Cook et al., 1982, 1986; ESWG, 1985). La suplementación con nutrientes hematopoyéticos es recomendada por un buen número de autores (Estrella et al., 1987; Herberg et Galan, 1985; Freire, 1989). Cuando no es posible determinar con certeza la etiología de la anemia nutricional, toda experiencia de suplementación debe incluir simultáneamente el hierro y el ácido fólico (WHO, 1975). La suplementación con hierro y folato realizada en nuestro estudio permitió eliminar todo tipo de anemia nutricional. Una vez excluidas las mujeres con sospecha de infección, las distribuciones de hemoglobina obtenidas tras la suplementación eran normales y fueron utilizadas para la definición de los valores umbrales.

Aunque los valores umbrales definidos en nuestro estudio a partir del percentil 2.5 de las distribuciones de hemoglobina presentan una sensibilidad netamente superior a la de los valores umbrales de la OMS, ésta sigue siendo baja. Aumentar la sensibilidad implica una pérdida de especificidad. La utilización de las curvas ROC nos permitió definir un valor umbral óptimo de 162.0 g/L para 3600 m. de altitud, con una sensibilidad y especificidad respectivas de 68.2% y 83.6%, y un valor umbral óptimo de 170.0 g/L para 4800 m., con una sensibilidad de 56.7% y una especificidad de 85.7% (Sudre et Yip, 1990). Además de por su eficacia, la elección de un valor umbral depende también del objetivo perseguido, de las estrategias elegidas y de los medios disponibles (detección de todos los individuos con riesgo de anemia, tratar únicamente a los individuos anémicos, estimar la prevalencia de la anemia más cercana a la realidad...) lo que puede llevar a preferir otro punto de corte.

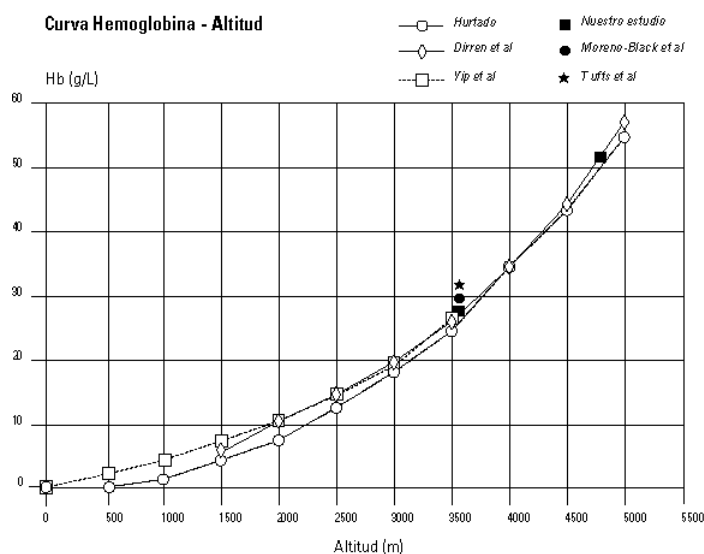
La sensibilidad y especificidad del valor umbral utilizado permiten estimar la prevalencia real de la anemia (Freire, 1989) a partir de la fórmula:

$$PR = (\text{prevalencia medida} + \text{especificidad} - 1) / (\text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1)$$

El uso de esta fórmula equivale a eliminar los falsos positivos y añadir los falsos negativos a la prevalencia medida, lo que corresponde al método de cálculo propuesto por Mora (1989) para determinar la prevalencia estandarizada de la malnutrición. Este método no se basa en un valor umbral, sino en la comparación de dos poblaciones, la población estudiada y la de referencia, a condición de que éstas sean aproximadamente normales y que la distancia entre ambas se exprese en z-score. Este método es, por lo tanto, independiente de cualquier valor umbral y sólo puede ser utilizado para estimar la prevalencia. Un trabajo análogo al de Mora podría ser ejecutado para la anemia a condición de disponer de poblaciones de referencia, edad y sexo dependientes, corregidas en función de la altitud.

La relación entre la concentración de hemoglobina y la altitud fue estudiada en los años cuarenta por Hurtado (Hurtado, 1945). Hurtado demuestra que la curva de aumento de la concentración de hemoglobina en función de la altitud es exponencial, lo que se vio confirmado por el estudio de Dirren et al. (1994) en niños ecuatorianos. La curva de aumento de la hemoglobina de los niños ecuatorianos es paralela a la curva de Hurtado para altitudes inferiores a 3000 m., pero su extrapolación para altitudes superiores presentaría un brusco aumento. Un informe del CDC (MMWR, 1989) que analiza los datos del Sistema de Vigilancia Nutricional de Pediatría del CDC referentes a las poblaciones norteamericanas residentes en altitud, muestra que la relación entre el aumento de la hemoglobina y la altitud es curvilínea:  $Hb = -0.105 X + 0.236 X^2$ , con  $X = 1000$  m. (Yip, 1993). Los ajustes obtenidos son ligeramente inferiores a los propuestos por Dirren, sobre todo los que se refieren a las altitudes más bajas.

**FIGURA 6**



Estos dos estudios han considerado únicamente a individuos residentes a altitudes moderadas, entre 0-3400 m. en el estudio de Dirren y entre 0-2500 m. en el del CDC. Con la excepción del de Hurtado, pocos estudios han sido realizados en altitudes superiores a 3000 m. Nuestro estudio presenta los ajustes basados en los valores medios de distribución de sujetos carentes de anemia o poliglobulia (cuadros 5 y 8, figura 6). Los ajustes estimados a partir de nuestras distribuciones son similares, aunque ligeramente inferiores, a los calculados a partir del estudio de Hurtado (30.6 vs 33.5 para 3600 m. et 52.7 vs 57.5 para 4800 m., respectivamente).

Otros dos trabajos han estudiado la distribución de hemoglobina en mujeres (Moreno-Black et al., 1984) y hombres (Tufts et al., 1985) aparentemente sanos residentes a 3600 m. de altitud. Los ajustes calculados a partir del valor medio de hemoglobina obtenido mediante análisis de distribución mixta de la hemoglobina son de 32.5 g/L para Moreno-Black et al. y 35.0 para Tufts et al. La representación gráfica de los ajustes de hemoglobina obtenidos o estimados a altitudes diferentes y complementarias invalida la corrección lineal de Dallman et al. (1980) y pone en evidencia que el conjunto de estos estudios muestran un consenso en lo que se refiere a la relación exponencial hemoglobina-altitud de Hurtado, que podría ser utilizada para el ajuste a diferentes altitudes de las poblaciones de referencia definidas a nivel del mar (Figura 6).

## BIBLIOGRAFIA

Arnaud J. Fonction respiratoire de l'érythrocyte humain en haute altitude. Anthropobiologie moléculaire de l'adaptation à haute altitude. Thèse de doctorat d'état. Université Paul Sabatier. Toulouse. France, 1979.

Baker SJ, DeMaeyere EM. Nutritional anemia: its understanding and control with special reference to the work of the World Health Organization. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32: 368-417.

Berger J, San Miguel JL, Aguayo V, Tellez W, Lujan C, Traissac P. Definición de la anemia en la altura. efecto de una suplementación con hierro y folatos sobre los indicadores hematológicos y evaluación del estado nutricional de los niños del Altiplano boliviano. Informe ORSTOM/IBBA. 1994: 1-60.

Brownie C, Habicht J, Robson DS. An estimation procedure for the contaminated normal distribution arising in clinical chemistry. *J Am Stat Assoc.* 1983; 78: 228-37.

CIN (Conferencia Internacional sobre la Nutrición). Nutrition et Développement. Une évaluation d'ensemble. FAO/OMS 1992: 1-132.

Cook JD, Alvarado J, Gutniky A, Jamra A, Labardini L, Layrisse M, Linares J, Loria A, Maspes V, Restrepo A, Reynafarge C, Sanchez-Medal L, Velez H, Viteri F. Nutritional deficiency and anemia in Latin america: a collaborative study. *Blood.* 1971; 38: 591-603.

Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Sem in Hematol.* 1982; 19: 8-18.

Dallman PR, Siimes M, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86-118.

Dallman RP, Siimes MA, Steckel A. La carence en fer chez le nourrisson et chez l'enfant. Rapport du Groupe Consultatif International sur les Anémies nutritionnelle (INACG). INACG Editorial Review Board. The Nutrition Foundation Inc. Washington, 1985.

DeMaeyer EM, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *Wld Hlth Statis Quart* 1985; 38: 302-16.

Dirren H, Logman HGM, Barklay DV, Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 625-32.

Estrella R, Hercberg S, Maggy G, Larreategui J, Yépez R. Evaluation of iron-deficiency anemia by an iron supplementation trial in children living at 2800 m altitude. *Clin Chim Acta* 1987; 164: 1-6.

Expert Scientific Working Group. Summary of a report on assesment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42: 1318-30.

Fernandez E. Prevalencia de anemias nutricionales: 1. En embarazadas que acceden a los servicios de salud, según subregión. 2 En escolares de 8 a 10 años a nivel nacional. Informe Secretaria Nacional de Salud de Bolivia. 1996: 1-57.

Freire W, Dirren H, Mora J, Arenales P, Granda E, Breith J, Campana A, Páez R, Darquea I, Molina E. Diagnóstico de la situación alimentaria nacional y de salud de la población ecuatoriana menor de cinco años - DANS. CONADE-MPS,. Ecuador, 1988.

Garby L, Irnell I, Werner T. Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community. *Acta Med Scand* 1969; 185: 113-7.

Gordon AS. Haematopoietin. *Physiol Rev* 1959; 19: 429-34.

Herberg S, Galan P. Assessment of iron deficiency in populations. *Rev Epidem et Santé Publi.* 1985; 33: 228-39.

Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on hematopoietic activity. *Arch Intern Med*, 1945; 75: 284-323.

INACG. Iron deficiency in infancy and childhood. A report of the International Nutritional Anemia Consultative Group. INACG Editorial Review Board. The Nutrition Foundation Inc. Washington, D.C. 1981.

Instituto Nacional de Estadística. La Paz-Bolivia - Institut for Resource Development/macro Systems, Inc. Columbia - Maryland (USA). Bolivia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. 1989. 1990.

Kolsteren P, Van der Stuyft. Le diagnostic de l'anémie en haute altitude: problèmes rencontrés au Tibet. *Ann Soc belge Méd trop.* 1994; 74: 317-22.

Mora JO. A new method for estimating a standardized prevalence of child malnutrition from anthropometric indicators. *bull WHO.* 1989; 67: 133-42.

Metz CE. Basic principle of ROC analysis. *Semin Nucl Med*; 1978: 283-98.

Meyers LD, Habicht J, Johnson CL, Brownie C. Prevalence of anemia and iron deficiency anemia in black and white women in the United States estimated by two methods. *Am J Clin Nutr.* 1983; 73: 1042-9.

Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC Criteria for Anemia in Children and Childbearing-Aged women. Centers for Disease Control. 1989; 38 (22):

Moreno-Black G, Quinn V, Hass J, Franklin J, Berard J. The distribution of hemoglobin concentration in a sample of native high-altitude women. *Ann Hum Biol.* 1984; 11: 317-25.

Obert Ph. Effet de l'altitude et du statu socio-économique et nutritionnel sur les capacités physiques de l'enfant. Thèse d'Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand, 1992: 1-150.

Pawson IG, Jest C. The high-altitude areas of the world and their cultures. In *The biology of high-altitude people*. Baker PT Ed. Cambridge MA, Cambridge University Press. 1978: 17-46.

Reynafarje C, Lozano R, Valdivieso J. The polycythemia of high altitude: iron metabolism and related aspects. *Blood* 1958; 14: 433-55.

Sudre P, Yip R. Screening for iron deficiency: how do the tests compare? In *Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world*. Colloque INSERM. S. Herberg, P. Galan, H. Dupin Edts. 1990; Vol 197: 147-57.

Tufts DA. Iron, hemoglobin, and work capacity in Bolivian males living at high altitude Tesis of Master of Science, Cornell University. 1982: 1-216.

Tufts DA, Hass JD, Berad JL, Spielvogel H. Distribution of hemoglobin and functional consequences of anemia in adult males at high altitude. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42: 1-11.

UNICEF. La niñez y la mujer en Bolivia. Analisis de situación. UNICEF-Bolivia. 1994: 1-132.

WHO. Technical Report Series, 405, 1968. WHO, Geneva.

WHO. Nutritional anaemias. WHO. Lutte contre les anémies nutritionnelles, en particulier contre la carence en fer. Technical Report Series 580. 1975, WHO-Geneva.

Yépez RM, Estevez E, Gakan P, Chaukiac M, Davila M, Calle A, Estrella R, Masse-Raimbaud AM, Herberg S. Anémie en altitude: validité du critère de définition. *Cahiers Santé.* 1994; 4: 9-13.

Yip R. Altitude and hemoglobin elevation: implications for anemia screening and health risk of polycythemia. Abstract. Eight International Hypoxia Symposium. February 9-13. 1993

# Deficiencia de hierro en la Argentina

A. O'Donnell, E. Carmuega, P. Durán

---

Como muchos países de América Latina, Argentina se encuentra en un proceso de transición demográfica, epidemiológica y nutricional. La prevalencia de desnutrición aguda ha declinado en las últimas dos décadas, aunque en pozos de pobreza extrema y marginalidad continúa siendo inadmisiblemente elevada. El retraso crónico de crecimiento, la obesidad y las carencias específicas de micronutrientes que caracterizan a la denominada "desnutrición oculta" constituyen los problemas nutricionales más prevalentes de la Argentina en transición. Estas condiciones, aunque tienden a prevalecer en los sectores sociales más desprotegidos, afectan a toda su trama social.

Tradicionalmente la Argentina se ha caracterizado por poseer uno de los consumos más altos de carne en el mundo y su disponibilidad aparente de energía -evaluada por Hojas de Balance- la ubican entre los países con mayor consumo energético per cápita. Sea por razones de mercadeo o de hábito alimentario, la carne vacuna ha sido una de las fuentes de proteína más baratas y disponibles en la mayoría de los hogares, independientemente de la zona geográfica o patrón cultural regional.

Probablemente por esta razón, o por la ausencia de encuestas nutricionales nacionales, la deficiencia de hierro no ha sido considerada sino hasta hace poco más de diez años -ni por médicos ni por autoridades sanitarias- como un problema de salud prevalente en nuestro país. A pesar de ello, existen recomendaciones referentes a la administración de hierro medicinal a lactantes y mujeres embarazadas (Ministerio de Salud y Acción Social, 1986) que con distinto grado de cumplimiento se han integrado a las normas asistenciales de prácticamente todo el país. La Sociedad Argentina de Pediatría ha avalado mediante una recomendación de su Comité de Nutrición la suplementación medicamentosa como estrategia para la prevención de la deficiencia de hierro, desde 1983 (Sociedad Argentina de Pediatría, 1983).

A fines de los '70 la OPS brindó apoyo a una encuesta nutricional en las provincias del noroeste caracterizadas por un alto grado de necesidades básicas insatisfechas y pobreza. A pesar de que lamentablemente la mayor parte de la información nunca fue publicada, se demostró una elevada prevalencia de anemia y una baja ingesta de hierro en prácticamente todas las edades y grupos biológicos (Pérez Somigliana y col., 1982). Desde entonces se han realizado distintas investigaciones con el propósito de definir la importancia y las características de la anemia ferropénica en nuestro país. El propósito de este documento es brindar una síntesis de los

Estudios financiados parcialmente por el International Development Research Centre (IDRC), Ottawa, Canadá (grant 3-p-83-0112) y la Fundación Jorge Macri, Buenos Aires, Argentina.

principales estudios poblacionales publicados y analizar la evolución de la situación nutricional de hierro a partir de la comparación de tres encuestas representativas desarrolladas por CESNI en la última década con una metodología similar. Sobre esta base se analizarán sucintamente distintas posibilidades de intervención para erradicar la deficiencia de hierro.

### **Prevalencia de anemia en niños de 8 a 24 meses de edad.**

El Cuadro 1 resume los principales indicadores nutricionales de hierro de los tres estudios con representatividad poblacional realizados por CESNI. El primer estudio (GBA) data de 1985 y se realizó en los partidos del Gran Buenos Aires que conforman el área metropolitana (Calvo E y col, 1990). En esta región de características urbanas que rodea a la Capital Federal, habita aproximadamente la tercera parte de la población total del país y comparte un estilo de vida y hábitos alimentarios con prácticamente todas las grandes ciudades de la Argentina. El muestreo por conglomerados se realizó en dos etapas, entrevistándose uno de cada 300 hogares del conurbano bonaerense. La muestra se estratificó por nivel socioeconómico de forma tal que es representativa de la estructura social del Gran Buenos Aires.

El segundo estudio (MIS) cuya etapa de terreno se desarrolló en 1986, se realizó en la provincia de Misiones en el noreste del país (Calvo y col., 1987). Misiones es la provincia con mayor proporción de población rural, de clima tropical y con elevada prevalencia de parasitosis. El muestreo se realizó por conglomerados, con una fracción muestral de 1:2,50 y se estratificó la muestra de acuerdo con la condición urbana o rural. Se escogió la provincia de Misiones porque sus condiciones de vida (estilo rural, menor acceso a salud, alta tasa de parasitismo) hacían prever que la prevalencia de anemia representaría el valor de máxima en nuestro país.

El tercer y más reciente estudio (TDF) se llevó a cabo durante el año 1994 en la provincia de Tierra del Fuego (CESNI, 1995). Esta Provincia, en relación al resto del país, se caracteriza por un razonable estándar de vida, la mayor proporción de población infantil, las menores tasas de mortalidad neonatal y postneonatal, un eficiente sistema sanitario y la menor proporción de familias que no satisfacen las necesidades básicas. Prácticamente toda su población habita en dos ciudades, y como consecuencia de la importante migración interna de la última década su conformación social es una amalgama de costumbres propias de las distintas regiones de nuestro país. Ni sus hábitos alimentarios ni la accesibilidad a los alimentos se diferencian de los observados en otras ciudades de Argentina. Las inferencias a partir de esta comunidad pueden extrapolarse al segmento de la población que logra satisfacer más o menos adecuadamente sus necesidades de vivienda, salud, educación y alimentación. El muestreo fue simple, en una sola etapa con una fracción de 1 de cada 4 hogares de la ciudad de Ushuaia.

Puede observarse en el Cuadro 1 que la prevalencia de anemia en los niños de 8 a 24 meses oscila entre 24% en Tierra del Fuego y 55% en Misiones. Prácticamente todos los casos fueron leves con valores de hemoglobina entre 10 y 11 g/dl. Aunque el riesgo relativo de padecer anemia fue 1.6 (GBA y MIS) y 3.4 (TDF) más alto en los niños pertenecientes al nivel socioeconómico más bajo, puede concluirse que es una condición que afecta a todos los niños sin distinción de clases.

Los valores altos de protoporfirina libre eritrocitaria (indicador de una eritropoyesis ineficiente) y bajos de ferritina (indicador del estado de los depósitos corporales de hierro) confirman que el origen de la anemia es carencial.



## CUADRO 1

### DEFICIENCIA DE HIERRO EN ARGENTINA Estudios poblacionales - niños 9-24 meses

Estudio	GBA (1)	Misiones (2)	Tierra del Fuego (3)
<b>Año de realización</b>	1985	1986	1994
<b>Prevalencia de anemia (5)</b>			
<11g Hb/dl	49 (55-34) <sup>(4)</sup>	55 (62-39)	24 (13-44)
<10g Hb/dl	26	24	8.6
<9g Hb/dl	13	23	0.9
<b>Indicadores nutricionales de hierro (%)</b>			
- VCM >80 fl	38	ND	ND
- PLE >100 $\mu$ mol/mol heme	57	ND	42
- FS <12 $\mu$ g/L	60	55	52
- Respuesta al tratamiento con Fe de lactantes anémicos (%)	78	ND	ND
- % suficientes en hierro (Hb>11; FS>12, PLE<100)	15	ND	38
- % deficientes en hierro no-anémicos (Hb>11; FS <12, PLE <100)	12	ND	25
- % deficientes de hierro - eritropoyesis alt. (Hb>11; FS <12, PLE <100)	12	ND	11
- % deficiente en hierro, anémicos (Hb<11; FS<12, PLE>100)	30	ND	14
<b>Información Dietaria Hierro</b>			
Ingesta de hierro (mg/día)	5.6 $\pm$ 3.5	4.0 $\pm$ 2.6	5.9 $\pm$ 4.5
Ingesta de hierro heme (mg/día)	0.9	0.4	0.8
% ingesta total	18	10	14
Ingesta de hierro no-heme (mg/día)	4.5 $\pm$ 0.8	4.0 $\pm$ 0.8	5.1 $\pm$ 4.5
Ingesta de hierro no-heme absorbible (mg/día) <sup>(6)</sup>	0.5 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.2
Densidad de hierro dietario (mg/1000 Kcal)	4.55	ND	4.7
Ingesta de hierro biodisponible < 1 mg/día	90%	96%	95%
Ingesta de hierro total < 15 mg/día	98%	100%	96%
Ingesta de hierro total < 10 mg/día	92%	90%	88%
<b>Suplementación con hierro</b>			
< 3m (%)	78	88	9
< 6 m (%)	92	98	12
<b>Ácido ascórbico</b>			
% bajo RDA	61	80	40
<b>Peso al nacer</b>			
<2.500 gr.	7.5	6.8	7.2
2500-3000 gr.	8.4	9.2	9.8
>3000 gr.	84.5	83.7	84.8
<b>Alimentación a pecho</b>			

(% de niños destetados a los)			
< 3 m	40	26	18
< 6 m	57	36	40
< 9 m	66	49	56

#### Leche de vaca:

edad de introducción (% de lactantes)			
< 3 m	52	41	21
< 6 m	78	-	55
< 9 m	89	-	75

ND: No disponible; VCM: Volumen Corpuscular Medio; PLE: Protoporfirina Libre Eritrocitaria; FS: Ferritina sérica;

(1) Muestra al azar por conglomerados, estratificados por nivel de educación de la cabeza de familia. Fracción de la muestra 1:300 hogares. NSE bajo a alto edades 9-24 meses (n=593).

(2) Diseño probabilístico, estratificado por criterio geográfico en dos estadios y peso propio. Fracción de la muestra 1/67 hogares NSE: alto a bajo edades 9-24 meses (n=464).

(3) Muestra aleatoria simple, fracción muestral 1/4 hogares en la ciudad de Ushuaia. NSE bajo a alto (n=231).

(4) (Bajo NSE - Alto NSE).

(5) Dallman y Siimes, 1979.

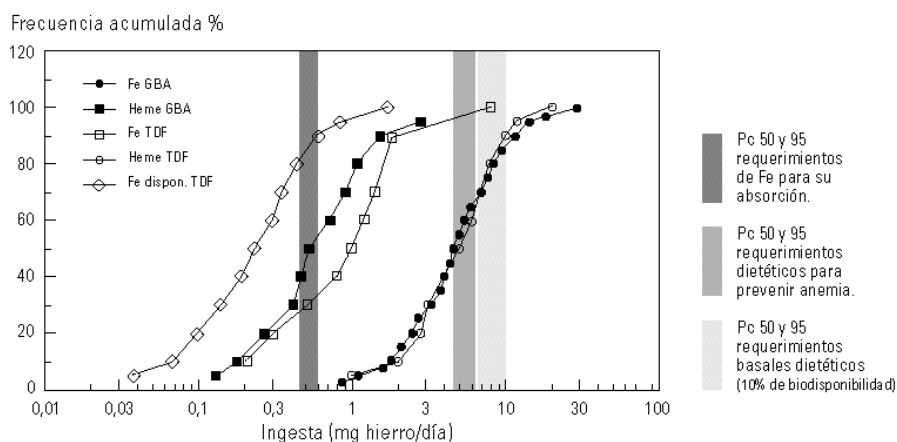
(6) Monsen y Balintfy, 1982.

En los tres estudios la ingesta de hierro se evaluó mediante el método del recordatorio del 24 horas y se estimó la biodisponibilidad de hierro mediante la ecuación de Monsen (Monsen, E y Balintfy, 1982). La ingesta de hierro fue baja en los tres estudios, con medias en el intervalo de 4 a 5.9 mg de hierro total por día (para una ingesta recomendada de hierro a esta edad de 10 mg/día). La ingesta de hierro total y de hierro biodisponible fue similar en los estudios de Gran Buenos Aires y en Tierra del Fuego y levemente más alta que la observada en la provincia de Misiones. Independientemente de estas pequeñas diferencias en los promedios de consumo, el 90% de los niños de los tres estudios tenía una ingesta de hierro inferior a 10 mg/día (recomendación para poblaciones con ingestas de hierro de biodisponibilidad moderada) y más del 96% de la población no ingería más de 15 mg/día (recomendación para poblaciones con una ingesta de hierro de biodisponibilidad baja).

En la Figura 1 puede observarse la frecuencia acumulada de la ingesta de hierro total, hierro heme y hierro biodisponible en Gran Buenos Aires y Tierra del Fuego. El comité FAO/OMS (FAO-WHO, 1988) elaboró las recomendaciones nutricionales tomando en consideración las necesidades factoriales de hierro y las expresó en forma percentilar estableciendo dos niveles de ingesta: a) para mantener los depósitos corporales de hierro repletos y por consiguiente con una absorción diaria menor (recomendaciones basales) y b) para satisfacer las mínimas necesidades diarias con depósitos deplecionados con una absorción intestinal mayor (recomendaciones para prevenir anemia). En los 10 años que median entre ambos estudios no se evidencian cambios en el perfil de ingesta de hierro. Puede observarse que el 90% de los niños tiene una ingesta menor al percentil 95 de las recomendaciones basales y que 60% tiene una ingesta menor al percentil 5 de las recomendaciones basales. Si se considera la distribución acumulada de la ingesta de hierro biodisponible puede observarse en la misma figura que el 80% y 90% de los niños no satisface el percentil 5 y 95 de las necesidades diarias de hierro respectivamente.

**FIGURA 1**

Ingesta de hierro total, hierro total biodisponible y hierro heme.  
Niños de 9 a 24 meses GBA 1985 TDF 1995



La comparación entre los resultados de Tierra del Fuego y Gran Buenos Aires es interesante desde distintas facetas. En primer lugar representan ciudades con el mismo estilo de vida y alimentación, pero como ya fuera comentado, diferentes en su estructura social y acceso al sistema de salud. En segundo lugar entre ambos estudios median 10 años en los cuales se desarrolló mayor concientización médica por la deficiencia de hierro. Un claro indicador de ello es lo que acontece con la suplementación con hierro medicamentoso. Mientras que en el Gran Buenos Aires y Misiones alrededor del 90% de las madres reconocieron no haber administrado hierro por más de 3 meses a sus hijos, en Tierra del Fuego alrededor del 88% de las madres aseguraron exactamente lo contrario (Cuadro 2).

**CUADRO 2**

**DURACION DE LA SUPLEMENTACION CON HIERRO EN MESES  
(referido por las madres) Gran Buenos Aires, Misiones, Tierra del Fuego**

Estudio	GBA	MIS	TDF
0 a 3 meses	75 %	82 %	27 %
4 a 8 meses	5 %	6 %	13 %
9 a 12 meses	20 %	12 %	60 %

En los estudios de Gran Buenos Aires y Misiones la introducción temprana de leche de vaca se asoció significativamente con el riesgo de padecer anemia. Mientras que en Tierra del Fuego, a pesar de que el volumen de ingesta de leche de vaca y el momento de su introducción son similares, no pudo demostrarse asociación con el riesgo de desarrollar anemia. Puede observarse en el Cuadro 3 los distintos factores que se asociaron con el riesgo de padecer anemia. En el Gran Buenos Aires las siguientes condiciones: edad menor de 18 meses, lactancia materna menor a 3 meses, nivel social bajo, pobre control médico, ausencia de suplementación medicamentosa y bajo peso de nacimiento incrementaron significativamente el riesgo de padecer anemia en un modelo de análisis univariado. A excepción de este último factor prácticamente ninguna de estas condiciones guardó asociación significativa con el riesgo de anemia en la muestra de Tierra del Fuego, a pesar de que todas ellas presentaron cierta tendencia en la misma dirección.

### CUADRO 3

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A VALORES DE HEMOGLOBINA POR DEBAJO DE 11g/dl Odds ratio (intervalo de confianza)

FACTOR	GBA	Tierra del Fuego
Peso al nacer <3000g	3.05 (1.74-5.36)	1.31 (0.95-1.79)
Altura z-score <-1 DS	2.09 (1.24-3.51)	0.96 (0.8-1.16)
Introducción de leche de vaca antes de los 3 meses de edad	1.90 (1.15-3.12)	1 (0.78-1.28)
Edad menor a 18 meses	1.72 (1.32-2.83)	2.03 (1.02-4.02)
Alimentación al pecho menos de 3 meses	1.36 (0.79-2.32)	1.02 (0.83-1.25)
Suplementación con hierro	1.60 (0.96-2.67)	1.94 (0.46-8.16)
NSE bajo	1.84 (1.12-3.02)	1.11 (0.99-1.24)
Madre analfabeta o analfabeta funcional	1.32 (0.71-2.46)	1.05 (0.92-1.19)
Cuidado pediátrico pobre	2.34 (1.37-3.99)	0.99 (0.9-1.07)

Con el propósito de analizar en forma multivariada la asociación de los distintos factores que guardaron relación con el riesgo de anemia, en el Cuadro 4 se observa un análisis de regresión múltiple realizado con las mismos indicadores y límites de inclusión para ambas poblaciones. Mientras que en Gran Buenos Aires, un modelo que incluye peso de nacimiento, talla, educación materna, acceso al sistema de salud, antecedente de cesárea, duración de la lactancia materna, volumen de ingesta de leche de vaca, ingesta de hierro heme y duración de la suplementación alcanza a explicar el 24% del riesgo de desarrollar anemia, en Tierra del Fuego explica solamente el 7 %.

### CUADRO 4

#### REGRESION MULTIPLE UTILIZANDO NIVEL DE Hb COMO VARIABLE DEPENDIENTE EN GBA Y TDF

Variable Independiente	GBA		Tierra del Fuego	
	coeficiente	error std	coeficiente	error std
Constante	8.4897	6.1472E-01	8.007005	2.4056
Edad (meses)	6.1880E-02	1.7166E-02	2.914051	2.1758
Peso al nacer (g)	3.3997E-04	1.4708E-04	1.405E-05	2.604E-04
Altura Z-score elevado	1.2300	3.6575E-01	-1.2689	0.7852
Nivel de educación de la madre (dummy 1)	-3.2277E-01	1.7306E-01	-0.3632	0.5703
Nivel de educación de la madre (dummy 2)	-2.8078E-01	1.5299E-01	0.1165	0.1165
Nivel de educación de la madre (dummy 3)	-6.6954E-01	1.8505E-01	-0.6020	0.3068
Nivel de educación de la madre (dummy 4)	1.3400E-01	2.2116E-01		
Cuidado de la salud (dummy 1)	3.8274E-01	1.0253E-01	0.5080	0.8697
Cuidado de la salud (dummy 2)	-7.3173E-02	1.1782E-01	0.2170	0.9091
Parto por cesárea	4.3226E-01	2.0103E-01	0.5036	0.3555
Duración de la alimentación al pecho (meses)	9.4877E-04	3.8747E-04	0.0165	0.0255
Ingesta de leche de vaca (ml/día)	-5.0439E-04	2.1687E-04	-4.2478E-04	2.8823E-04
Ingesta de hierro heme (mg/día)	2.1330E-01	6.4552E-02	-0.2737	0.1392
Suplementación con hierro, duración en meses	8.0609E-02	2.7816E-02	0.0263	0.0263

	GBA	TDF
R cuadrado:	0.2728	0.2280
R cuadrado ajustado:	0.2428	0.0691
F:	9.080	1.4349
P:	0.000	0.1614

Ref:

Nivel de educación de la madre dummy 1= Escuela primaria incompleta o analfabeta

Nivel de educación de la madre dummy 2= Escuela primaria completa

Nivel de educación de la madre dummy 3= Escuela secundaria incompleta

Nivel de educación de la madre dummy 4= Escuela secundaria completa

Cuidado de la salud dummy 1= Consultas de control de salud

Cuidado de la salud dummy 2= Consultas por enfermedad

Es posible especular que el mejor cumplimiento de la suplementación medicamentosa, que en Tierra del Fuego comprende a prácticamente todos los niños, explica el comportamiento aleatorio de las condiciones de riesgo que demostraron asociación en Gran Buenos Aires. Es decir, que el hecho de que una madre suministre o no hierro medicamentoso puede enmascarar el potencial papel de otros factores de riesgo en el desarrollo de la anemia del lactante.

A pesar que el 78% de las madres en Tierra del Fuego aseguró haber administrado a sus hijos hierro medicamentoso durante más de seis meses, es razonable pensar que, en razón de la elevada prevalencia de anemia descripta, subsista un incumplimiento mayor que el reconocido por las mismas. De acuerdo a lo observado, contemplando tanto la ingesta de hierro alimentario como el hierro de suplementación que cada madre reconoció administrar, de haberse cumplido con la administración diaria, menos de 10% de los niños hubiese presentado ingestas menores a las recomendaciones, lo que ciertamente no es compatible con el hecho de que la mitad de la población tuviese sus depósitos corporales de hierro exhaustos. Es razonable concluir que aún a pesar de un mayor grado de conciencia de la población, el cumplimiento de la suplementación medicamentosa es aleatorio y escaso.

El mayor cumplimiento de la suplementación medicamentosa en Tierra del Fuego responde a factores propios del sistema de salud local y a otros que han operado sobre la comunidad a partir de las primeras descripciones de anemia hace poco más de diez años. La publicación de los resultados de los estudios de Gran Buenos Aires y Misiones despertó gran interés en la comunidad médica y en las autoridades de salud en general. En la última década se han publicado en revistas médicas y en los medios de comunicación en general evidencias sobre el papel de la deficiencia de hierro sobre el desarrollo intelectual infantil que han concitado el interés y la preocupación de la población sobre el particular. Esta concientización de la población es sin duda un condicionante del mejor cumplimiento de la suplementación con hierro. El otro, más difícil de extrapolar a otras regiones del país, lo constituye el eficiente sistema de salud de la provincia de Tierra del Fuego y la fácil accesibilidad de su población al control pediátrico. Pareciera razonable concluir que la prevalencia de anemia en Tierra del Fuego representa el mínimo esperable como resultado de la implementación de una estrategia de suplementación medicamentosa .

Otro factor que merece un comentario especial se refiere al consumo de leche de vaca. Las encuestas alimentarias demuestran que la leche de vaca es tempranamente introducida y representa un alimento valorado por nuestras madres para la alimentación de niños pequeños. Los niños que nunca introdujeron leche de vaca presentaron la menor prevalencia de anemia, como se observa en el Cuadro 5. En Gran Buenos Aires 63% de los niños que introdujeron leche de vaca en el primer trimestre de vida presentó anemia, aproximadamente el doble de los que la introdujeron más allá del 7º mes. Esta asociación entre la prevalencia de anemia y el momento de introducción de la leche de vaca fue significativa en Gran Buenos Aires pero de menor magnitud y sin significación estadística en Tierra del Fuego. Dos factores pueden estar implicados: la

suplementación medicamentosa -que ya fuera discutida- y las características de la leche consumida. En los estudios de Gran Buenos Aires y Misiones la leche consumida era en su mayoría pasteurizada, mientras que en Tierra del Fuego el consumo predominante es en polvo o fluida esterilizada. Mientras es bien conocido el efecto de inducción de pérdidas microscópicas de sangre en materia fecal en los niños más pequeños por la ingesta de leche de vaca pasteurizada (Fomon, 1981) no existen estudios similares con leche UHT o en polvo.

## CUADRO 5

### ESTADO NUTRICIONAL DE HIERRO Y EDAD DE INTRODUCCION DE LECHE DE VACA

	Introducción de leche de vaca	Edad (meses)			
		0	*1-3	4-6	7 ó más
<b>GBA*</b>	Hb < 10.5	18	63	28	31
	Hb > 11.5	10	47	34	46
<b>TDF**</b>	Hb < 10.5	2	5	8	4
	Hb > 11.5	9	9	24	23

\* X<sup>2</sup> = 7.97 P < 0.05

\*\* X<sup>2</sup> = 2.54 NS

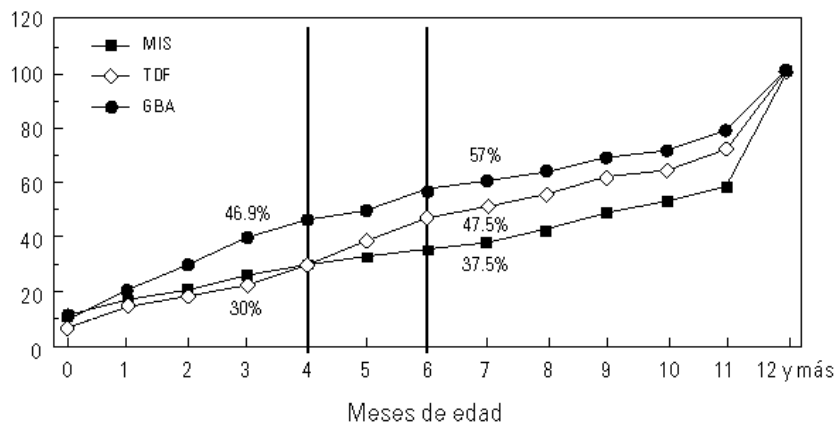
Cuando el hábito de utilización de fórmulas infantiles fortificadas con hierro es tan bajo como el observado en ambos estudios (menos del 5%), la introducción temprana de leche de vaca es un indicador indirecto de la suspensión total o parcial de la lactancia materna. A pesar de su bajo contenido en hierro, la leche materna es un factor protector para el desarrollo de anemia entre otras razones por la excelente biodisponibilidad del mismo. Resulta interesante analizar el patrón de lactancia materna en las tres comunidades. Puede observarse en la Figura 2 la frecuencia acumulada de destete (evaluado como el momento en que las madres refirieron haber suspendido la lactancia materna), en función de la edad. Los niños de Misiones tuvieron la lactancia más prolongada. Mientras que a los 4 meses el 70% de los niños de Misiones recibía alimentación a pecho, en Buenos Aires lo hacía 53% de la población infantil. En el intervalo de 4 a 6 meses 6% de los niños abandonan la lactancia en Misiones y 10% en Buenos Aires. Las características rurales del 50% de la población misionera con un hábito de lactancia más consolidado explican esta diferencia. Una década más tarde, en Tierra del Fuego con características eminentemente urbanas, se puede observar durante los primeros 4 meses de vida una distribución de lactancia prácticamente similar a la de Misiones. En el intervalo de 4 a 6 meses, la distribución se separa acercándose a la del Gran Buenos Aires. Es evidente y otros estudios así lo confirman, que la prevalencia de lactancia materna ha ido aumentando en los últimos 20 años en nuestro país. También resulta claro que a pesar de que el 50% de las madres en Tierra del Fuego trabaja fuera de su hogar esto no fue un impedimento para la lactancia, al menos durante los primeros 4 meses de vida. De todas formas las diferencias en el patrón de lactancia materna entre las tres poblaciones no alcanzan a explicar el distinto riesgo de anemia.

**FIGURA 2**

Duración de Lactancia Materna (GBA, MIS, TDF)

**Anemia en preescolares:**

% de niños destetados a los:



El único estudio poblacional disponible en niños de esta edad es el de Tierra del Fuego (CESNI, 1995). La prevalencia de anemia -11%- es aproximadamente la mitad de la observada en lactantes. En todos los casos la anemia fue leve (Cuadro 6). La ferritina baja (19%) y los elevados valores de protoporfirina eritrocitaria en 14% de la población confirman como en el caso de los lactantes el origen carencial de la misma.

**CUADRO 6**

**ESTADO NUTRICIONAL DE HIERRO EN NIÑOS PREESCOLARES Y ESCOLARES. TIERRA DEL FUEGO 1994.**

	Preescolar
Hb < 11 (g/dl)	10.7%
Hb < 10 (g/dl)	3.8%
PLE ( $\mu\text{mol/mol heme}$ )	13.5%
FS < 12 ( $\mu\text{g/l}$ )	19.3%
Media de ingesta de hierro (Rango Intercuartílico)	5.6 (4.0-8.0)
Ingesta de hierro heme	0.78 (.46-1.3)
Hierro biodisponible total	0.31 (.18-.45)
% por debajo de 1 mg de hierro biodisponible	97%

Hb: Hemoglobina; PLE: Protoporfirina Libre Eritrocitaria; FS: Ferritina sérica

**Anemia en mujeres en edad fértil, no embarazadas:**

Se pueden mencionar en este apartado datos provenientes de cinco diferentes estudios (Cuadro 7). Los primeros tres tienen un adecuado tamaño muestral pero su técnica de selección no sigue criterios epidemiológicos. El primero se realizó en la provincia de Salta en el noroeste del país, en

1979 (Rivero de Andrea y col, 1982). Los datos de la provincia de Corrientes en el NEA corresponden a población de nivel socioeconómico bajo y medio bajo de los suburbios de la ciudad y debe contemplarse que la prevalencia encontrada -34%- se asoció con una elevada tasa de infestación parasitaria ( 22% de la muestra padecía de uncinariasis).

Otro estudio -que como los anteriores no reviste representatividad poblacional- se refiere a la población de mujeres adolescentes en la Ciudad de Buenos Aires (Carmuega y col., 1995). Se puede observar en esta muestra un paulatino aumento de la prevalencia de anemia acorde con la progresión de las etapas puberales. Mientras que en el estadio I y II de Tanner la prevalencia de anemia en las mujeres era de 4% al final del brote puberal ascendía a 18%.

Las madres entrevistadas durante la Encuesta Nutricional del Gran Buenos Aires fueron evaluadas en aquellos casos en los que sus hijos eran mayores de 18 meses y no habían estado lactando en los últimos 12 meses (Calvo y Sosa, 1991). Los depósitos de hierro de estas mujeres fueron calculados de acuerdo con Cook y Finch (Cook y Finch, 1979); la mediana de los depósitos de hierro corporal fue de 180 mg, (percentil 10:390 mg - percentil 90 : 750 mg). Este estudio demostró que 49% de las mujeres tenían depósitos de hierro menores de 150 mg, 64% menos de 300 mg y 81% menos de 600 mg.

Los datos con representatividad poblacional disponibles en este grupo biológico corresponden al estudio de Tierra del Fuego (CESNI, 1995). La prevalencia de anemia, definida por hemoglobina fue de 11%. El 18% de las mujeres presentó ferritinas menores de 12  $\mu\text{g/l}$ , 21% protoporfirinas elevadas y 87% ingestas de hierro menores a las recomendaciones , confirmando que la etiología de la anemia en las mujeres en edad fértil es la deficiencia de hierro.

## CUADRO 7

### PREVALENCIA DE ANEMIA EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL (1) ESTUDIOS POBLACIONALES

Salta (1976) (n=136) <sup>a</sup>	40.7	
Corrientes (1978) (n=96) <sup>b</sup>	34.3	
Adolescentes Bs. As (1993) (n=386) <sup>c</sup>	12.1	
Tanner I & II	4	20
III	14	4
IV	15	7
V	18	0
Gran Buenos Aires (1986) (n=184) <sup>d</sup>	27.7	
VCM >80 fl	12.3	
PLE >80 $\mu\text{mol/mol}$ heme	42.3	
FS <12 $\mu\text{g/l}$	35.5	
Dos indicadores	21.6	
Tierra del Fuego (1994) (n=143) <sup>e</sup>	11	
FS <12 $\mu\text{g/l}$	18	
PLE >80 $\mu\text{mol/mol}$ heme	21	
Baja ingesta de hierro según RDA	87	
Baja ingesta de Vitamina C según RDA	63	

VCM : Volumen Corpuscular Medio, PLE: Protoporfirina Libre Eritrocitaria, FS: Ferritina Sérica

1 Definición de anemia según INACG, 1985; a) Pérez Somigliana y col., 1982. b) WHO, 1979.



c) Carmuega y col., 1995. d) Calvo y Sosa, 1991. e) CESNI, 1995.

### Anemia en mujeres embarazadas:

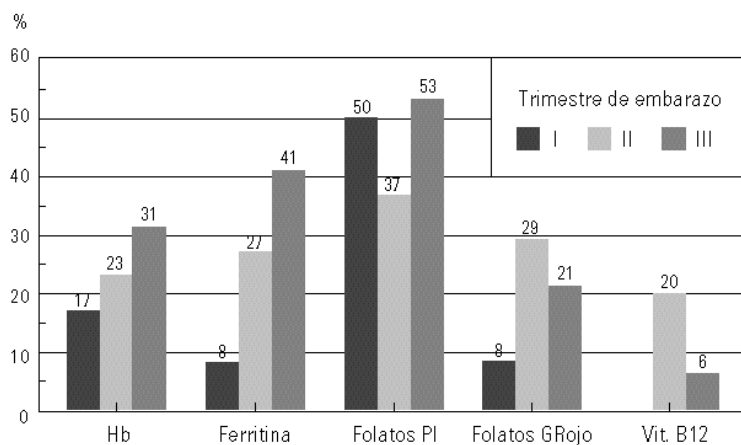
De los tres estudios disponibles sobre este grupo biológico, dos de ellos no se mencionarán porque no presentan información sobre el universo de estudio, ni trimestre de la gestación en que fuera obtenida la muestra.

El único estudio es el de Tierra del Fuego (CESNI, 1995). Puede observarse en la Figura 3 que la prevalencia de anemia aumenta acorde con la progresión del embarazo, lo cual es esperable. En el primer trimestre de gestación 17% de las mujeres se encontraban anémicas y 8% tenían sus depósitos de hierro exhaustos; en el segundo trimestre 23% y 27% de las mujeres respectivamente revestían estas condiciones y durante el tercer trimestre, 31% de las embarazadas estaban anémicas y 41% tenían ferritinas bajas.

### FIGURA 3

Anemia nutricional según trimestre de embarazo, % de mujeres con valores anormales. Tierra del Fuego, 1994.

La etiología de la anemia durante el embarazo es algo más difícil de establecer. En razón de la baja



ingesta de hierro observada no quedan dudas acerca del origen carencial de la misma. La mediana de la ingesta de hierro fue de 8.3 mg/día (intervalo intercuartílico 5.5-10.8 mg/día); la ingesta de hierro heme fue de 0.9 (intervalo intercuartílico 0.44-1.7 mg/día); la de hierro biodisponible de 0.49 (intervalo intercuartílico: 0.3-0.8 mg/día) y 88% de las mujeres presentaron ingestas de hierro menores a las recomendaciones. Sin embargo, aproximadamente la mitad de las mujeres presentó además folatos plasmáticos bajos y alrededor de la tercera parte de ellas una concentración de folatos en glóbulo rojo disminuida. En forma similar, 9% de las embarazadas presentó valores de retinol inferiores a 20 µg/dl, orientadores de que los depósitos de vitamina A de la población gestante pueden estar disminuidos. Estos son los primeros estudios poblacionales sobre la deficiencia de ácido fólico y vitamina A en mujeres embarazadas en nuestro país y deben ser confirmados con otras investigaciones; sin embargo sustentan el posible origen multicarencial de la anemia del embarazo.

### Qué puede concluirse de los estudios sobre deficiencia de hierro en Argentina

Aunque la disponibilidad aparente de hierro (por Hojas de Balance) y el consumo de carnes sean comparativamente altos en Argentina con respecto a otros países, los estudios poblacionales demuestran que la ingesta de hierro total, hierro heme y hierro biodisponible son bajas, especialmente en los grupos biológicos con mayores necesidades: lactantes, mujeres embarazadas y en edad fértil.

La prevalencia de anemia es alta: 1 de cada 3 a 1 de cada 2 lactantes de acuerdo con el estudio considerado, 1 de cada 2 mujeres gestantes y 1 de cada 5 mujeres en edad fértil. En todos los casos, el análisis de dos o más indicadores confirma que el origen de la anemia es la deficiencia de hierro. En las mujeres embarazadas es posible que a la carencia de hierro se agregue la de vitamina A y ácido fólico.

El uso más extensivo de la suplementación medicamentosa con hierro pudo haber sido uno de los factores relacionados con la disminución de la prevalencia de anemia en los niños más pequeños. Sin embargo, a pesar de su administración por parte de un sistema de salud eficiente, resulta insuficiente para erradicar la deficiencia.

### **Análisis de posibles intervenciones para mejorar la situación nutricional de hierro en los niños pequeños.**

Las intervenciones destinadas a mejorar la situación nutricional de hierro son distintas de acuerdo al grupo poblacional considerado. Los lactantes y niños menores de dos años constituyen un grupo de especial vulnerabilidad no solamente por la elevada prevalencia de anemia sino porque posiblemente la deficiencia de hierro es un factor asociado con menor desarrollo mental de los niños.

Las tres estrategias posibles contemplan la fortificación alimentaria, la erradicación de parasitosis hematófagas y la suplementación medicamentosa. Se ha visto que aún en condiciones sanitarias muy adecuadas, la prevalencia de anemia en Tierra del Fuego, a pesar de un aparente buen cumplimiento de las normas de suplementación, es elevada. Por otro lado, la parasitosis no pareciera ser un condicionante importante de la deficiencia de hierro, tal como se desprende del estudio de Misiones, en el cual a pesar de ser una provincia rural de clima tropical menos de 1 de cada 20 niños debajo de los dos años de edad se encontraba parasitado. Lejos de restar importancia a la desparasitación, que constituye una medida sanitaria de importancia per sé, debe comprenderse que en el contexto de la deficiencia de hierro de los lactantes juega un papel secundario.

La fortificación de alimentos con un compuesto de adecuada biodisponibilidad es la estrategia que universalmente ha demostrado mayor eficacia. En nuestro país, los datos hasta aquí presentados justifican su implementación a nivel nacional. Las ventajas de los programas de fortificación se fundamentan en su bajo costo y -cuando son programas obligatorios por ley- su universalidad. Las desventajas de estos programas radican en que los alimentos fortificados llegan tanto a la población objetivo -es decir a quienes se benefician con el nutriente- así como a individuos para quienes la fortificación es indiferente. Aunque la ecuación costo/beneficio de los programas de fortificación en general y con hierro en particular ha sido siempre muy positiva, los aspectos vinculados con los costos no pueden subestimarse: condiciones relacionadas con el precio del agente fortificante, su biodisponibilidad efectiva, estabilidad y vida media del alimento fortificado, aceptación por parte de la población y especialmente especificidad del alimento hacia el grupo objetivo son elementos a tener en cuenta.

Este último aspecto tiene gran trascendencia sobre el costo global de la fortificación. Cuando un alimento se destina a prevenir la anemia de 1 de cada 2 niños de 8 a 24 meses de edad, el costo de

la fortificación es solamente el doble (pues se administra a un niño que se beneficia y a otro que no). Mientras que si el alimento se destina a toda la población y solamente una pequeña fracción es consumida por el grupo objetivo el costo puede ascender a 10, 30 o más veces de acuerdo con la dilución del alimento en otros grupos poblacionales.

Un segundo aspecto a considerar se refiere a la variabilidad de consumo. El vehículo ideal de fortificación es un alimento que tenga un consumo relativamente estable en la población, con un margen de variabilidad relativamente escaso. La variabilidad en el consumo puede ser diaria (un día se consume y otro no), estacional o social (ciertos sectores tienen acceso al alimento y otros no). Además, debe ser aceptado por su valor intrínseco y no debe alterar sus propiedades organolépticas ni su vida media, como consecuencia del proceso de fortificación. En el contexto del patrón de alimentación de los niños de esta edad, tres son los alimentos potenciales vehículos de fortificación con hierro: leche de vaca, cereales infantiles y pan/galletitas (Cuadro 8).

## CUADRO 8

### VEHICULOS POTENCIALES PARA LA FORTIFICACION DE ALIMENTOS FUENTES DE HIERRO Y ENERGIA EN DIETAS DE NIÑOS ENTRE 8 Y 24 MESES SEGUN NIVEL SOCIOECONOMICO

Grupo de alimentos	Nivel socioeconómico							
	Bajo		Medio		Medio alto		Alto	
	GBA*	TDF**	GBA	TDF	GBA	TDF	GBA	TDF
Leche	10 (29)	10 (27)	9 (31)	5 (23)	8 (30)	6 (20)	8 (32)	9 (19)
Cereales	13 (8)	14 (6)	10 (9)	21 (6)	8 (8)	21 (7)	9 (8)	9 (6)
Pan	8 (12.5)	12 (14)	4.5 (6.5)	14 (17)	3 (3)	13 (19)	4 (3)	16 (22)

\* Calvo F.B: Informe final a IDRC, 1989, CESNI

\*\* Proyecto Tierra del Fuego. CESNI

Valores sin paréntesis: Hierro como porcentaje de la ingesta total de hierro.

Valores entre paréntesis: Energía proveniente del alimento como porcentaje de la ingesta diaria total de energía.

La leche de vaca es introducida tempranamente en la dieta de los lactantes a partir del 4<sup>o</sup> mes y contribuye en la tercera parte de la ingesta energética diaria. Al año de edad y a consecuencia de un hábito alimentario muy afirmado en nuestra sociedad, más del 95% de nuestros niños reciben en forma regular leche de vaca. El consumo y los volúmenes de leche de vaca son relativamente independientes de la educación de los padres o del nivel socioeconómico de la familia. Sin embargo la leche de vaca fluida -pasteurizada, ultrapasteurizada o UHT- es mayormente consumida por los niños provenientes de los niveles sociales más altos mientras que la leche en polvo -habitualmente entregada por el Programa Materno-infantil - es consumida por los niveles más bajos.

En conclusión, la leche de vaca -fluida y en polvo- es un vehículo de fortificación con muy alta direccionalidad al grupo poblacional vulnerable, de consumo regular, estable en los distintos

estratos sociales y con un hábito de consumo establecido.

Las dificultades para la fortificación de la leche de vaca, en especial de la leche pasteurizada o UHT son múltiples: unas de orden tecnológico y otras derivadas de la reactividad de los compuestos de hierro con los lípidos de la leche, lo cual se traduce en sabores y colores inaceptables para la población. La única solución hasta no hace mucho tiempo era el empleo de envases muy costosos, imposibilitando su empleo en gran escala en programas asistenciales (ver Hurrell, este Simposio).

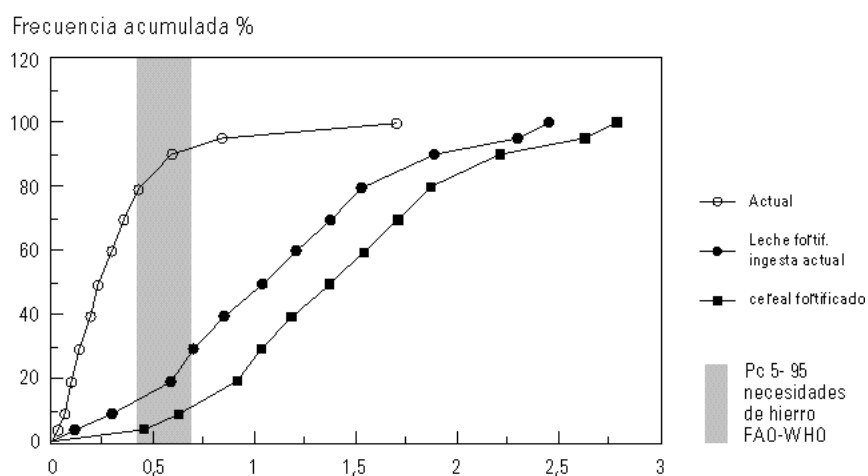
Afortunadamente existen nuevos compuestos que permitirían resolver muchos de los problemas mencionados. Uno de ellos es un microencapsulado de sulfato ferroso y ácido ascórbico - descrito en otra sección de este Simposio - que tuvimos ocasión de evaluar clínicamente en su absorción (Uicich y col, 1996). El estudio se hizo en voluntarios varones adultos con excelente estado de nutrición en hierro con el método clásico de la incorporación a la hemoglobina del hierro del compuesto en estudio, marcado con un isótopo ( $^{55}\text{Fe}$ ) comparado en el mismo individuo con la incorporación de ascorbato ferroso marcado con otro isótopo ( $^{59}\text{Fe}$ ) (Eakins y Brown, 1966).

La media geométrica de la absorción del sulfato ferroso encapsulado en estos voluntarios fue de 1.99% ( $1.10 \pm 3.60$ ) y la del compuesto de referencia, el ascorbato ferroso 8.65% ( $4.87 \pm 5.39$ ) valores que son los habituales en individuos con buena nutrición en hierro. La extrapolación de éstos valores a individuos con estado de nutrición en hierro marginal o leve deficiencia como lo son la mayoría de los niños argentinos (Cuadro 1) daría un porcentaje de absorción del hierro del compuesto de alrededor de 9 - 10% (Magmussen y col, 1981).

De acuerdo al estudio de absorción mencionado, considerando el patrón de ingesta de hierro de Tierra del Fuego -que no fue distinto del observado en el Gran Buenos Aires- si se reemplaza el consumo de leche de vaca por igual cantidad de leche fortificada (Figura 4) del 90% de los niños que no satisfacían su recomendación de ingesta de hierro se descendería a menos de 30%. Si se considerase el percentil 5 de las recomendaciones, menos del 10% de los niños quedarían sin cubrirlo.

**FIGURA 4**

Ingesta de hierro biodisponible. Programa de fortificación.  
Intervención en lactantes en base a la ingesta actual de leche.



Otra estrategia -complementaria de la anterior - podría ser la utilización de un cereal infantil precocido fortificado ad-hoc contemplando las carencias de micronutrientes que afectan a este grupo etáreo. La ventaja de los cereales infantiles es su direccionalidad hacia el grupo vulnerable, pues prácticamente no son consumidos más allá de los dos años, cuando la prevalencia de anemia disminuye por razones fisiológicas. Un cereal de estas características de muy bajo costo, a base de harina de maíz y de arroz está siendo evaluado por nuestro grupo en un estudio de intervención en la provincia de Tierra del Fuego. Una porción del mencionado cereal, preparado con leche fortificada con hierro, provee el 50% de las recomendaciones de hierro, 70% de las de vitamina C, 70% de las de zinc, 30% de las de vitamina D y 40% de las de vitamina A. Si se consumiera una ración diaria de este cereal el 95% de los niños menores de 2 años cubrirían sus recomendaciones de hierro y de los otros micronutrientes mencionados.

## **INTERVENCIONES POSIBLES EN OTROS GRUPOS DE RIESGO**

Embarazadas, mujeres en edad fértil y adolescentes constituyen el resto de los grupos en riesgo de padecer anemia por deficiencia de hierro.

Las alternativas posibles para prevenir y/o tratar la deficiencia en estos grupos son discutidas en los documentos de los Dres. Allen, Hurrell y Viteri en este Simposio, existiendo varias estrategias factibles, sobre todo cuando se logra concientizar a la comunidad y al sector salud de la importancia del problema. Dichas estrategias son la fortificación y suplementación con hierro.

Para considerar la fortificación alimentaria como una estrategia posible, en el caso de Argentina falta información más acabada - o al menos organizar y analizar la disponible - sobre hábitos de alimentación y consumo individual de determinados alimentos en estos grupos biológicos, para definir el vehículo de fortificación más adecuado.

Además, sería conveniente más información sobre prevalencia de anemia en las distintas regiones del país incluyendo nutrientes como folatos, vitamina C, vitamina A y vitamina B12 que se encuentran involucrados en el proceso hematopoyético.

En estos grupos de riesgo debería seguirse la misma secuencia de análisis que la descrita para los niños más pequeños: estudio de prevalencia, información alimentaria y propuestas y definición de un vehículo de fortificación.

En algunos grupos biológicos y en determinadas características comunitarias, la suplementación posiblemente sea la alternativa más adecuada.

## **REFERENCIAS**

Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9 - 24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990;52:534-8.

Calvo EB, Islam J, Gnazzo N. Encuesta nutricional en niños de 2 años en la provincia de Misiones. II Indicadores dietéticos y hematológicos. *Arch Arg Pediatr* 1987;85:260-9.

Calvo EB, Sosa EM: Iron status in non-pregnant women of child-bearing age. *Europ J Clin Nutr* 1991;45:215-220.

Carmuega E Bianculli C, Durán P, Berner E, Uicich R, Roviroso A, O'Donnell A, Machain C, Calvo EB, Medina V : Estudio de ciertos factores de riesgo de salud y de la situación nutricional de adolescentes urbanos. *Medicina Infantil (Buenos Aires)* 1995;2:71-79.

CESNI (Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil): Proyecto Tierra del Fuego. Diagnóstico Basal de Salud y Nutrición. Edición Fundación Jorge Macri, Buenos Aires, 1995.

Cook JD , Finch CA: Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2115-2119.

Dallman PR and Siimes MA: Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 1979;94:26-34.

Eakins JD, Brown DA. An improved method for the simultaneous determination of iron 55 and iron 59 in blood by liquid scintillation counting. *Int Appl Isot* 1966;17:391-7.

FAO-WHO: Requirements of vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B12. Report of a joint FAO-WHO Expert Consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome.1988

Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Edwards BE. Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr* 1981;98:540-5.

INACG (International Anemia Consultative Group): Measurements of iron status. A report of the International Consultative Anemia Group. ILSI-Nutrition Foundation. Washington DC. 1985.

Magnusson G, Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L, Rossander L. Iron absorption in relation to iron status. Model proposed to express results to food iron absorption measurements . *Scand. J. Hematology* 1981; 27: 201 - 8.

Ministerio de Salud y Bienestar Social de la Nación: Normas de Atención Primaria de la Salud. Nutrición. 1986.

Monsen E and Balintfy: calculating dietary iron bioavailability: refinement and computerization. *J.Am.Diet.Ass* 1982;80:307-15.

Perez Somigliana MC, Nordera JV, D'Andrea S; Evaluación del nivel de hemoglobina y hematocrito en la población de la ciudad de Salta. Libro de Resúmenes, VI Congreso Latinoamericano de Nutrición. Abstract # 36. Buenos Aires.1982.

Rivero de Andrea S, Hortelup P, Saravia Toledo R: Encuesta Nutricional de la Provincia de Salta. IV. Estudio bioquímico. Libro de Resúmenes. VI Congreso Latinoamericano de Nutrición. 1982;37.

Sociedad Argentina de Pediatría-Comité de Nutrición: Prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en la infancia. *Arch Arg Pediatr* 1983;81:354-8.

Uicich R, Pizarro F, Almeida C, Diaz M, Carmuega E, O ´Donnell A: Absorción de hierro de leche de vaca fortificada con sulfato ferroso encapsulado. *Medicina Infantil (Buenos Aires)* 1996;III; 9-13

WHO: The prevalence of nutritional anemia in women in developing countries. World health Organization Division of Family Health, Geneva (FHE/79.3). 1979.

# Deficiencia de hierro en Latinoamérica.

## Estrategias de Intervención

*Plan de acción de la OPS/OMS para el control de la deficiencia de hierro en la región.*

Wilma B. Freire

---

### I. INTRODUCCION

La deficiencia de hierro es uno de los desórdenes nutricionales más comunes en el mundo y se produce cuando la cantidad de hierro que se absorbe es insuficiente para cubrir las necesidades. Si esta situación se prolonga, conduce a la anemia por falta de hierro. Se estima que 130 millones de individuos sufren de anemia, cuya causa principal es la deficiencia de hierro. La anemia por falta de hierro es una causa importante de cuadros mórbidos y cuando es severa conduce a la muerte. Esta situación persiste, a pesar de que las intervenciones para su prevención y tratamiento están disponibles, son efectivas y de bajo costo (Pollitt, 1990; WHO, 1994).

La prevalencia de la deficiencia de hierro entre las mujeres embarazadas, infantes y pre-escolares es mayor al 50 por ciento y progresivamente menor pero igualmente importante en la población escolar, mujeres en edad fértil y adultos. La deficiencia de hierro reduce la capacidad de trabajo cuyo impacto negativo es posible medirlo en los efectos adversos en la productividad y en la capacidad de dar atención a los niños. En los países en desarrollo la anemia severa es una causa asociada en el 50 por ciento de las mayores causas de muertes maternas. La anemia materna afecta al crecimiento intrauterino retardado, contribuye al bajo peso al nacer y aumenta el riesgo de muerte perinatal. La deficiencia de hierro en la infancia y la niñez está asociada con la apatía, la inactividad y una pérdida significativa de las capacidades cognitivas (Pollitt, 1990).

Un grupo de alta prioridad son las mujeres durante el embarazo y lactancia. En áreas en donde la deficiencia de hierro es altamente prevalente, se recomienda una suplementación general. Sin embargo es importante tener en cuenta todos aquellos elementos que impiden que esta intervención sea eficiente, tales como una baja cobertura, insuficiente entrenamiento y motivación inadecuada del personal de salud, inapropiada e insuficiente información a la madre, un tamizaje y referencia inefectivos (condiciones éstas que son las mismas que caracterizan a un sistema de salud inadecuado). Otros grupos de alta prioridad constituyen los recién nacidos de bajo peso, para quienes es necesario disponer de un suplemento accesible y, los niños preescolares, para cuya capacitación es indispensable disponer de un eficiente y oportuno sistema de tamizaje y monitoreo y garantizarle un suplemento adecuado.

En general, los programas de suplementación son de una efectividad limitada, por lo que deben ir acompañados de otras intervenciones más sostenibles. Entre éstas, la fortificación es la intervención más recomendada en la mayoría de los casos.

Las intervenciones tendientes a mejorar la biodisponibilidad de hierro en la dieta modificando sus características son también muy importantes en el largo plazo, aunque difíciles de lograr ya que implica modificar el comportamiento alimentario inadecuado de la población. Hay tres vías por las cuales se puede mejorar la biodisponibilidad de hierro: incrementando la ingesta particularmente de hierro orgánico, incrementando la ingesta de estimuladores de la absorción de hierro y reduciendo los inhibidores.

Para el futuro inmediato, elevar la efectividad de los programas de suplementación en el embarazo y durante la lactancia, como un componente de la atención primaria de salud, parece ser la intervención más viable para reducir las altas prevalencias de anemia y deficiencia de hierro de los grupos más vulnerables. Pero esta intervención debe ir acompañada de programas de fortificación que en última instancia lleguen a toda la población como una actividad preventiva efectiva y sostenible, así como, de programas de educación, comunicación y diversificación de la dieta.

## **II. CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO**

Mucho antes de que se conozcan las causas, se reconoció la asociación de la palidez de la anemia con la debilidad y el cansancio. Ahora se sabe que la deficiencia leve y moderada de hierro, aún sin anemia, tiene consecuencias funcionales adversas. Los efectos negativos se pueden medir en su impacto en el desarrollo cognitivo, en el crecimiento de los infantes, preescolares y escolares y en el uso de las fuentes de energía en el músculo y por lo tanto en la capacidad de trabajo físico de adolescentes y adultos, así como, en el estado inmune y la morbilidad de infecciones en todos los grupos de edad. La anemia por deficiencia de hierro en la embarazada incrementa el riesgo perinatal para la madre y el recién nacido y aumenta la mortalidad infantil. La deficiencia de hierro limita la capacidad del organismo de mantener la temperatura adecuada, cuando se expone a temperaturas bajas. La deficiencia de hierro altera la producción hormonal y el metabolismo incluyendo los neurotransmisores y hormonas tiroideas asociadas con funciones neurológicas, musculares y reguladoras de temperatura (Lozoff B. et al., 1991; Seshadri S. y Gopaldas T., 1989; Soemantri AG., 1989; Pollitt E. et al, 1989; Basta S, et al., 1979; Walter T. et al., 1986; Chandra RK y Saraya AK, 1975; Gardner GW. et al., 1977; Beard JL and Borel M, 1988; Freire WB et al., 1990).

Mientras la deficiencia de hierro afecta el desarrollo cognitivo en todas las edades, los efectos de la anemia en la infancia y durante los primeros años de vida posiblemente son irreversibles aún con terapia. Diez por ciento de los infantes en países desarrollados y 30 al 80 por ciento en los países en desarrollo están anémicos cuando cumplen el año de vida. Estos niños tendrán un desarrollo sicomotor atrasado, y cuando asistan a la escuela su capacidad de lenguaje, coordinación y capacidad motriz habrán disminuido en forma significativa. (Pollitt E, 1990).

## **III. SITUACION DE LAS AMERICAS**

La información disponible sobre la deficiencia de hierro y anemia en la Región indica que ambas afectan una proporción muy significativa de las embarazadas como se desprende del Cuadro 1.

En las Américas, la prevalencia es más baja en comparación con las otras regiones en desarrollo, pero existen áreas en donde el problema es mucho mayor, como el caso del Caribe en donde se estima que las prevalencias de anemia están en orden del orden del 60 por ciento.

La Región no dispone de estudios nacionales de prevalencia, ni de todos los grupos de población, salvo muy pocas excepciones. Ecuador, por ejemplo, reportó una prevalencia nacional de anemia



## CUADRO 1

### MAGNITUD DEL PROBLEMA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y ANEMIA

del 70 por ciento en los niños de seis a 12 meses y del 45 por ciento en los niños de 12 a 24 meses

REGIONES	Nº DE DEFICIENTES DE HIERRO O ANEMICOS (millones)	PREVALENCIA DE ANEMIA EN EMBARAZADAS (%)
Africa	206	52
América	94	40
Europa	27	18
E-Mediterráneo	149	50
Asia Sur-Este	616	74
Pacífico Oeste	1058	40
Países desarrollados		18
Países en desarrollo		56
Total	2150	51

WHO, 1994 (a)

(Freire WB et al., 1988). Sin embargo los estudios de caso coinciden en reportar que los grupos de población más afectados son los recién nacidos de bajo peso, los preescolares y las embarazadas (Tufts D et al., 1985; Freire WB, 1989).

Sin embargo, esta información no es comparable, porque tampoco hay uniformidad en los puntos de corte utilizados para discriminar los casos positivos de negativos. Tampoco se dispone de información sobre los posibles factores causales. Es de esperarse que en áreas en donde la infestación parasitaria, malaria y otras infecciones es alta, la prevalencia de anemia también sea alta (Freire WB et al., 1990); sin embargo la información disponible tampoco permite hacer esta aseveración. De igual manera, no se dispone de mayor información en relación a las características de la dieta, que pueden estar contribuyendo o siendo causa de la anemia. Esta ausencia de conocimiento es un indicador de la necesidad de promover estudios que permitan conocer con mayor precisión la dimensión de los problemas, su distribución y los factores causales y contribuyentes. Sin embargo, ésta no debe ser la causa para que no se promuevan intervenciones que deben, en forma efectiva modificar las prevalencias de anemia en los grupos de población más afectados.

#### IV. METAS DE LA CUMBRE

En respuesta a la enorme evidencia de que el problema de la deficiencia de hierro es de gran magnitud y de que sus consecuencias tienen efectos negativos ilimitados en la población, más de 170 países se comprometieron en la Cumbre Mundial de la Infancia a reducir en un tercio la prevalencia de anemia en las embarazadas, al año 2000.

La OPS/OMS, como agencia especializada de las Naciones Unidas, adoptó como área prioritaria de acción, en el Plan Regional de Alimentación y Nutrición, el problema de la deficiencia de micronutrientes y entre ellos, el de la deficiencia de hierro y la anemia.

## **V. PLAN DE ACCION**

La OPS/OMS se ha propuesto, en los próximos tres años, realizar una serie de actividades a nivel regional, subregional y nacional, conducentes a contribuir a alcanzar la meta de la Cumbre de reducir substancialmente las altas prevalencias de deficiencia hierro y anemia. Al terminar este período se realizará una evaluación del Plan con el fin de conocer cuál ha sido el impacto de la cooperación técnica brindada por la Organización en esta área.

### **A. Areas de trabajo**

Este Plan contempla cinco áreas de trabajo:

1. Coordinación interagencial y movilización de recursos  
La OPS/OMS considera fundamental establecer mecanismos de coordinación con agencias multi- y bilaterales de cooperación, organismos no gubernamentales y donantes, tanto a nivel regional como de país con el fin de optimizar el impacto de las intervenciones y, el uso y movilización de recursos. Para este propósito es necesario promover reuniones y facilitar toda actividad que proponga una acción interagencial.
2. Generación y diseminación de información  
La OPS/OMS promueve la diseminación de información científica, y la producción de documentos técnicos de posición que tengan relevancia al tema de deficiencia de hierro y anemia, con el fin de que los países accedan a ellos.
3. Capacitación de recursos humanos  
La OPS/OMS organiza y promueve talleres y seminarios a nivel regional y subregional para la revisión de métodos de elaboración de propuestas de intervención, gerencia de proyectos, vigilancia y monitoreo, control de calidad y demás aspectos relacionados con una intervención.
4. Promoción de la investigación  
La OPS/OMS promueve y apoya investigaciones esencialmente operativas cuyos resultados puedan ser de inmediata utilización a nivel regional, subregional y nacional.
5. Cooperación técnica a los países  
La OPS/OMS brinda cooperación directa a los países en los diferentes componentes de una intervención, desde el diagnóstico hasta la evaluación del impacto de las mismas, así como el fortalecimiento institucional. Para ello cuenta con tres centros especializados, el INCAP (Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá), el CFNI (Caribbean Food and Nutrition Institute) y el CLAP (Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano), un asesor interpaís y el equipo de asesores regionales.

### **B. Actividades**

El Plan contempla actividades a nivel regional, subregional y nacional, todas ellas encaminadas a brindar apoyo técnico para combatir la deficiencia de hierro y anemia.

1. A nivel regional, se conformó un grupo de consulta en el que están representados varios organismos internacionales multi y bilaterales, ONG y donantes. Este grupo de consulta se reúne periódicamente con el fin de analizar las experiencias en ésta y otras regiones, intercambiar propuestas de trabajo colaborativo y revisar el avance de los acuerdos.

2. Se ha puesto en funcionamiento una red electrónica para intercambio y distribución de información. Al momento esta red está conformada por varias agencias internacionales de cooperación. El siguiente paso será la incorporación a la red, de los asesores o consultores de la Organización a nivel local, para luego ampliar a los técnicos de cada país.
3. A finales del presente año, se contará con una red de consultores que estarán en disposición de brindar cooperación técnica a cada país que lo solicite. De igual manera, se espera haber producido varias guías de trabajo a nivel local, en los diferentes componentes de programas de intervención.  
En este período se espera haber realizado la orientación y entrenamiento del personal de consultores que la Organización tiene en cada país.

### C. Areas de cooperación

La OPS/OMS considera que para combatir exitosamente la deficiencia de hierro y anemia, es deseable que los países desarrollen un conjunto de intervenciones paralelas cuyo impacto pueda ser a corto, a mediano y a largo plazo. Ello implica partir de un enfoque integral en que se contemplen un conjunto de intervenciones que se vienen recomendando: suplementación, fortificación y diversificación de la dieta, así como, actividades de mercadeo social, comunicación y educación. Adicional a estas cuatro líneas de intervención, se considera indispensable que se implemente un sistema de vigilancia y monitoreo que sirva a cada una de las intervenciones.

Con el fin de contar con los elementos necesarios para la formulación de una estrategia integrada del manejo de la deficiencia de hierro, la OPS cree necesario partir de un análisis de situación en el que se revisen los siguientes aspectos (Cuadro 1):

- **La situación epidemiológica** de la deficiencia de hierro y anemia. Se propone hacer un reconocimiento del problema en términos de su magnitud, severidad, distribución por sexo y por edad, distribución geográfica, presencia de otras deficiencias, infestación parasitaria y características de la dieta.

De hecho, la mayoría de los países no cuentan con esta información, por lo que se propone, primero, que se revise la información disponible, cualquiera que sea ésta. Si esa información no es suficiente para disponer de una línea de base que sustente el diseño de las intervenciones, entonces, el primer paso será diseñar una propuesta para recolectar dicha información. La OPS considera que para disponer de información de base no es necesario recurrir a investigaciones sofisticadas ni costosas, sino todo lo contrario, a estudios rápidos que permitan tener la mínima información necesaria para sustentar los programas que se pondrán en marcha.

En este documento no nos referimos ni a las técnicas de muestreo, ni a los indicadores, ni a los métodos para recolectar la información. Si el país decide solicitar cooperación técnica a la OPS, nosotros apoyaremos sea directamente, o a través de nuestra red de consultores para el diseño de un estudio para recolección de datos para disponer de una línea de base.

- **Análisis de la infraestructura de salud.** Para poner en ejecución la suplementación con hierro para las embarazadas y los niños pequeños, es necesario reconocer las características de la infraestructura de salud (capacidad de almacenamiento), acceso y cobertura, nivel de conocimiento y tareas del personal de salud, información fundamental para el diseño de las actividades de suplementación.
- **Capacidad técnica.** Es importante también conocer la capacidad técnica de los países en las

diferentes áreas que deben desarrollarse, por ejemplo, en el manejo y adaptación de la infraestructura industrial para la fortificación, en el diseño de sistemas de vigilancia y monitoreo, en el control de calidad, en el diseño de actividades de mercadeo social, y en el diseño de actividades de capacitación para el personal de salud.

La OPS puede canalizar cooperación técnica tanto para el diseño de toda una estrategia de manejo de los problemas de anemias y deficiencia de hierro, como para el diseño de cada uno de sus componentes que requiere un conocimiento técnico particular. La OPS no tiene en su planta técnica permanente, todo el personal especializado que se requeriría, pero puede movilizar recursos humanos que respondan a necesidades muy concretas.

- **Factibilidad económica.** Es fundamental también hacer un reconocimiento de la factibilidad económica de una propuesta de intervención, de los fondos del estado, privados, donaciones, préstamos con que se contaría para poder ejecutar los programas.
- **Compromiso político.** El compromiso político es fundamental que exista y se traduzca en asignación de fondos y recursos para que pueda conformarse un equipo de trabajo que se haga responsable del diseño e implementación de la propuesta. La OPS tiene entre sus tareas la de apoyar con actividades de abogacía a todos los niveles técnicos y políticos ya que considera que sin este elemento es muy poco probable que una propuesta pueda ser ejecutada, aunque haya sido muy bien concebida.

Una vez realizado el análisis de situación, el siguiente paso es proceder a la elaboración de la propuesta en la que debe desarrollarse cada una de las intervenciones: suplementación, fortificación, diversificación de la dieta, mercadeo social, comunicación y educación y, vigilancia nutricional. No es objeto de este documento entrar en el detalle de los componentes de cada intervención, pero sí llama la atención que la preparación de cada uno de ellos, requiere de destrezas y de técnicas muy particulares.

Por ejemplo, para la suplementación, se debe definir el tipo de suplemento que se empleará, los grupos de población objetivo, las metas a alcanzar (Cuadro 2). Si la cobertura de salud es alta, habrá también una alta probabilidad de llegar al recién nacido. Pero aún en esa circunstancia, el llegar a la población preescolar es más difícil por la baja accesibilidad, al igual que a la población de adolescentes. Se puede, si la cobertura es alta llegar a las embarazadas. Si por el contrario, las coberturas de salud son bajas, como ocurre en la mayoría de los países, entonces habrá que diseñar mecanismos innovativos para alcanzar al mayor número de mujeres.

Pero también, como parte de esta estrategia es necesario diseñar un sistema de detección precoz, monitoreo y evaluación. Será necesario elaborar manuales de operación para el personal de campo en los que se instruya en detalle como debe hacerse la captación, la evaluación y la determinación de riesgo, las actividades de educación, el registro e interpretación de la información, los instrumentos que deben utilizarse y la forma de emplearlos.

De igual manera, habrá que definir los mecanismos de operación para llegar con el suplemento a los beneficiarios, la adquisición y el almacenamiento de los suplementos, la forma de distribución, mecanismos de control.

Para la fortificación, una vez obtenida la línea basal, habrá que identificar los posibles productos de fortificación en función de su mayor consumo, accesibilidad y costo. Habrá que definir el o los fortificantes que se utilizarán, hacer un diagnóstico de la infraestructura industrial, de las adaptaciones que serán necesarias hacerse y del costo que implicará esos cambios. Habrá que

## CUADRO 2

---

### ELEMENTOS A CONSIDERAR EN EL DISEÑO DE UNA PROPUESTA INTEGRAL DE MANEJO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y ANEMIA

---

Título:

Duración:

Institución responsable:

#### ANÁLISIS DE SITUACION

- Situación clínica y epidemiológica de la deficiencia de hierro/anemia y existencia de programas
- Justificación
- Bases políticas
- Marco de referencia institucional
- Beneficios esperados

#### OBJETIVOS

- Generales
- Específicos/operacionales
- De impacto

#### ESTRATEGIAS

- Diversificación de la dieta y mercadeo social, comunicación, educación
- Fortificación
- Suplementación

#### PLAN DE ACCION

- Organización gerencial
- Recolección de datos para establecer prevalencia de deficiencia de hierro y anemia como línea de base
- Determinación del consumo de alimentos. Identificación de inhibidores y estimuladores de la absorción de hierro en la dieta. Identificación de alimentos de consumo masivo
- Análisis de viabilidad de suplementación
- Análisis de viabilidad de fortificación
- Definición de población objetivo

#### ACTIVIDADES DE APOYO

- Capacitación
- Abogacía
- Comunicación social
- Investigación operacional
- Preparación de manuales

#### GERENCIA

- Vinculación con otros programas
- Papel de las instituciones especializadas
- Programa de gerencia

Adaptado de WHO (b), 1994.

diseñar un sistema de control a nivel de planta procesadora y a nivel del consumidor, así como un sistema de vigilancia para medir el impacto de la intervención (Cuadro 3).

Para mercadeo social, comunicación y educación, será necesario definir la población objetivo y la temática a ser desarrollada. Será necesario diseñar un mecanismo de recolectar información que permita diseñar el material que se utilizará.

Estos son ejemplos, de la diversidad de áreas que deberán ser desarrolladas y que no pueden ser

responsabilidad ni de un especialista ni de una persona. Ello significa que será necesario conformar grupos técnicos de trabajo; que cuenten con la asesoría de especialistas para el desarrollo de los componentes, especialistas que pueden haber en los propios países o que habrá que trasladarlos de otros. Es allí en donde la OPS puede jugar un papel muy importante de apoyo, prestando cooperación técnica, tanto para la identificación de las necesidades técnicas, como el desarrollo de algunas de ellas y para la movilización de recursos.

### CUADRO 3

#### ELEMENTOS A CONSIDERAR EN EL DISEÑO DE UNA PROPUESTA DE SUPLEMENTACION CON HIERRO

- Definición del programa de acción para la suplementación.	- Definición de los mecanismos operativos del programa de suplementación.
- Estimación del número y proporción de embarazadas e infantes sujetos de la suplementación.	- Diseño de los instrumentos utilizados en la suplementación.
- Definición de mecanismos de captación precoz, seguimiento y vigilancia.	- Definición y aplicación de la prueba en terreno.
- Definición del suplemento, de la dosis y de la frecuencia de consumo.	- Capacitación de personal involucrado.
	- Elaboración de manuales y normas.
	- Monitoreo de proceso.
	- Evaluación de impacto.

### CUADRO 4

#### ELEMENTOS A CONSIDERARSE EN EL DISEÑO DE UNA PROPUESTA DE FORTIFICACION CON HIERRO

Razones para la fortificación	- Ventajas - Oportunidades - Limitaciones
Definición de población objetivo	- Grupos objetivo: embarazadas, menores de dos años, adolescentes.
Selección del vehículo	- Alimentos de consumo masivo y de bajo costo
Infraestructura	- Infraestructura industrial - Disponibilidad de tecnología - Legislación, vigilancia, control
Selección del fortificante	- Costo - Disponibilidad - Efectos de la preparación doméstica - aceptabilidad
Comunicación	- Abogacía - Mercadeo social - Regulación para la industria y para la distribución - Promoción de la industria
Monitoreo de proceso	- A nivel de planta - A nivel de consumo
Evaluación de impacto	- Morbilidad específica - Estadísticas vitales - Sostenibilidad

Adaptado de WHO (b), 1994.

## REFERENCIAS

- Basta S, Soekirman, Karyadi D, and Scrimshaw NS. Iron deficiency anaemia and the productivity of adult males in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:916-25.
- Beard JL, Borel M. Thermogenesis and iron deficiency anaemia. *Nutrition Today* 1988; 23:41-45.
- Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975; 86:899-902.
- Freire WB. Hemoglobin as a predictor of response to iron therapy and its use in screening and prevalence estimates. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1442-9.
- Freire WB, Dirren H, Barclay D. Iron deficiency anemia in Ecuador. In: Hercberg S, Galan P, Dupin H, eds. Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world. *Colloque INSERM*, Vol. 197, 1990:47-54.
- Freire WB, Dirren H, Barclay D. The influence of infection and inflammation on the estimation of the prevalence of iron deficiency anemia. In: Hercberg S, Galan P, Dupin H, eds. Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world. *Colloque INSERM*, Vol. 197, 1990:205-208.
- Freire WB, Dirren H, Mora JO, Arenales, P, Granda E, Breilh J, Capaña A, Paez R, Darque I, Molina E. Diagnóstico de la situación alimentaria, nutricional y de salud de la población ecuatoriana menor de cinco años. Quito, Ecuador: CONADE/MSP, 1988.
- Gardner GW, Edgerton VR, Senewiratne B, Bernard JR, Ohiro Y. Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anaemia. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:910-17.
- International Nutritional Anemia Consultative Group (INNACG). Guidelines for the Eradication of iron deficiency anemia. New York: The Nutrition Foundation, 1977.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long term developmental outcome of infants with iron deficiency. *New Engl J. Med* 1991; 325(10): 687-95.
- Pollitt E. Malnutrition and infection in the classroom. Paris: UNESCO, 1990.
- Pollitt E, Hathirat P, Kotchabhakdi NJ, Missell L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3):687-97.
- Seshadri S, Gopaldas T. Impact of iron supplementation on cognitive functions in preschool and school-age children: the Indian experience. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3):675-86.
- Soemantri AG. Preliminary findings on iron supplementation and learning achievement of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3):698-702.
- Tufts D, Haas JD, Beard JL, Spielvogel H. Distribution of hemoglobin and functional consequences of anemia in adults males at high altitude. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:1-11.
- Walter T, Arrendon S, Stekel AM. Effect of iron therapy on phagocytosis and bacterial activity in neutrophils of iron deficient infants. *Am J Clin Nutr* 1986;44:887-82.
- World Health Organization. (a) Report of WHO/UNICEF/Joint Committee on Health Policy. Thirtieth Session. Strategic approach to operationalizing selected end-decade goals: Reduction of iron deficiency anaemia. *JCHP30/95/4.5*, 1994.
- World Health Organization. (b) Report of WHO/UNICEF/UNU Consultation on: Indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes. Draft IDA-REP.01, 1994.
- Yip R, Gove S, Farah BH, Mursal HM. Rapid assessment of hematological status of refugees in Somalia: the potential value of hemoglobin distribution curves in assessing iron nutrition status. In: Hercberg S, Galan P, Dupin H, eds. Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the world. *Colloque INSERM*, Vol. 197, 193-196, 1990.