

1. SUBJECT CLASSIFICATION	A. PRIMARY Food production and nutrition	AS20-0000-0000
	B. SECONDARY Pysiology of nutrition	

2. TITLE AND SUBTITLE
 Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro

3. AUTHOR(S)
 (101) World Health Organization; Int. Atomic Energy Agency; AID/TA/N

4. DOCUMENT DATE 1975	5. NUMBER OF PAGES 77p.	6. ARC NUMBER ARC
--------------------------	----------------------------	----------------------

7. REFERENCE ORGANIZATION NAME AND ADDRESS

 AID/TA/N

8. SUPPLEMENTARY NOTES (*Sponsoring Organization, Publishers, Availability*)

 (in OMS. Ser.de informes tecnicos, no. 580)

9. ABSTRACT

 (In English, French, and Spanish. English, 71p.: PN-AAD-533; French, 77p.: PN-AAD-745)

10. CONTROL NUMBER PN-AAD-786	11. PRICE OF DOCUMENT
12. DESCRIPTORS Anemias Iron Meetings Nutritional deficiencies	13. PROJECT NUMBER
	14. CONTRACT NUMBER AID/TA/N
	15. TYPE OF DOCUMENT

La Organización Mundial de la Salud (OMS), creada en 1948, es un organismo especializado, vinculado con la Organización de las Naciones Unidas. Por conducto de la OMS los especialistas en cuestiones sanitarias y los médicos de más de 150 países intercambian sus conocimientos y experiencias y aúnan sus esfuerzos con objeto de alcanzar el máximo grado posible de salud para todas las naciones. La OMS no se ocupa de los problemas que las naciones u otras entidades políticas pueden resolver por sus propios medios, sino de aquellos que exigen la cooperación de varios países o de todos ellos: por ejemplo, la erradicación o la lucha contra el paludismo, la esquistosomiasis, la viruela y otras enfermedades transmisibles, así como algunos trastornos cardiovasculares y el cáncer. El mejoramiento de la salud en todo el mundo requiere también la colaboración internacional en otras muchas actividades como, por ejemplo, el establecimiento de patrones internacionales para las sustancias biológicas y de normas para los plaguicidas y el material de rociamiento, la compilación de una farmacopea internacional, la elaboración y la administración de reglamentos sanitarios internacionales, la revisión de las listas internacionales de enfermedades, traumatismos y causas de defunción, el acopio y la difusión de informaciones epidemiológicas, la propuesta de denominaciones comunes para medicamentos y el fomento del intercambio de conocimientos científicos. En muchos lugares del mundo es indispensable mejorar la higiene materno-infantil, la nutrición, la salud mental, la odontología sanitaria, la higiene social y del trabajo, los servicios de enfermería, la higiene del medio, la administración sanitaria, la enseñanza y formación profesional y la educación sanitaria de la población. La OMS reserva por ello una parte considerable de sus recursos al asesoramiento y la asistencia en esas esferas y para difundir — con frecuencia por medio de sus publicaciones — la información más reciente sobre estas materias. Desde el año 1958 un vasto programa internacional de investigaciones en colaboración y de coordinación de las investigaciones ha permitido ampliar considerablemente los conocimientos en diversos sectores de la medicina y de la salud pública. Las diversas facetas de este programa — que está en desarrollo constante — se reflejan en las publicaciones de la OMS.

• • •

Los comités de expertos y otros grupos internacionales de especialistas se reúnen para dar asesoramiento acerca de cuestiones científicas y técnicas. Sus miembros, que no perciben remuneración alguna, prestan servicio a título personal y no como representantes de gobiernos o de otros organismos. Para su designación se tiene ante todo en cuenta la competencia y la experiencia técnica, procurando al mismo tiempo observar una distribución geográfica adecuada.

Los informes de esos grupos y comités se publican en la *Serie de Informes Técnicos*. Esos informes no expresan necesariamente el criterio de la Organización, pero se tienen en cuenta para la preparación de los programas.

Suscripción anual: Fr. s. 100,- .

Los especialistas en salud pública y las instituciones sanitarias que deseen tener noticia de la publicación de nuevos números de la *Serie de Informes Técnicos* la encontrarán en las reseñas que aparecen en la *Crónica de la OMS*. Esta publicación se edita mensualmente en español, francés, inglés y ruso.

Suscripción anual: Fr. s. 45,- .

Este Informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS
Nº 580

LUCHA CONTRA LA ANEMIA
NUTRICIONAL, ESPECIALMENTE
CONTRA LA CARENCIA DE HIERRO

Informe de una Reunión Mixta ADI/OIEA/OMS

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
GINEBRA
1975

ISBN 92 4 320580 3

© Organización Mundial de la Salud 1975

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

Printed in Mexico

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Efectos nocivos de la anemia y de las carencias nutricionales de hierro y folato	6
2.1 Embarazo	6
2.2 Relación entre la anemia y la capacidad de trabajo	6
2.3 Resistencia a las infecciones	8
3. Progresos científicos recientes en los aspectos nutricionales del hierro y del folato	10
3.1 El balance de hierro y su evaluación	10
3.2 Técnicas para medir la absorción del hierro en dietas completas	14
3.3 El balance de folato y su evaluación	16
3.4 Contenido de folato de la dieta y su absorción	17
3.5 Prevalencia de la anemia por carencia de folato	18
4. Suplementación	18
4.1 Suplementos terapéuticos	18
4.2 Suplementos profilácticos	25
5. Enriquecimiento	25
5.1 Hierro	25
5.1.1 Formas de hierro para enriquecimiento	25
5.1.2 Vehículos para el enriquecimiento con hierro	27
5.1.3 Agentes que favorecen la absorción	28
5.1.4 Predicción de la eficacia del enriquecimiento	29
5.2 Folato	30
6. Planes de acción para combatir la anemia nutricional	31
6.1 Definición del problema	31
6.1.1 Determinación del estado de la población	31
6.1.2 Establecimiento de los objetivos	34
6.2 Zonas con una elevada prevalencia de anemia	35
6.2.1 Ensayo piloto de suplementación terapéutica	35
6.2.2 Ensayos de suplementación terapéutica sobre el terreno	40
6.2.3 Programa nacional de suplementación terapéutica	42
6.3 Zonas donde la prevalencia de anemia es moderada	42
6.3.1 Ensayo piloto de suplementación profiláctica	43
6.3.2 ¿Enriquecimiento o suplementación?	43
6.3.3 Elección del aditivo y del vehículo para el enriquecimiento: ensayo de enriquecimiento simulado	44
6.3.4 Ensayo de enriquecimiento	45
6.3.5 Programa nacional de enriquecimiento	45
6.3.6 Ensayo de suplementación profiláctica sobre el terreno	45
6.3.7 Programa nacional de suplementación profiláctica	45
7. Recomendaciones	46
7.1 Metodología	46
7.2 Efectos nocivos de la anemia nutricional y de las deficiencias nutricionales	47
7.3 Disponibilidad de hierro de las diferentes dietas	47
7.4 Prevalencia de la anemia nutricional y de la deficiencia de nutrientes hematopoyéticos	48
7.5 Administración de suplementos	48

	Página
7.6 Enriquecimiento con hierro	49
7.7 Enriquecimiento con folato	50
7.8 Enseñanza y formación profesional	50
7.9 Cooperación internacional	51
Anexo 1. Lista de participantes	52
Anexo 2. La absorción de hierro procedente de comidas completas de diferentes tipos determinada por medio de estudios con hierro radiactivo	54
Anexo 3. Compuestos de hierro para enriquecer alimentos	57
Bibliografía	63

LUCHA CONTRA LA ANEMIA NUTRICIONAL, ESPECIALMENTE CONTRA LA CARENCIA DE HIERRO

Informe de una Reunión Mixta ADI/OIEA/OMS

Del 28 de octubre al 1 de noviembre de 1974 se celebró en Ginebra una reunión de expertos en anemias nutricionales, patrocinada conjuntamente por el Organismo Internacional de Energía Atómica, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y la Organización Mundial de la Salud.

Inauguró la reunión el Dr. W. H. Chang, Subdirector General, en nombre del Director General.

1. INTRODUCCION

Desde 1958 se interesa la OMS por los problemas que plantean las anemias nutricionales (1, 2) y viene patrocinando investigaciones en varios países. Esos estudios y otros recientes han revelado una prevalencia muy alta de anemias nutricionales y de carencia de nutrientes hematopoyéticos en personas de todos los grupos de edad, pero especialmente entre las embarazadas y los niños pequeños. Aunque la anemia nutricional es un problema de magnitud mundial, su prevalencia es máxima en los países en desarrollo (3, 19). Esos estudios han aportado además valiosa información sobre la etiología de la anemia. Está ya claro que la carencia de hierro es, con mucho, el trastorno nutricional más corriente, y la causa más común de anemia. La segunda causa de anemia nutricional es, por su frecuencia, la carencia de folato (20, 22).^a Otras carencias nutricionales que desempeñan un papel menos importante en la patogenia de la anemia son la carencia de vitamina B₁₂ (23, 24) y quizá la carencia de proteínas (25, 26).

Al mismo tiempo que se han acumulado datos sobre prevalencia, han aumentado los conocimientos sobre los efectos nocivos de la anemia, así como sobre otros trastornos metabólicos producidos por esas carencias nutricionales, y han mejorado las técnicas de laboratorio para la investigación, el diagnóstico y la cuantificación de los estados carenciales.

Por desgracia, estos progresos científicos han influido poco hasta ahora

^a En el presente informe, los términos folato y ácido fólico se emplean como casi sinónimos.

en la lucha contra las anemias nutricionales, que siguen siendo un importante problema de salud pública en muchas regiones del mundo.

En vista de estas consideraciones, la reunión examinó, en primer término, parte de la información disponible sobre los efectos de la anemia y sobre los últimos progresos tecnológicos en los aspectos nutricionales del hierro y del folato. Después se examinaron los medios y procedimientos de combatir la anemia nutricional mediante suplementos alimentarios y el enriquecimiento de los alimentos.

2. EFECTOS NOCIVOS DE LA ANEMIA Y DE LAS CARENCIAS NUTRICIONALES DE HIERRO Y FOLATO

2.1 Embarazo

La anemia grave en las embarazadas aumenta la morbilidad y mortalidad maternas y entraña un mayor riesgo para el feto (27, 28). Los efectos nocivos de formas menos intensas de anemia no están bien definidos, aunque en algunos estudios se sugiere la existencia de una relación entre la concentración de hemoglobina materna y el peso del feto al nacer (16). Es discutible que haya relación entre la carencia de folato y el posible aumento de anomalías fetales (29).

2.2 Relación entre la anemia y la capacidad de trabajo

La capacidad física de trabajo puede definirse como la aptitud del individuo para dedicarse a actividades que entrañen esfuerzo muscular. Esas actividades van desde el ejercicio muy intenso y de corta duración hasta el ejercicio suave de larga duración, e intervienen en ellas diversos mecanismos de adaptación fisiológica. El rendimiento individual en el ejercicio intenso agudo que conduzca casi a la extenuación (esfuerzo máximo) depende en su mayor parte de la reserva cardiorrespiratoria, del aporte de oxígeno y de la adaptación del metabolismo (como ocurre en el adiestramiento físico). La corpulencia y la composición corporal (masa muscular) del sujeto rigen a su vez el consumo máximo de oxígeno, el rendimiento cardíaco, la hemoglobina total circulante, y la tasa de ventilación máxima. Todas estas variables han de tenerse en cuenta al determinar la carga laboral máxima que un individuo es capaz de soportar sin extenuarse (30). Por otra parte, el ejercicio suave de larga duración requiere una aportación energética continua a los músculos y una reserva suficiente de energía.

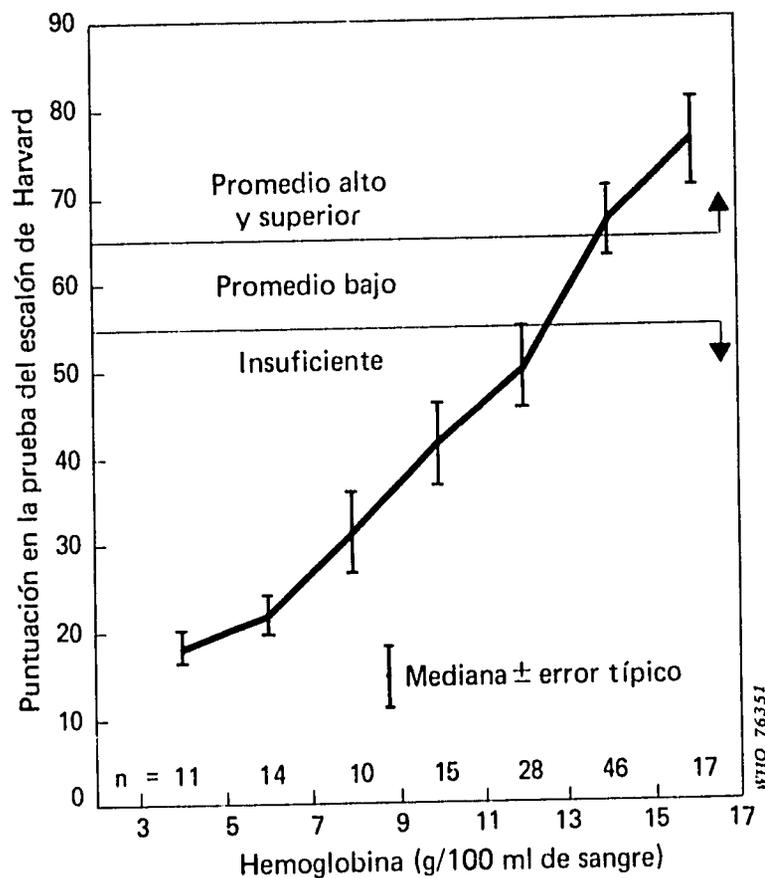
La disminución de las concentraciones de hemoglobina reduce la capacidad de la sangre como portadora de oxígeno, lo que, a su vez, puede reducir la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos durante el ejercicio. Cuanto más intensa sea la anemia, mayor será la reducción del rendimiento

laboral submáximo. Cuando la demanda de oxígeno de los tejidos no puede ser atendida, sobreviene la incapacidad física. La concentración crítica de hemoglobina (es decir, el nivel que impone un límite a la actividad física y al rendimiento laboral) varía según la intensidad del esfuerzo físico exigido y la presencia o ausencia de otros factores restrictivos. Es posible que la influencia limitadora de la concentración de hemoglobina sobre la capacidad laboral submáxima no pueda demostrarse claramente sino en ausencia de otros factores limitativos.

Desde hace años hay pruebas de que la anemia grave va en detrimento de la capacidad laboral submáxima (31-38). No es fácil medir el grado en que la capacidad laboral se ve mermada por la anemia leve o moderada. De los estudios realizados en Birmania no se desprende que exista diferencia alguna en la capacidad física para el trabajo de sujetos con un déficit de hemoglobina de hasta 2,6 g/100 ml de sangre (Yin Thu, Mya Tu y Aung Than Batu, observaciones inéditas, 1974). En cambio, otros estudios recientes, tanto en animales de experimentación (39, 49) como en el hombre (41-44), demuestran que incluso pequeñas disminuciones de la hemoglobina pueden reducir el rendimiento cuando el ejercicio es máximo. Viteri y Torum (30, 45, 46) notificaron que entre los segadores de caña de azúcar hay relación directa entre el volumen globular total o la concentración de hemoglobina y la puntuación obtenida en la prueba del escalón de Harvard (47), que mide la reserva cardiorrespiratoria con ejercicio submáximo (fig. 1). Cuando esos trabajadores agrícolas recibieron un suplemento de hierro de 100 mg/día durante seis meses, tanto su concentración hemoglobínica como su puntuación aumentaron paralelamente, mientras que un grupo testigo al que se administraron tabletas de placebo no mostró cambio alguno ni en la hemoglobina ni en el rendimiento físico. Los efectos benéficos del tratamiento con hierro se manifestaron un mes después de iniciarse la terapia, llegando al máximo a los dos meses, y permaneciendo estables en lo sucesivo. En ese estudio, las diferencias de concentración hemoglobínica de sólo 1,5 g/100 ml de sangre fueron acompañadas de importantes diferencias del rendimiento físico.

La anemia reduce la capacidad para las tareas que exijan energía, porque limita el transporte de oxígeno a los tejidos. Con los datos disponibles, y teniendo en cuenta las consideraciones teóricas acerca de la aportación máxima de oxígeno a los tejidos, se puede calcular la carga laboral máxima que pueden soportar personas con diversas concentraciones de hemoglobina y esfuerzos cardíacos máximos (Cuadro 1). La relación entre esos datos de resistencia laboral y las condiciones efectivas de trabajo, así como el rendimiento de las personas dedicadas a tareas físicas duras, se puede predecir basándose en el costo energético de diversas faenas agrícolas (46, 48). Sin embargo, el esfuerzo físico necesario en la mayoría de las ocupaciones no suele acercarse al submáximo, y no se sabe si los grados de anemia menos intensos afectan a ese rendimiento laboral submáximo. Hay

FIG. 1. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE HARVARD, APLICADA EN GUATEMALA A OBREROS AGRICOLAS QUE PRESENTAN DIFERENTES TASAS DE HEMOGLOBINA.



Con autorización de VITERI, F. E. & TORUN, B. Anaemia and physical work capacity, *Clin. Haematol.*, 3: 609-626 (1974)

que examinar con urgencia esta cuestión, organizando debidamente los estudios necesarios.

2.3 Resistencia a las infecciones

Hay cada vez más pruebas de que la anemia y la carencia de hierro (ferropenia) pueden influir en la resistencia de una persona frente a las infecciones.

CUADRO 1. PREVISION DE LA CARGA MAXIMA DE TRABAJO QUE PUEDEN SOPORTAR PERSONAS CON DIVERSAS CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA Y CON 3 DIFERENTES VOLUMENES-MINUTO CARDIACOS MAXIMOS (30)

Concentración de hemoglobina (g/100 ml de sangre)	Carga de trabajo máxima prevista ^a con volumen-minuto cardíaco máximo de:		
	15 litros/ minuto	20 litros/ minuto	25 litros/ minuto
4	3,2 (13,4)	4,2 (17,6)	5,3 (22,2)
6	4,8 (20,1)	6,4 (26,8)	8,0 (33,5)
8	6,4 (26,8)	8,5 (35,6)	10,6 (44,4)
10	8,0 (33,5)	10,6 (44,4)	13,2 (55,2)
12	9,6 (40,2)	12,7 (53,1)	15,9 (66,5)
14	11,1 (46,4)	14,8 (61,9)	18,5 (77,4)
16	12,7 (53,1)	17,0 (71,1)	21,2 (88,7)

^a La carga de trabajo se expresa aquí en kilocalorías y kilojulios por minuto, estos últimos entre paréntesis. Los factores de conversión son: 1 kcal = 4,184 kJ; 1 J = 0,239 cal.

La defensa corporal contra los microorganismos depende en gran parte de la actividad fagocítica de los leucocitos, que ingieren y destruyen a las bacterias invasoras, y depende también de un complicado proceso que conduce a la inmunidad celular y humoral. Por ejemplo, los granulocitos matan a las bacterias mediante la actividad de la mieloperoxidasa de su enzima citoplásmica combinada con un sistema de generación de peróxido de hidrógeno (49). Esa enzima se reduce moderadamente en la anemia ferropénica y vuelve a lo normal después del tratamiento con hierro (50-52). Es posible que esa disminución de la mieloperoxidasa influya en la resistencia del huésped, como sugieren estudios practicados con ratas lactantes carentes de hierro y expuestas a la acción de *Salmonella typhimurium* (53).

La carencia de hierro puede también entorpecer la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, después de administrar toxina tetánica (54) a ratas lactantes carentes de hierro se observó una considerable alteración de la respuesta de anticuerpos humorales. En otro estudio se observó que los enfermos que padecían ferropenia tenían disminuida la transformación de los linfocitos y la producción del factor inhibitorio de migración (55). Hay también pruebas en el hombre de que la ferropenia disminuye la capacidad del epitelio cutáneo y de la mucosa para oponerse a la colonización por organismos como *Candida* (56).

Los estudios epidemiológicos en que se intenta relacionar las tasas de

infección con la prevalencia de la anemia son difíciles de interpretar, pero hay algunas pruebas de que la anemia ferropénica puede hacer que los niños sean más propensos a las infecciones del aparato respiratorio (57, 58). Por otra parte, en un reciente estudio del Africa Oriental se notificó un aumento de ataques palúdicos al administrar hierro a los enfermos de anemia ferropénica (50). Sin embargo, esto pudo obedecer al aumento de reticulocitos consiguiente al tratamiento con hierro, más que a un efecto potenciador directo del hierro administrado sobre el desarrollo de los parásitos.

3. PROGRESOS CIENTIFICOS RECIENTES EN LOS ASPECTOS NUTRICIONALES DEL HIERRO Y DEL FOLATO

Aumentan constantemente los conocimientos sobre la influencia del hierro y del folato en la nutrición. La reunión examinó los progresos científicos registrados recientemente en los siguientes sectores, que tienen posible aplicación directa a la evaluación de la anemia nutricional y a la lucha contra ella:

- balance de hierro y su evaluación
- técnicas para medir la absorción de hierro en la dieta completa
- balance de folato y su evaluación
- contenido de folato de la dieta, y absorción dietética del folato
- prevalencia de la anemia por carencia de folato

3.1 El balance de hierro y su evaluación

En el hombre, el balance de hierro depende de tres factores: las necesidades de hierro para la producción de hemoglobina, las pérdidas de hierro por procesos fisiológicos y patológicos, y la cantidad de hierro ingerida y absorbida por el intestino. Las necesidades de hierro son máximas cuando hay rápida expansión de los tejidos y de la masa de los hematíes como ocurre en la primera infancia, la niñez y el embarazo. El hierro se pierde sobre todo por el útero (en las mujeres en edad de procrear) y por el tracto gastrointestinal. Las pérdidas de hierro menstruales han sido medidas en mujeres de varios países, entre ellos Birmania (60), Canadá (61), India (62) y Suecia (63) y, al parecer, los resultados han sido semejantes: en 10% de los casos la pérdida fue de más de 1.4 mg/día. Las pérdidas de hierro son menores en las mujeres que toman contraceptivos orales, y mayores en las que utilizan dispositivos intrauterinos contraceptivos. Las pérdidas fisiológicas por todas las demás rutas son del orden de 14 μ g/día/kg de peso corporal (64). Los estudios realizados por balance químico habían sugerido previamente que en los climas cálidos podían perderse cantidades mayores de hierro a causa del sudor (65, 66), pero

estudios a largo plazo más recientes con hierro irradiado⁵⁵ demuestran que las pérdidas de ese nutriente no aumentan en los sujetos que trabajan en climas calidohúmedos (67). Sobre esta base no cabe explicar la alta prevalencia de la ferropenia en muchos países tropicales.

En la menorragia y en las enfermedades del tracto gastrointestinal pueden presentarse pérdidas patológicas de hierro. La causa principal de las pérdidas patológicas de ese nutriente es la infestación por lombrices (68), que afecta a gran parte de la población mundial. La pérdida de sangre por infestación de *Necator americanus* viene a ser de 0,03 ml/día por lombriz es decir, alrededor de 2,0 ml con una carga de 1000 huevos/g de heces. Una vez tenida en cuenta la reabsorción parcial del hierro de las heces, la pérdida diaria se puede calcular en 0,8 mg de hierro. Con el parásito *Ancylostoma duodenale*, la pérdida diaria de sangre viene a ser de 0,2 ml por lombriz o, con una carga de 1000 huevos/g de heces, alrededor de 4,5 ml, lo que representa una pérdida de hierro de 1,8 mg (2).

La cantidad de hierro absorbida depende de la cantidad de ese nutriente ingerida y de su absorbibilidad. De esto se trata detalladamente en la sección 3.2. Dolencias intestinales como la enfermedad celíaca, el esprúe tropical, y la tan extendida enteropatía tropical (69) pueden también disminuir la absorción de hierro.

Los periodos en que es más probable la carencia de hierro son precisamente aquellos en que las necesidades de ese nutriente son máximas, es decir, durante la primera infancia, la niñez, la edad de procrear en las mujeres y el embarazo. En los países en desarrollo, aparte del aumento de necesidades, las causas más corrientes de ferropenia son la pobreza de hierro en la dieta y el aumento de pérdidas de ese elemento por infestación parasitaria, sobre todo por lombrices. En los países desarrollados, la ferropenia es menos común, pero cuando se presenta puede obedecer a insuficiente ingestión de hierro en la dieta, unida a una menor ingesta energética, o a la presencia de algún estado patológico que dificulte la absorción del hierro o produzca un aumento de pérdidas de ese nutriente.

La mejor manera de entender los actuales procedimientos de laboratorio para evaluar la situación de las reservas orgánicas de hierro es relacionarlos con las tres fases de carencia de ese nutriente.

La primera fase de la ferropenia se caracteriza por la disminución de reservas de hierro sin que se observe ninguna otra anomalía. En estudios experimentales, el volumen de las reservas de hierro puede medirse en sujetos voluntarios realizando flebotomías hasta que haya pruebas de eritropoyesis ferropénica (70). Entonces se calcula la magnitud de las reservas de hierro movilizables basándose en la cantidad de hemoglobina obtenida. Recientemente se han examinado los resultados que, por este procedimiento, han conseguido varios investigadores (71). Otro método, más cómodo, pero menos cuantitativo, de evaluar las reservas de hierro es el examen histológico de las cantidades de hierro tangible presentes en las

células reticuloendoteliales de la médula ósea (72). Este método se aplica mucho en estudios clínicos. Un tercer procedimiento consiste en medir la absorción de hierro. A medida que disminuyen las reservas hay aumento simultáneo de la absorción de hierro del intestino (73). Sin embargo, el medir la absorción de hierro no es un sistema práctico para evaluar el estado de las reservas de ese nutriente en grandes grupos de individuos.

La segunda fase de la ferropenia empieza después de agotarse las reservas de hierro. Toda nueva pérdida trae como consecuencia una restricción de la síntesis de la hemoglobina; el porcentaje de saturación de la transferrina desciende desde su valor normal (alrededor del 30%) hasta menos del 15% (74); y la concentración de protoporfirina eritrocítica sube a más de 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (75).

La tercer: etapa, la de carencia franca de hierro, se alcanza cuando la defectuosa síntesis hemoglobínica hace disminuir perceptiblemente la concentración de la hemoglobina circulante. Al principio, los hematíes son normocíticos y normocromos, pero acaban por presentar los clásicos rasgos morfológicos inherentes a la anemia ferropénica.

Aunque suele ser la anemia lo que revela al médico la carencia de hierro en un sujeto, la utilización de las concentraciones de hemoglobina o el hematócrito como índices de la ferropenia en las encuestas de población tiene sus limitaciones. Cuando la prevalencia de la anemia es elevada, puede bastar la medición de la hemoglobina. En cambio, cuando la ferropenia es menos grave, habrá una mayor coincidencia entre las curvas de distribución correspondientes a sujetos normales y sujetos ferropénicos, con lo que se introduce un riesgo importante de error en la identificación de quienes padecen esa carencia. Dicho de otro modo: el valor de la hemoglobina como indicador de la ferropenia es menor a medida que disminuye la gravedad de la carencia en la población. Por consiguiente, en estos diez últimos años se insiste en idear métodos más exactos para identificar la carencia de hierro (2, 76). El examen histológico de la médula ósea o de muestras de hígado y los estudios de absorción del hierro son buenos índices de la magnitud de las reservas de hierro en el organismo, pero no pueden aplicarse en gran escala; por otra parte, la medición del porcentaje de saturación de la transferrina, que refleja la suficiencia de la aportación de hierro a la médula, es una medición inestable y un índice menos concreto. Por ello, lo que hoy se necesita es algún medio práctico de evaluar la magnitud de las reservas de hierro del organismo y que pueda aplicarse a encuestas de población. Recientemente se han ideado métodos inmunoradiométricos para medir la ferritina sérica (77, 78), y varios estudios indican que tales estimaciones pueden aportar un buen índice de la magnitud de las reservas de hierro. Como ese descubrimiento promete consecuencias de gran alcance, se examinan a continuación con algún detalle las pruebas referentes a su importancia.

En el Reino Unido, el valor medio normal de la ferritina sérica en los

varones fue de 69,2 $\mu\text{g/litro}$ (desviación típica 5,2), y para las mujeres fue de 34,8 $\mu\text{g/litro}$ (desviación típica 5,1) (79). En una encuesta de población efectuada con 346 sujetos normales en los EE. UU. se observó una distribución oblicua de los valores de ferritina, con una media geométrica de 59 $\mu\text{g/litro}$ (margen del 95%: 12-300 $\mu\text{g/litro}$) y un promedio de 94 $\mu\text{g/litro}$ en el varón adulto y de 34 $\mu\text{g/litro}$ en la mujer adulta (80). Las pruebas de la estrecha relación que existe entre la concentración de ferritina sérica y el volumen de las reservas de hierro del organismo son las siguientes:

- En sujetos normales hay correlación estrecha entre la concentración de ferritina sérica y la magnitud de las reservas de hierro corporales medidas mediante flebotomías repetidas (71, 79).
- La diferencia conocida entre las reservas de hierro de hombres y mujeres se refleja en una diferencia proporcional por sexos en la concentración de ferritina sérica (77-80).
- Hay correlación importante entre la ferritina sérica y las reservas de hierro, a juzgar por la evaluación histológica de la hemosiderina de la médula ósea (81).
- Normalmente, la ferritina sérica y la absorción del hierro están en relación inversa (80).
- La ferritina sérica es muy baja en los estados ferropénicos (valor medio de 4 $\mu\text{g/litro}$), pero es muy alta si hay sobrecarga de hierro ($> 1\ 000$ $\mu\text{g/litro}$) (79, 81).
- Cuando los sujetos que padecen anemia hipoplástica reciben repetidamente transfusiones sanguíneas, la ferritina sérica aumenta gradualmente; en cambio, en los pacientes con sobrecarga de hierro sometidos a flebotomías repetidas se da un descenso previsible (79, 81). Estos resultados sugieren que una concentración de ferritina sérica de 1 $\mu\text{g/litro}$ viene a equivaler a 10 mg de reservas de hierro.

Aunque esos resultados indican el posible valor de las estimaciones de ferritina sérica como índice del volumen de las reservas de hierro, hay ciertos estados patológicos en los que las concentraciones de ferritina no son directamente proporcionales a las reservas de hierro del organismo; entre ellos figuran las infecciones, algunas enfermedades hepáticas, estados hemolíticos, y estados vinculados a una eritropoyesis muy ineficaz (81). Es posible que los estudios que relacionan los niveles de ferritina con la proteína C-reactiva aclaren el efecto de la infección. Pero, incluso en esas condiciones, hay que recalcar que la magnitud de las reservas de hierro sigue siendo la principal determinante de la concentración de ferritina sérica.

Por las pruebas ya aportadas, parece bien fundada la creencia de que la medición de la ferritina sérica puede ser, por sí sola, el instrumento más eficaz para evaluar el estado de las reservas de hierro de distintos grupos de población, sobre todo de aquellos en los que no prevalece la anemia. Además, aportará un medio sensible de evaluar los efectos de todo

programa encaminado a mejorar la nutrición de hierro en determinados grupos de población. Asimismo, es posible que las mediciones de la ferritina sérica permitan distinguir a los sujetos con anemia microcítica, resultante de una infección o de una hemoglobinopatía, de los que padecen ferropenia.

3.2 Técnicas para medir la absorción del hierro en dietas completas

La absorción del hierro contenido en determinados alimentos ha sido examinada en anteriores publicaciones de la OMS (2, 64, 76). Estudios realizados con alimentos biosintéticamente radiactivos demuestran que en los sujetos normales varía la absorción de hierro, entre menos del 1%, con algunos alimentos vegetales, y el 10-25%, con la carne (76, 82). La pequeña proporción de hierro absorbida de los alimentos vegetales sugiere que éstos pueden contener inhibidores de la absorción. Desde hace muchos años se sospecha el efecto inhibitorio de los fitatos y los fosfatos. De los detallados estudios que se han hecho con acemite, se desprende que en este producto es el contenido de fitato más que el de fosfato el que inhibe la absorción de hierro (83). Otros alimentos que inhiben esa absorción son la leche, los huevos (84) y el té. El efecto del té es particularmente notable: la absorción de hierro en una comida que contenía arroz irradiado biosintéticamente bajó del 12% al 2% si se bebía té (85).

Hay también factores de la dieta que aumentan la absorción del hierro no hémico, por ejemplo las carnes rojas, el pescado, el pollo y el hígado (86-89). El mecanismo de ese efecto favorable no se conoce del todo, pero se sabe que el efecto es mayor en presencia del ácido fólico, lo cual sugiere que la carne actúa como "anti-inhibidor" (L. Hallberg, observaciones inéditas, 1974).

El ácido ascórbico también favorece la absorción del hierro no hémico (76), así como la fruta en proporción con el ascorbato que contenga (84, 90). Estudios más recientes confirman ese efecto favorecedor del ascorbato en la absorción de hierro, cuando se agrega a diversos alimentos (91-93). También se ha demostrado que el ácido ascórbico aumenta la absorción del hierro contenido en alimentos enriquecidos con ese nutriente (94).

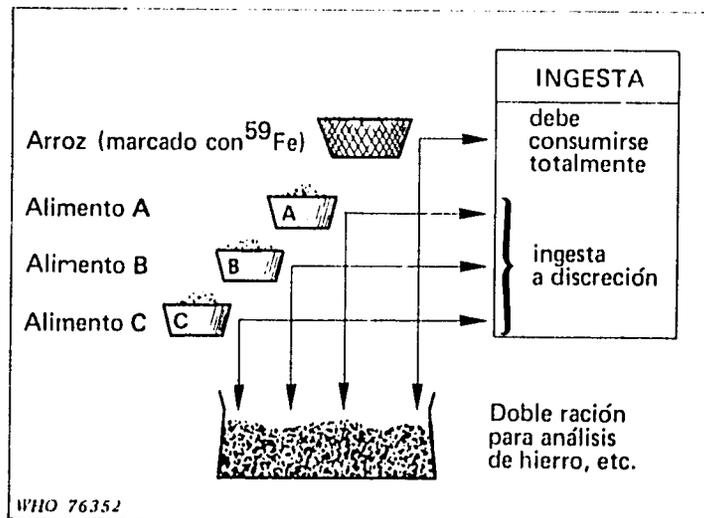
Dada la multiplicidad de factores que pueden influir en la absorción de hierro, no es posible calcular con certeza la absorción total de hierro en una comida completa, aunque se conozca el contenido de ese nutriente en los alimentos que la integran. Es indispensable medir realmente la absorción de hierro en comidas típicas.

La absorción dietética de hierro procede de dos fuentes independientes: una de hierro hémico y otra de hierro no hémico (95, 96). Esas dos fuentes pueden irradiarse por separado con dos distintos isótopos radiactivos del hierro, y esto permitirá medir con bastante precisión la absorción de hierro de una y otra fuentes. La ferritina, la hemosiderina y el hierro contaminante procedente de algunos suelos (L. Hallberg, observaciones inéditas, 1974) no admiten pleno intercambio con un marcador extrínseco inorgánico (97).

Como la ferritina y la hemosiderina forman sólo una pequeña parte del hierro no hémico de casi todos los alimentos, los errores que se produzcan por no tenerlas en cuenta al medir la absorción de hierro en comidas completas serán insignificantes. En cambio, la influencia del hierro de suelos contaminantes puede ser más importante y requiere ulterior estudio.

En las dietas en que el contenido de hierro hémico es pequeño o inexistente (como ocurre en muchos países en desarrollo), el procedimiento para medir la absorción total del hierro de la dieta puede simplificarse considerablemente utilizando un solo isótopo radiactivo de hierro para irradiar la fuente de hierro no hémico. Este "marbete extrínseco", si se mezcla cuidadosamente con una comida homogeneizada o con un alimento vegetal antes de cocinarlo, da resultados exactos y reproducibles (98-103). Más recientemente se ha propuesto una técnica más sencilla (L. Hallberg, observaciones inéditas, 1974) en la que el hierro irradiado se añade al principal componente voluminoso de la comida después de cocinarla (por ejemplo, arroz, puré de patatas, pan). Esto permite utilizar la prueba en trabajos prácticos, empleándose la técnica de duplicación de comidas para medir el hierro total de la dieta. Así, existe la posibilidad de elegir cualquier alimento a condición de que se consuma totalmente el componente irradiado de hierro (Fig. 2).

FIG. 2. PRESENTACION ESQUEMATICA DE UN METODO UTILIZABLE SOBRE EL TERRENO PARA EL ESTUDIO DE LA ABSORCION DEL HIERRO, A PARTIR DE LA DIETA COMPLETA, MEDIANTE EL EMPLEO DE UN MARCADOR EXTRINSECO DE HIERRO RADIOACTIVO.



La cantidad de hierro que se absorba en una comida determinada dependerá en gran parte de las reservas que cada persona tenga de ese nutriente (73). Por ello, para comparar con fundamento los resultados de la absorción, con distintas comidas y en distintos individuos, es preciso establecer un paralelo entre la absorción obtenida con una comida y la absorción obtenida con una dosis de una sal férrica fácilmente absorbible utilizada como referencia. Como norma, se recomienda una dosis de 3 mg de hierro en forma de ascorbato de hierro recién preparado (II),²¹ administrada en ayunas. Si se utiliza sistemáticamente esa dosis de referencia, permitirá comparar los estudios de absorción en diferentes grupos de población, examinando por una parte las funciones de regresión de la absorción del hierro de los alimentos y por otra la absorción de la dosis de referencia. En el Anexo 2 al presente informe (páginas 54-56) se dan datos recientes sobre la absorción del hierro de distintos tipos de comidas.

3.3 El balance de folato y su evaluación

El balance de folato depende de las necesidades de folato para la síntesis del ácido desoxirribonucleico y otras funciones bioquímicas, de la cantidad de folato perdida por el organismo y de la cantidad ingerida y absorbida en la dieta.

Las necesidades de folato son máximas cuando la multiplicación celular es rápida, por ejemplo durante el crecimiento de los niños de corta edad y durante el embarazo. Las necesidades aumentan también en ciertos estados patológicos, como las infecciones y las anemias hemolíticas. Se producen pequeñas pérdidas de folato por la orina y en el tracto gastrointestinal, pero esas pérdidas no son nutricionalmente importantes, salvo en algunas dolencias gastrointestinales (104).

La cantidad de folato absorbida depende de su proporción en la dieta, de la cantidad que se pierda al cocinar y elaborar los alimentos y del funcionamiento del intestino. De esta cuestión se trata detalladamente en la sección 3.4. Lo mismo que ocurre con el hierro, las dolencias del tracto gastrointestinal pueden disminuir la absorción de folato. El metabolismo del folato puede también sufrir efectos adversos por la ingestión de alcohol y diversos medicamentos: por ejemplo, anticonvulsivos, contraceptivos y antipalúdicos (105, 106).

El balance negativo del folato es, en la mayoría de los casos, el producto combinado de una dieta insuficiente y del aumento de las demandas del organismo. El diagnóstico de laboratorio de la carencia de folato se basa en la medición de las concentraciones de folato en el suero y en los hematíes,

²¹ Ateniéndonos a la nomenclatura química normalizada, la expresión "hierro (II)" se emplea aquí en sustitución de "ferroso", y la expresión "hierro (III)" en sustitución de "férrico".

usualmente por valoración microbiológica. Esta cuestión se ha examinado detalladamente en anteriores publicaciones de la OMS (2, 76). Por desgracia, a causa de la complejidad de las valoraciones microbiológicas hay todavía considerables diferencias en las mediciones de los distintos laboratorios por lo cual se necesita con urgencia una mejor normalización internacional de las valoraciones biológicas del folato. Más recientemente se han sugerido técnicas de dilución radioisotópica (107), pero no han tenido aún gran aceptación.

Cuando el balance del folato es negativo, la concentración de folato desciende primero en el suero y unas semanas después en los hematíes (108). Se puede estimar que existen indicios de carencia cuando la concentración sérica es inferior a 3 ng/ml y la de hematíes inferior a 100 ng/ml de glóbulos rojos (76). Sin embargo, la concentración del folato no está muy relacionada con la presencia o la gravedad de la anemia megaloblástica (109). Además, se pueden tener bajas concentraciones de suero y hematíes sin perjuicio visible para la salud (108, 110), aparte de una mayor propensión a manifestaciones hematológicas de carencia de folato.

3.4 Contenido de folato de la dieta y su absorción

La mayoría de los datos disponibles sobre el contenido de folato en la dieta se obtuvieron antes de que se demostrara la importancia de emplear el ascorbato y la conjugasa en la valoración biológica del folato de los alimentos (76). El ascorbato es indispensable para impedir la pérdida de formas termolábiles durante los procesos de extracción y valoración biológica. Como la mayoría de los folatos existen en los alimentos en forma de poliglutamatos que no promueven el crecimiento de los organismos en que se efectúa la valoración, se necesita la conjugasa para escindir los poliglutamatos en las formas más sencillas, a las que respondan los organismos objeto de valoración. Sin embargo, y aunque se combinen en el procedimiento de valoración biológica el ácido ascórbico y la conjugasa, hay diferencias muy notables en las estimaciones de folato alimentario, según el laboratorio que intervenga. La causa de esas discrepancias no está clara: puede obedecer a diferencias reales del contenido de folato en los alimentos valorados en distintas regiones del mundo, o a diferencias en factores como el contenido de agua o el grado de madurez de los productos vegetales; también pueden deberse a diferencias en los procedimientos de extracción y valoración biológica de distintos laboratorios, incluido el tipo de conjugasa que se emplee; cabe, asimismo, que el enlace no específico del folato con la fibra de celulosa afecte variablemente a la cantidad de folato valorable (111, 112).

Está bien demostrado que el proceso culinario puede disminuir mucho la actividad del folato. Este efecto se nota sobre todo cuando la cocción del

alimento es larga (113-115). También pueden ser importantes las condiciones en que el alimento estuvo almacenado antes de su consumo. Así, el hígado almacenado a temperatura ambiente pierde rápidamente su actividad de folato, pero esa pérdida se retarda mucho almacenándolo a $+4^{\circ}\text{C}$ o -20°C (G. Izaak, observaciones inéditas, 1974).

La absorción del ácido fólico es máxima en el duodeno y en el yeyuno superior, aunque también se produce en la porción inferior del intestino delgado (116). Los estudios realizados con folatos irradiados con isótopos demuestran claramente que los poliglutamatos del folato se descomponen en monoglutamatos durante el proceso de absorción (117, 118). Las pruebas referentes a la disponibilidad relativa de folato alimentario en comparación con el ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico) son contradictorias. Varios estudios indican que los poliglutamatos no abundan tanto como las cantidades correspondientes de monoglutamato (76, 119-121). Sin embargo, muchos de esos estudios se realizaron o con poliglutamatos de levadura, que pueden contener un inhibidor de la conjugasa, o con poliglutamatos sintéticos. Estudios recientes, en los que se midió el aumento de concentración del folato sérico después de comer hígado, carne, lechuga, brécoles, queso, huevos y espinacas, produjeron curvas de concentración del folato sérico bastante parecidas a las observadas después de ingerir cantidades de ácido fólico comparables al contenido de folato total del alimento (medido después del tratamiento con conjugasa). La única excepción entre los alimentos ensayados fueron las judías, que no produjeron aumento perceptible en la actividad del folato sérico (G. Izaak y cols., observaciones inéditas, 1974). Aunque la concentración de folato sérico es sólo un indicador indirecto de la absorción, esos resultados sugieren que el folato dietético es liberado y absorbido con aceptable eficacia por el tracto gastrointestinal de los sujetos normales.

3.5 Prevalencia de la anemia por carencia de folato

Aunque la carencia de hierro es la causa más común de las anemias nutricionales, la carencia de folato prevalece también en muchos grupos de población, incluso en países desarrollados (4, 9, 20, 120, 122-125).

Como la ferropenia puede disfrazar la carencia concomitante de folato (126), la mejor manera de averiguar la prevalencia real de la anemia por carencia de folato consiste en ensayar suplementos terapéuticos (18, 21, 22, 127). Se necesitan más estudios de esta índole en varias regiones del mundo.

4. SUPLEMENTACION

4.1 Suplementos terapéuticos

Cuando la prevalencia de la anemia es alta, sobre todo de la debida a la

ferropenia, el único medio de mejorar la situación en un plazo prudencial consiste en administrar suplementos terapéuticos. Los suplementos constituyen el único recurso posible, sobre todo para las embarazadas, que los necesitan para que la concentración de hemoglobina ascienda a un nivel satisfactorio antes del parto.

En la reunión se examinaron los resultados de dos recientes ensayos con suplementos en embarazadas. En un ensayo practicado en Israel (127), las mujeres anémicas (concentración de hemoglobina < 10 g/100 ml de sangre) se dividieron en tres grupos y se les administró medicación diariamente desde el segundo trimestre hasta el término del embarazo. Uno de los grupos recibió 100 mg de hierro y 300 μ g de folato, el segundo grupo recibió solamente 100 mg de hierro y el tercero solamente 300 μ g de ácido fólico. De las mujeres que recibieron hierro y folato, el 90% mostraron aumento de la hemoglobina, mientras que sólo el 26% de las que recibieron o hierro o folato aisladamente mostraron ese aumento, lo cual indica la ventaja de administrar conjuntamente el hierro y el folato. Basándose en los resultados de esa prueba se implantó un programa en el que se administraron a todas las embarazadas de una colectividad, desde el segundo trimestre hasta el término del embarazo, 100 mg de hierro y 300 μ g de folato. Este suplemento redujo la prevalencia de la anemia del embarazo (concentración de hemoglobina < 10 g/100 ml), que era de más del 50%, a menos del 6%.

En la India, estudios anteriores habían revelado una prevalencia muy alta de anemia nutricional del embarazo, al parecer debida a carencia de hierro y folato (2, 9, 16, 21). Por ello se iniciaron, en colaboración con la OMS, ensayos con suplementos (18). Como el proyecto y los resultados de esos estudios se consideran importantes para planificar la medición de la prevalencia de la anemia e idear métodos para combatirla, se describen a continuación con algún detalle.

Mujeres embarazadas sin signos clínicos de ninguna dolencia, fueron sometidas al ensayo a las 22 ± 2 semanas de la gestación y asignadas al azar a dos sectores, A y B, a razón de 2 mujeres del sector A por cada 5 del sector B. A las mujeres del sector A se les administraron tabletas de placebo e inyecciones de placebo, mientras las del sector B recibían 5 mg de ácido fólico diariamente, 6 días por semana, y 100 mg de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) en inyecciones intramusculares quincenales durante 4 semanas. El propósito del tratamiento administrado a las mujeres del sector B era corregir toda carencia importante preexistente de folato y de vitamina B₁₂ que pudiera falsear el subsiguiente procedimiento de estratificación, dificultando así la interpretación definitiva de la respuesta a distintas dosis de hierro. En la práctica, esta etapa resultó superflua.

Para asegurarse de que los sectores sometidos a tratamiento tuviesen una composición más parecida en términos de concentración de hemoglobina inicial, se utilizó un procedimiento estratificador. Al cumplirse las 26 ± 2 semanas de gestación, se dividió a las mujeres en 3 estratos con arreglo a

CUADRO 2. TRATAMIENTO ADMINISTRADO A DISTINTOS GRUPOS DE EMBARAZADAS
EN UN ENSAYO DE SUPLEMENTACION EN LA INDIA (18)

Tratamiento	Sector A		Sector B				
	Grupo 0	Grupo 6	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Vitamina B ₁₂ ^a	placebo	placebo	100µg	100 µg	100 µg	100 µg	100 µg
Acido fólico ^b	placebo	placebo	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Hierro ^b	—	100 mg	—	30 mg	60 mg	120 mg	240 mg

^a Administrada en inyección quincenal.

^b Administrado diariamente, 6 días por semana, en dos píldoras, cada una de las cuales contenía la mitad de la cantidad de hierro y de ácido fólico que se indica.

sus valores de hemoglobina iniciales (5,0 - 7,9 g/100 ml, 8,0 - 10,9 g/100 ml, y $\geq 11,0$ g/ 100 ml, respectivamente). Se preparó entonces un conjunto de tablas estocásticas para cada estrato, que se utilizó para asignar al azar a las mujeres de ese estrato a los distintos grupos de tratamiento. Las mujeres del sector A fueron asignadas al grupo 0 o al grupo 6, y las del sector B pasaron a uno de los grupos 1, 2, 3, 4, o 5. El Cuadro 2 muestra los suplementos administrados a cada grupo. Las inyecciones de vitamina B₁₂ se administraron quincenalmente y las tabletas diariamente, 6 días por semana, por un total de 10-12 semanas, hasta la semana 34-40 de la gestación. Todos los suplementos se administraron bajo la vigilancia personal diaria de una enfermera de salud pública, en momentos elegidos al azar durante el día, sin relación fija con las horas de las comidas.

Durante las semanas preliminares (22-26 semanas de gestación), las mujeres de ambos sectores mostraron una disminución parecida en la concentración media de hemoglobina, lo que revelaba falta de respuesta de las mujeres del sector B al folato y a la vitamina B₁₂. En las 10-12 semanas siguientes, el promedio de concentración hemoglobínica aumentó notablemente en todos los grupos que recibían hierro, pero siguió disminuyendo en los grupos que no recibían ese nutriente. Los resultados revelaron claramente que la carencia de hierro era el factor dominante en la causa de la anemia de estas mujeres. Las que recibieron ácido fólico y vitamina B₁₂ además de hierro (grupo 4) tuvieron un aumento mayor de la concentración media de hemoglobina que las que recibieron una cantidad equivalente de hierro sin vitamina B₁₂ ni ácido fólico (grupo 6), lo cual revela que la carencia de ácido fólico, o la carencia de vitamina B₁₂, era un factor importante en la patogénesis de su anemia. Como otros estudios indican que la carencia de vitamina B₁₂ interviene muy poco en la patogenia de la anemia de las embarazadas en la India (16, 21), se supone que los mejores resultados del grupo 4 (comparados con los del grupo 6) pueden atribuirse a su suplemento de folato. Sin embargo, el ensayo, tal como fue planeado, no permite confirmar esta hipótesis.

Al proseguir el estudio de los resultados se observó que el aumento de hemoglobina era mayor en las mujeres cuya concentración hemoglobínica había sido inicialmente menor. Por ello, se calcularon las líneas de regresión de los valores finales de hemoglobina respecto de los valores hemoglobínicos iniciales para los distintos grupos que habían recibido suplementos: las líneas resultaron ser heterogéneas (Cuadro 3). Al analizarse los resultados para efectuar la comparación estadística de las líneas de regresión, se observó que las diferencias de declive de esas líneas eran muy importantes ($P < 0,001$). En vista de este resultado se calcularon por separado las funciones de regresión para cada grupo de tratamiento, y se estimó la concentración final hemoglobínica prevista a base del valor hemoglobínico inicial (Cuadro 4). Este tipo de análisis aporta más información que el

CUADRO 3. COMPARACION DE LINEAS DE REGRESION: VALORES DE LA HEMOGLOBINA DESPUES DEL TRATAMIENTO, RESPECTO DE LOS VALORES HEMOGLOBINICOS INICIALES*

Grupo	Origen de la variación	Grados de libertad	$\Sigma(X-\bar{X})^2$	$\Sigma(X-\bar{X})(Y-\bar{Y})$	$\Sigma(Y-\bar{Y})^2$	Coeficiente de regresión	Desviaciones de la regresión		
							Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio
0	Placebo	69	96,62	92,96	130,85	0,96	68	41,41	0,61
1	B ₁₂ + a.f. ^a	90	144,76	110,39	154,98	0,76	89	70,80	0,80
2	B ₁₂ + a.f. ^a + 30 mg de hierro	88	177,59	115,55	140,17	0,65	87	64,99	0,75
3	B ₁₂ + a.f. ^a + 60 mg de hierro	90	200,77	106,35	165,53	0,53	89	109,20	1,23
4	B ₁₂ + a.f. ^a + 120 mg de hierro	114	214,09	50,67	136,99	0,24	113	125,00	1,11
5	B ₁₂ + a.f. ^a + 240 mg de hierro	83	167,92	56,52	105,95	0,34	82	85,93	1,06
6	120 mg de hierro sólo	106	190,56	133,33	185,74	0,70	105	92,45	0,88
							633	590,78	0,93
Resultados mancomunados dentro de los grupos de tratamiento:		640	1 192,31	665,77	1 020,21	0,56	639	648,45	1,01
Diferencia entre declives:							6	57,67	9,61
Comparación global entre declives: $F_{2,6} = 10,33$ (d.f. = 6,633) $P < 0,001$									

* Datos reproducidos con autorización de SOOD, S.K. y COLS., estudios en colaboración patrocinados por la OMS sobre anemia nutricional en la India. I. "The effects of supplemental oral iron administration to pregnant women". *Quart. J. Med.*, 44: 241-258 (1975).

^a Vitamina B₁₂ y ácido fólico.

procedimiento de determinar el número de mujeres que muestran aumento o disminución de la hemoglobina, o que el procedimiento de hallar el promedio de diferencias entre concentraciones hemoglobínicas iniciales y finales; en efecto, tiene en cuenta las diferencias de las concentraciones iniciales de hemoglobina en los distintos grupos. Además, ese análisis hace resaltar las diferencias de respuesta a determinados regímenes suplementarios a distintos grados de concentración hemoglobínica inicial.

Con todos los análisis, los resultados fueron sumamente satisfactorios en los grupos que recibieron 120 o 240 mg de hierro juntamente con folato y vitamina B₁₂ pero incluso en el grupo que recibió 240 mg de hierro con folato y vitamina B₁₂ la concentración de hemoglobina no rebasó los 11 g/100 ml de sangre en el 50% aproximadamente de las mujeres. En un ensayo subsiguiente, en el que se administró hierro por vía parenteral, se obtuvieron mejores resultados que con el hierro por vía oral, lo cual sugiere que los suplementos de hierro por vía oral habían sido relativamente mal absorbidos. Esa absorción deficiente se puede deber a factores inhibitorios de la dieta (las píldoras no se dieron a una hora determinada respecto de las comidas) o a ciertas anomalías de la mucosa intestinal muy prevalentes en la India (128). La adición de 500 mg de ácido ascórbico al suplemento de hierro no produjo un aumento de hemoglobina superior al obtenido con el hierro solo. Cuando se administraron 15 g de proteína, en forma de caseinato de calcio, juntamente con 120 mg de hierro por vía oral, agregando ácido fólico y vitamina B₁₂, la respuesta fue notablemente superior a la obtenida sin el suplemento proteínico. No están claras las razones de ese efecto beneficioso de la proteína. Ocurrió probablemente una de dos cosas: o bien el suplemento proteínico favoreció la absorción del hierro, o bien ocasionó una mejora directa de la eritropoyesis. Hay que seguir dilucidando los mecanismos de ese efecto. Es interesante el hecho de que la prevalencia de trastornos gastrointestinales en las mujeres que habían recibido simultáneamente hierro y ácido fólico en la misma píldora fue menor que en las tratadas con hierro solo. Al administrarse ácido ascórbico (500 mg) juntamente con 120 mg de hierro, se observó una mayor prevalencia de efectos secundarios que con el hierro solo. Ya anteriormente se había hecho una observación parecida sobre los efectos del ácido ascórbico (129).

Esos estudios sobre suplementos revelan que en las poblaciones donde prevalece la anemia nutricional se puede, con ensayos bien organizados, averiguar con exactitud qué carencias son las causantes de la anemia y, por lo tanto, proyectar suplementos en mayor escala, como se hizo en una comarca de Israel. Sin embargo, en los lugares donde los servicios de salud no están bien desarrollados es indispensable la investigación operativa sobre el procedimiento de administrar los suplementos a mayores grupos de población, atendiendo sobre todo al beneficio en relación con los costos.

CUADRO 4. CÁLCULO DE FUNCIONES DE REGRESIÓN, Y PROMEDIO PREVISTO DE CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA, DESPUÉS DE 10 SEMANAS DE TRATAMIENTO, RESPECTO DE LA CONCENTRACION INICIAL DE HEMOGLOBINA*

		Concentración prevista (media) de hemoglobina después de 10 semanas de tratamiento						
Grupo	Tratamiento	Función calculada de regresión	Concentración inicial de hemoglobina (g/100 ml de sangre)					
			6	7	8	9	10	11
0	Placebo	$Y = 0,19 + 0,96 X$	5,95	6,91	7,87	8,83	9,79	10,75
1	B ₁₂ l a.f.ª	$Y = 2,08 + 0,76 X$	6,64	7,40	8,16	8,92	9,68	10,44
2	B ₁₂ + a.f.ª + 30 mg de hierro	$Y = 4,11 + 0,65 X$	8,01	8,66	9,31	9,96	10,61	11,26
3	B ₁₂ + a.f.ª + 60 mg de hierro	$Y = 5,37 + 0,53 X$	8,55	9,08	9,61	10,14	10,67	11,20
4	B ₁₂ + a.f.ª + 120 mg de hierro	$Y = 8,16 + 0,28 X$	9,84	10,12	10,40	10,68	10,96	11,24
5	B ₁₂ + a.f.ª + 240 mg de hierro	$Y = 8,18 + 0,28 X$	9,86	10,14	14,42	10,70	10,98	11,26
6	120 mg de hierro solo	$Y = 3,62 + 0,70 X$	7,82	8,52	9,22	9,92	10,62	11,32

* Datos reproducidos con autorización de SOOD, S. K. y COLS., estudios en colaboración patrocinados por la OMS sobre anemia nutricional en la India. I. "The effects of supplemental oral iron administration to pregnant women". *Quart. J. Med.*, 44: 241-258 (1975).

ª Vitamina B₁₂ y ácido fólico.

4.2 Suplementos profilácticos

Cuando la prevalencia y la gravedad de la anemia son menores, se dispone de más tiempo para corregir los estados carenciales. En muchos casos cabe utilizar el enriquecimiento de los alimentos para ese fin (véase la sección 5). Sin embargo, cuando el enriquecimiento no sea posible o viable, la dieta puede suplementarse con nutrientes (en cantidades inferiores a las requeridas en el tratamiento de las poblaciones anémicas) para aumentar las reservas del organismo e impedir la aparición de la anemia en condiciones de sobreesfuerzo. Este tipo de suplemento profiláctico suele administrarse, por ejemplo, a los niños prematuros que inician su vida extrauterina con bajas reservas de hierro.

5. ENRIQUECIMIENTO

5.1 Hierro

Como se hace observar en anteriores publicaciones de la OMS (2, 64, 76, 130), la cantidad de hierro de la dieta puede aumentarse enriqueciendo los alimentos con ese elemento. En las regiones donde la cantidad de hierro contenida en las dietas tradicionales es insuficiente para satisfacer las necesidades de gran parte de la población, el enriquecimiento puede facilitar, en teoría, un suplemento de hierro dietético para que el balance de la mayor parte de la población sea adecuado.

En la reunión se estudiaron los problemas relacionados con la forma en que debe añadirse el hierro, con el vehículo apropiado, con el producto que debe enriquecerse, con el grado de enriquecimiento y con la evaluación de su eficacia.

5.1.1. *Formas de hierro para enriquecimiento*

El hierro empleado para enriquecimiento debe ser de un tipo fácilmente asimilable, que no cause modificaciones indeseables en el vehículo o en otros alimentos y que sea estable en las condiciones de almacenamiento corrientes en la localidad. Por desgracia, muchos compuestos de hierro, sobre todo los que pueden absorberse más fácilmente, tienen una reactividad elevada y provocan diversas modificaciones indeseables en los alimentos a los que se añaden.

Deben tenerse presentes las siguientes propiedades químicas de los compuestos de hierro:

- las sales de hierro (II) pueden oxidarse y formar así óxidos de hierro (III) amarillos, verdes o negros;
- las sales de hierro pueden reaccionar con compuestos fenólicos como los

taninos y el galato de propilo y formar así colores negroazulados;
los compuestos de hierro pueden reaccionar con compuestos de azufre y producir color negro;
los compuestos de hierro pueden aumentar la actividad de las enzimas oxidantes que restan color, olor y sabor a los alimentos;
esta clase de compuestos pueden catalizar el desarrollo de reacciones oxidantes.

También deben tenerse en consideración las siguientes propiedades físicas:

puede ser difícil conseguir una distribución uniforme y estable de los productos de densidad elevada, como los polvos de hierro, en los alimentos preparados en polvo;
el color y el sabor de los compuestos de hierro pueden ser desagradables y transmitirse a los alimentos;
en la preparación industrial de alimentos no pueden emplearse imanes para retirar las impurezas metálicas cuando se emplean productos metálicos de hierro para su enriquecimiento;
las características de solubilidad del hierro pueden ser incompatibles con los alimentos que se trata de enriquecer.

Los problemas que pueden plantear estas propiedades químicas y físicas dependen en parte de las condiciones de preparación, almacenamiento y distribución. Muchas de las reacciones químicas y enzimáticas mencionadas son más bien lentas o pueden retardarse mediante condiciones de almacenamiento adecuadas. Si el producto alimenticio ha de consumirse al poco tiempo de su preparación, se puede utilizar, en muchos casos, una forma soluble de hierro que sería completamente insatisfactoria en un alimento que requiriese un largo periodo de almacenamiento en condiciones adversas.

Actualmente, las formas de hierro de empleo más corriente para el enriquecimiento de alimentos son los polvos metálicos de hierro (hierro reducido), el sulfato de hierro (II), el ortofosfato de hierro (II) y el pirofosfato sódico de hierro. El sulfato de hierro (II) se considera el más fácil de absorber y es además una de las sales de hierro más baratas. Pero al mismo tiempo es la más reactiva, químicamente, de esas formas de hierro, lo que hace poco recomendable su empleo en muchos alimentos. El uso de polvos de hierro, relativamente insolubles, está muy generalizado porque son químicamente inertes y muy baratos. Son más o menos absorbibles, con grandes diferencias, según sea el tamaño de las partículas, o, más probablemente, en función del área de superficie por unidad de peso. El aumento del área superficial favorece la absorción, pero tiende a aumentar también la reactividad química. Se ha generalizado mucho el empleo de los fosfatos de hierro, pero son muy poco absorbibles (131) si no van acompañados de algún aditivo como el ácido ascórbico (92, 94) y el dihidrogenofosfato sódico (132). En el Anexo 3, página 57, se encontrarán datos sobre algunas formas de hierro que actualmente se emplean para el

enriquecimiento de alimentos, o cuyas posibilidades de empleo con este fin se están estudiando.

5.1.2. Vehículos para el enriquecimiento con hierro

Conviene elegir un vehículo que la población necesitada consuma ya en la proporción adecuada. Ha de ser un producto que pueda enriquecerse relativamente en pocos centros, ya que así se puede reglamentar y vigilar mejor su calidad. Además, se ha de prestar al enriquecimiento en gran escala y ha de ser estable en condiciones extremas de almacenamiento, para que no se altere el buen sabor de los alimentos.

a) Cereales

Algunos países (como los Estados Unidos de América, el Reino Unido y Suecia) tienen ya en ejecución programas para el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro reducido y compuestos como el carbonilo y el sulfato de hierro (II). Sin embargo, no se han publicado datos que demuestren el valor nutritivo que con esas medidas se ha conseguido (133). Es interesante la observación reciente según la cual algunas formas de hierro reducido añadidas al pan resultan tan fácilmente absorbibles como el sulfato de hierro (II) (131).

Aunque la harina de trigo es un vehículo práctico para el enriquecimiento con hierro en los países desarrollados, resulta menos satisfactoria en los países en desarrollo, donde la molienda del trigo no está centralizada o donde otros cereales constituyen el alimento principal. Tampoco es seguro que el hierro de los cereales enriquecidos sea debidamente absorbido por una población que no come carne con frecuencia, ya que, como es sabido, la ingestión de carne favorece la absorción de hierro.

b) Sal

La sal es un producto que todos los grupos de población consumen en cantidades razonables en el mundo entero, pero su empleo como vehículo de enriquecimiento plantea considerables dificultades técnicas. Tanto las sales de hierro (II) como el hierro en polvo decoloran la sal, sobre todo las variedades más bastas, de cocina (92, 94), y el proceso de decoloración se acelera en los medios húmedos y cálidos. También se ha observado con el paso del tiempo una deterioración de la biodisponibilidad (Narasingha Rao, observaciones inéditas, 1974). El ortofosfato de hierro (III) ha resultado más satisfactorio para el enriquecimiento de la sal con hierro y se ha comprobado que es bastante absorbible siempre que vaya acompañado de ácido ascórbico o de hidrosulfato de sodio (Narasingha Rao, observaciones inéditas, 1974).

c) Azúcar

En algunos países el azúcar posee muchas de las características necesarias para un vehículo de enriquecimiento. Su consumo está muy generalizado, se produce industrialmente en un pequeño número de instalaciones, y no se decolora con la adición de sales de hierro (II). Por desgracia, este azúcar enriquecido produce una coloración y un precipitado negrozcos en el té (85). El empleo de ortofosfato de hierro (III) en lugar de sulfato de hierro (II) resuelve esta dificultad pero hace que el hierro sea mucho menos absorbible.

En muchos países en desarrollo se consume muy poco azúcar refinado, lo que limita gravemente su posible utilidad como vehículo de enriquecimiento.

d) Alimentos infantiles

La mayor parte de los cereales y de la leche en polvo preparados para los niños se enriquecen normalmente con varias formas de hierro. En muchos casos, además, se les añade ácido ascórbico, que, como es sabido, favorece la absorción del hierro. Hay firmes indicios de que las papillas de cereales enriquecidos pueden mejorar la nutrición en hierro (134, 135). Sobre la base de los estudios ejecutados en adultos acerca de la absorción del hierro contenido en varios cereales (91, 93, 94) parece aconsejable incluir en las fórmulas de las papillas infantiles una sal de hierro absorbible y ácido ascórbico en una proporción de 1:10, por lo menos.

e) Salsa de pescado

Una salsa de pescado de uso general en Tailandia se ha enriquecido con sales de hierro de etilendiaminatetraacetato (EDTA), con efectos benéficos comprobados (136).

f) Leche desnatada

Se ha enriquecido con glicerofosfato de hierro (III) la leche desnatada que se distribuye a los niños en edad preescolar. Como esta forma de hierro se absorbe tan fácilmente como el sulfato de hierro (II), es evidente la posible utilidad de este vehículo.

5.1.3 Agentes que favorecen la absorción

Cuando en la preparación de papillas de maíz o de arroz se emplea sal enriquecida con 35-100 mg de ácido ascórbico, la absorción del hierro intrínseco del cereal aumenta de 2 a 4 veces (92, 94). Esta sal enriquecida

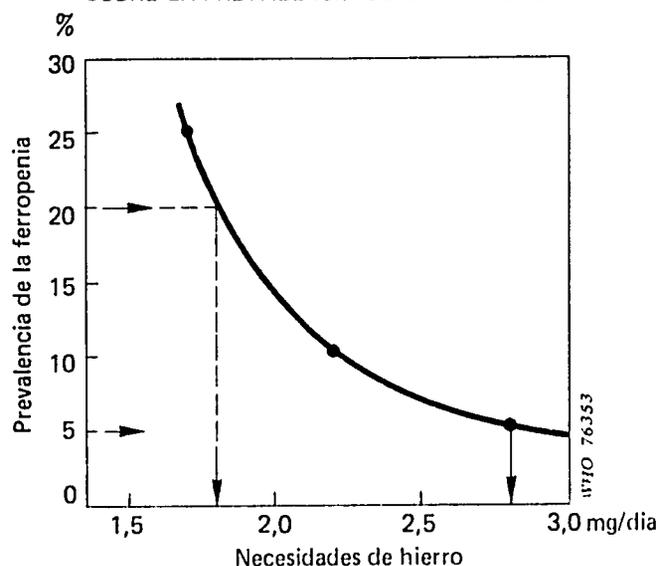
favorece además la absorción del hierro añadido a la harina y puede obrar efectos análogos en el hierro extrínseco y contaminante presente en muchos alimentos. Si esta acción se confirma, podrá mejorarse considerablemente la ingesta de hierro en algunas comunidades, por el simple procedimiento de añadir ácido ascórbico a la dieta, en un vehículo como la sal o el azúcar.

5.1.4 *Predicción de la eficacia del enriquecimiento*

La disponibilidad de todo compuesto de hierro que se quiera emplear para el enriquecimiento de los alimentos debe examinarse mediante pruebas de absorción, con empleo de material marcado radiactivamente. Como la capacidad para absorber diferentes compuestos de hierro puede diferir según las especies, es indispensable llevar a cabo las pruebas de absorción directamente en el hombre y no tratar de extrapolar al hombre los resultados obtenidos con animales de laboratorio. La absorción del hierro contenido en la dieta guarda relación con el grado de carencia de hierro, lo que significa que la absorción del compuesto sometido a prueba debe compararse con la absorción de una dosis de prueba de ascorbato de hierro radiactivo (II) en el mismo individuo. También es sabido que el grado en que un producto de hierro es absorbible puede variar según los lotes y se puede alterar con el almacenamiento, factores que, por lo tanto, deben tenerse en cuenta.

Después de haberse investigado en qué medida es absorbible un determinado compuesto de hierro administrado solo, deben ensayarse los efectos de su administración cuando este compuesto se añade en cantidades cada vez mayores a los alimentos. Los estudios sobre absorción de las sales de hierro administradas solas muestran que a medida que se aumenta la cantidad de hierro administrada aumenta la cantidad absorbida pero disminuye el porcentaje de absorción (73). En cambio, cuando una sal de hierro fácilmente soluble (v.g. el sulfato de hierro (II)) se añade a una comida, la situación es más compleja. En un estudio se observó que el porcentaje de absorción del hierro contenido en comidas completas no disminuía a medida que se aumentaba hasta 9 mg. la cantidad de hierro añadido (137a). En ausencia de estudios isotópicos es difícil, pues, cuando no imposible, prever el aumento que se conseguirá en la absorción de hierro por medio de un determinado grado de enriquecimiento. Si el producto de hierro se intercambia bien con las reservas de hierro no hémico, esos estudios pueden llevarse a cabo (en dietas sin cantidades considerables de ferrohemo) por medio de una sola marca isotópica. En cambio, si el producto no se intercambia totalmente con las reservas de hierro no hémico, su disponibilidad relativa deberá determinarse mediante dos marcas isotópicas, una para el producto de hierro y la otra para el hierro alimentario no hémico. Esos estudios permitirán cuantificar la

FIG. 3. PREDICCIÓN DE LOS EFECTOS DEL ENRIQUECIMIENTO SOBRE LA PREVALENCIA DE LA FERROPENIA



Los efectos del enriquecimiento pueden ser establecidos, de acuerdo a la distribución conocida de las necesidades en hierro que tienen las mujeres y el aumento medido de la absorción de hierro a partir de las comidas normales en diferentes niveles de enriquecimiento. Se puede calcular también cuál es el crecimiento de absorción de hierro necesario para obtener cierto resultado. Por ejemplo, si la absorción media de hierro es de 1,8 mg/día la prevalencia de la ferropenia será de 20%. Acrecentar esta absorción en 1 mg/día tendrá por efecto reducir la prevalencia de la ferropenia al 5% de la población.

absorción total de hierro, y, por ende, el aumento de la absorción de hierro procedente de la dieta enriquecida, y compararla con la absorción de una dosis de referencia de ascorbato de hierro (II). El conocimiento de la mayor cantidad de hierro absorbido permitirá entonces estimar los beneficios para la población deficiente en hierro (Fig. 3).

5.2 Folato

El enriquecimiento de alimentos con ácido fólico no se había explorado hasta hace poco tiempo. Muchas de las mismas consideraciones expuestas a propósito del enriquecimiento con hierro son igualmente aplicables al enriquecimiento con folato. Debe prestarse atención en particular a los efectos de la preparación industrial, de la cocción y del almacenamiento en el contenido de folato.

En un ensayo sirulado practicado en mujeres embarazadas pudo observarse que el enriquecimiento de la harina de maíz con el fin de facilitar un

aporte adicional de 1mg diario de ácido fólico producía una elevación considerable de la concentración de folato en el suero y en los hematíes y evitaba el desarrollo de la anemia, cuya prevalencia era elevada en el grupo testigo (22). Estudios ulteriores mostraron que el maíz y el arroz enriquecidos producían el mismo aumento en la concentración de folato sérico, que era aproximadamente la mitad del aumento obtenido mediante la ingestión de una cantidad correspondiente de solución de ácido fólico. El pan enriquecido, en cambio, producía un aumento menor. El folato resistía la ebullición y la cocción al horno a las temperaturas y durante los periodos requeridos para la preparación habitual de aquellos alimentos. La cocción durante un periodo más largo, en cambio, disminuía la actividad del folato (N. Colman y cols., observaciones inéditas, 1974). En otro estudio se administró a cinco mujeres lactantes, que sufrían de anemia megaloblástica debida a carencia de folato, harina de maíz enriquecida con folato en cantidad bastante para aportar una ingesta adicional de 300-500 μ g diarios. Se observó en las cinco mujeres una reacción hematológica óptima, y no hubo reacción reticulocítica secundaria en dos de ellas, a las que se administraron subsiguientemente dosis farmacológicas de ácido fólico (138). Sobre la base de estas observaciones estaría justificado un estudio ulterior de las posibilidades de aplicar el enriquecimiento con folato a grupos de población con alta prevalencia de carencia de folato.

6. PLANES DE ACCION PARA COMBATIR LA ANEMIA NUTRICIONAL

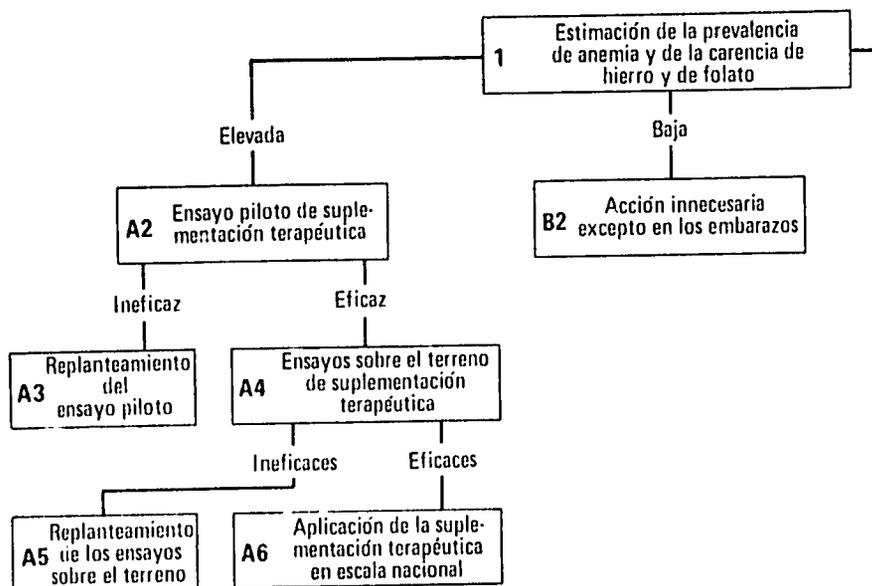
Con objeto de ayudar a las autoridades de salud pública a emprender una acción adecuada para combatir la anemia nutricional se esbozaron en la reunión los siguientes planes de acción, que se resumen en la Fig. 4 de las págs. 32 y 33.

6.1 Definición del problema (Fig. 4.1)

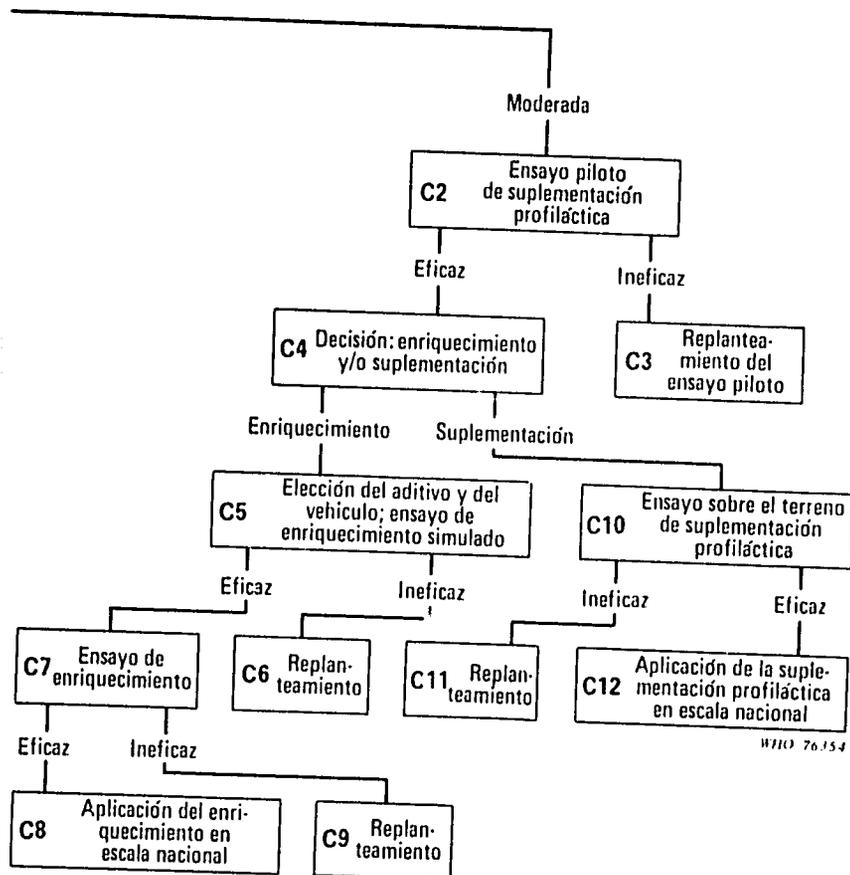
6.1.1 *Determinación del estado de la población*

En muchos países se dispone ya de información sobre las ingestas dietéticas y sobre la prevalencia de la anemia nutricional y de las carencias de nutrientes hematopoyéticos. En otros países, en cambio, no existe todavía esta información y es preciso obtenerla. El procedimiento que se adopte para seleccionar la población que se haya de estudiar es de importancia fundamental, pero con frecuencia no se le presta la debida atención. Lo ideal sería que el grupo estudiado fuese una muestra tomada al azar del conjunto de la población seleccionada estadísticamente (76, 139). Cuando no es posible hacerlo así inmediatamente, se deben estudiar los grupos de población más probablemente expuestos, que son los niños en

FIG. 4. PROGRAMA DE ACCION PARA LA LUCHA CONTRA



AS ANEMIAS NUTRICIONALES Y SU ELIMINACION



edad preescolar y las mujeres en edad de concebir. Como las necesidades de nutrientes hematopoyéticos son máximas durante el embarazo, es en ese periodo cuando las carencias existentes se ponen más de manifiesto y resultan más fáciles de descubrir. El estado de las mujeres embarazadas es, pues, un índice sensible de la situación que impera en aquellos segmentos de la comunidad a los que pertenecen. Las mediciones de la concentración de hemoglobina, del volumen globular o total o de ambos pueden aportar información sobre la distribución de la frecuencia de esos valores y permitir la estimación de la prevalencia de la anemia (76). Al mismo tiempo, deben medirse también, siempre que sea posible, el hierro sérico, el porcentaje de saturación de la transferrina, la ferritina sérica, el folato sérico y eritrocítico, el total de proteínas en el suero, y la albúmina sérica. Estas mediciones harán posible una determinación más precisa del estado nutricional de la población y aportarán además valiosa información sobre la índole de las carencias causantes de la anemia. Sin embargo, si la prevalencia de la anemia es elevada y aunque no se disponga de los medios necesarios para efectuar todas esas determinaciones, podrá iniciarse una acción de salud pública sobre la base de las determinaciones de hemoglobina o del volumen globular total únicamente.

6.1.2 *Establecimiento de los objetivos*

Cada individuo tiene un mecanismo homeostático que, en periodo de salud y en presencia de suministros óptimos de nutrientes, fija la concentración de hemoglobina a un nivel que puede considerarse el suyo normal. Una curva de frecuencias de esas concentraciones normales de hemoglobina se acerca a una distribución gaussiana (140). La curva de distribución de frecuencias para las concentraciones normales de hemoglobina de una población dada sólo puede determinarse previa exclusión de los estados de carencia, sea por medio de determinaciones específicas de laboratorio (141), sea por la administración previa de suplementos hematínicos (142). Esas curvas de distribución de frecuencias probablemente resultarán idénticas en diferentes partes del mundo, una vez hechas las correcciones correspondientes a la edad, el sexo, los embarazos y la altitud de residencia. Se ha insinuado la posibilidad de que las concentraciones de hemoglobina de menos de 13 g/100 ml de sangre en varones adultos, de menos de 12 g/100 ml en mujeres no embarazadas en edad de concebir y de menos de 11 g/100 ml en las embarazadas sean un indicio de anemia (2). Esta norma puede ser útil y práctica, pero responde a una simplificación excesiva. Por ejemplo, aun en una población normalmente sana una pequeña proporción de individuos tendrán una concentración de hemoglobina inferior a esos valores, mientras que otros con concentraciones de hemoglobina más altas pueden estar anémicos y presentar un aumento en la hemoglobina si se les somete a tratamiento. Un criterio más científico consiste en determinar la

proporción de la población que probablemente sufre anemia a cualquier concentración determinada de hemoglobina, comparando la curva de distribución de frecuencia observada con la curva de distribución de frecuencia de las concentraciones normales de hemoglobina (13, 142). Cualquiera que sea el criterio aplicado, en cada país deben establecerse las normas mínimas aceptables. Esos objetivos pueden expresarse bien en términos de la proporción aceptable de individuos con una concentración de hemoglobina inferior a determinado nivel, o bien en términos de las probabilidades aceptables de que un individuo sufra de anemia a una concentración determinada de hemoglobina. Cuanto más elevadas sean las normas establecidas más difícil y costoso resultará alcanzarlas. Al establecerlas, conviene, pues, tener en cuenta los recursos financieros y de personal disponibles y las demás necesidades del país en materia de salud.

Si la prevalencia de la anemia y de las carencias nutricionales es baja no es necesaria ninguna acción de salud pública excepto para las mujeres embarazadas, que pueden necesitar una suplementación profiláctica para satisfacer la mayor necesidad de nutrientes (Fig. 4. B2). En zonas de prevalencia más elevada, en cambio, puede ser necesario establecer programas de acción para hacer frente al problema. Esas zonas pueden distribuirse en dos amplias categorías: las que presentan una elevada prevalencia de anemia nutricional y las de prevalencia moderada.

6.2 Zonas con una elevada prevalencia de anemia

Una vez se haya comprobado que una población particular presenta una prevalencia de anemia demasiado elevada, debe iniciarse un programa de suplementación terapéutica como el que a continuación se describe a grandes rasgos.

6.2.1 *Ensayo piloto de suplementación terapéutica* (Fig. 4. A2)

La forma exacta del ensayo puede diferir de una a otra región y dependerá hasta cierto punto de la información de que ya se disponga sobre las modalidades dietéticas locales y el estado nutricional de la población en cuanto a hierro, folato y vitamina B₁₂. Desde el punto de vista de la salud pública nada indica que la carencia de vitamina B₁₂ sea una causa importante de anemia nutricional, ni aun en países donde la ingesta de esta vitamina es muy baja, como en la India (16, 21). Por consiguiente, cuando en un lugar no existan pruebas en contra, se podrá prescindir en el ensayo de la carencia de vitamina B₁₂. Si se ha comprobado que la ingesta de folato es suficiente, lo que habrá que estudiar es el problema de la carencia de hierro (véase la sección *a*) siguiente). Si hay a la vez carencia de hierro y de folato, o si no se ha podido determinar con razonable certidumbre la índole de las deficiencias, el ensayo piloto debe

versar a la vez sobre el hierro y el folato (sección *b*). Aunque el caso es raro, puede ocurrir que la nutrición en hierro sea normal y que el problema consista exclusivamente en una carencia de folato (sección *c*).

a) Ensayo piloto de suplementación terapéutica de hierro

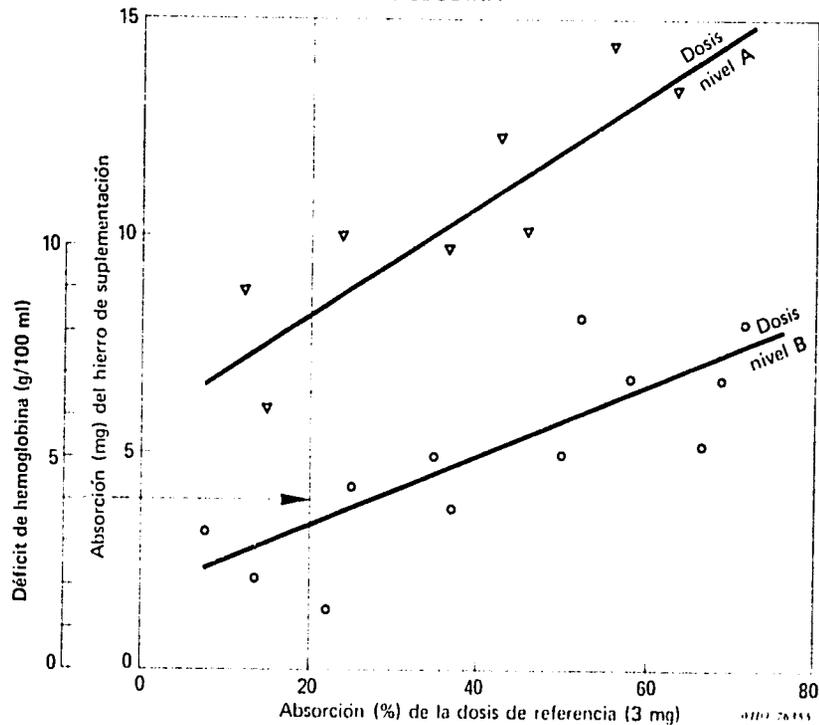
Cuando se sabe que, en una población, la causa de anemia es la carencia de hierro, el ensayo terapéutico piloto se ha de llevar a cabo con suplementos de hierro.

En la absorción del hierro suplementario no sólo influye el grado de carencia de hierro de los sujetos, sino otros factores tales como la composición de la dieta y la prevalencia de varios trastornos intestinales. De ahí que sea necesario establecer, por medio de un ensayo piloto, la dosis de una forma particular de hierro que se necesitará para conseguir un efecto determinado en la población objeto del ensayo, dentro de un periodo de tiempo dado, por ejemplo de tres meses. Esa estimación puede hacerse de dos maneras: *i*) midiendo la absorción con isótopos radiactivos y *ii*) estudiando la reacción hemoglobínica a las dosis de prueba.

En los casos en que se disponga de los medios adecuados, debe estudiarse en una muestra de sujetos de la población, con exclusión de las mujeres embarazadas, la absorción del hierro contenido en tabletas marcadas con isótopos, a 2 o más niveles de dosis de 50 a 200 mg. No es indispensable seleccionar a los sujetos al azar, pero sí deben abarcar todo el espectro del grado de carencia de hierro, incluida la anemia causada por esta carencia. Las tabletas de hierro marcadas que se empleen para el ensayo deben ser parecidas en todo lo demás a las que se emplearán subsiguientemente para suplementación, y se administrarán de la misma manera prevista para el programa de suplementación propiamente dicho, por ejemplo, con la misma comida. Las tabletas se administrarán durante cierto número de días con objeto de reducir al mínimo los efectos de las variaciones que de un día para otro pueden observarse en la absorción. También debe medirse en cada sujeto la absorción que se consigue en ayunas con una dosis de referencia de 3 mg de hierro en forma de ascorbato de hierro (II). La absorción obtenida con tabletas de hierro suplementario se compara después, para cada sujeto, con la absorción del hierro contenido en la dosis de referencia (Fig. 5) y se traza la línea de absorción máxima para cada nivel de dosis. Es sabido que la absorción disminuye durante la plétora de hierro. En los sujetos sin carencia de hierro la absorción media obtenida con una dosis de referencia es del 20% aproximadamente. Por consiguiente, la intersección de las líneas de absorción máxima con una línea vertical correspondiente a una absorción del 20% de la dosis de referencia (Fig. 5) indicará aproximadamente la cantidad media de hierro que puede esperarse que se absorba de las tabletas de hierro en cada nivel de dosis, después de un periodo prolongado de

suplementación, cuando la capacidad de absorción haya disminuido marcadamente. Si el objetivo propuesto consiste en alcanzar una concentración normal de hemoglobina en un plazo de tres meses, la experiencia ha demostrado que debe absorberse aproximadamente un miligramo de hierro al día por cada g/100 ml de déficit de hemoglobina. (Se presupone que las pérdidas de hierro son normales y no se tiene en cuenta la depleción de las reservas de hierro.) La dosis diaria requerida para permitir la absorción de esa cantidad puede tomarse, pues, de la figura, por interpolación entre las intersecciones de los dos niveles de dosis (véase Fig. 5, línea discontinua).

FIG. 5. ESTIMACION DE LA DOSIS DIARIA DE HIERRO NECESARIA PARA CORREGIR UN DEFICIT DE HEMOGLOBINA



Véanse las explicaciones que se dan en el texto.

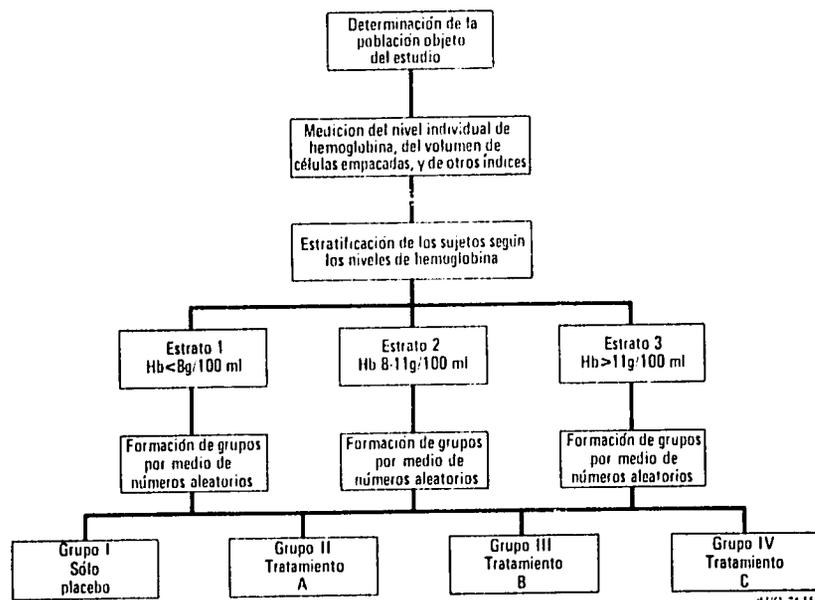
Cuando los estudios con isótopos no son practicable o cuando se desea confirmar esos estudios, puede llevarse a cabo un ensayo piloto para estudiar las reacciones hemoglobínicas en grupos de sujetos a los que se administran diferentes dosis de suplemento.

Las personas que participen en el ensayo deben ser una muestra representativa de la población, cosa que no ocurre necesariamente cuando

se seleccionan de una sección especial de la comunidad, por ejemplo, los enfermos que acuden a un hospital o reciben tratamiento en él. Debe haber un grupo para cada nivel de dosis que se trate de ensayar, más un grupo testigo al que sólo se administrará un placebo. La práctica de emplear a sujetos no anémicos como grupo "testigo" no es aceptable, porque es importante que la composición de este grupo sea la misma que la de los demás grupos en todos los aspectos. Los sujetos que participen en el ensayo deben distribuirse al azar entre los diversos grupos por medio de una tabla adecuada de números aleatorios. En las poblaciones con una prevalencia de anemia muy alta será aconsejable repartir los sujetos en varios estratos, según su concentración inicial de hemoglobina, y distribuir después dentro de cada estrato a los sujetos, al azar, entre los diversos grupos de tratamiento (Fig. 6). De esta manera se conseguirá una composición más regular de los grupos en lo que respecta a la concentración inicial de hemoglobina.

Con objeto de evitar que los sujetos de cualquier grupo sufran los efectos perniciosos de su anemia, los individuos gravemente afectados, con una concentración de hemoglobina inferior a un nivel predeterminado, no

FIG. 6. ORGANIZACION DE UN ENSAYO DE SUPLEMENTACION EN UNA POBLACION DONDE LA PREVALENCIA DE ANEMIAS ES ELEVADA, PARA DETERMINAR EL EFECTO DE UN NUTRIENTE EN TRES DOSIS DIFERENTES.



deben incluirse en el ensayo, y toda persona cuya hemoglobina descienda por debajo de ese nivel en el curso del ensayo deberá ser excluida.

El número de sujetos necesarios en cada grupo dependerá de la gravedad de la anemia y del grado de precisión con el que se desee determinar la elevación de hemoglobina. En la práctica, será necesario que en cada grupo terminen el ensayo por lo menos 30 sujetos.

Para decidir la duración del ensayo se deben tener en cuenta varios factores. En general, cuanto más prolongado es el ensayo más marcados son los efectos de pequeñas dosis de suplemento. Sin embargo, probablemente resultará más económico planear el ensayo piloto inicial sobre la base de la administración de dosis bastante elevadas durante un periodo de tiempo relativamente corto.

Es indispensable que haya una persona especialmente encargada de vigilar la ingestión diaria de las tabletas. Si no se fiscaliza debidamente el consumo del suplemento, los resultados que se obtengan podrán conducir a conclusiones erróneas.

Esos resultados pueden analizarse de varias maneras, por ejemplo, determinando la elevación media de hemoglobina en cada grupo o el número de individuos anémicos que sigue habiendo en cada grupo. Dado que cuanto más bajo es el nivel inicial de hemoglobina mayor es la respuesta que se espera, un método sensible de análisis será calcular, para cada grupo, la función regresiva de la concentración final de hemoglobina respecto de la inicial y comparar luego las funciones regresivas de los diferentes grupos (Cuadros 3 y 4, páginas 22 y 24).

b) Ensayo piloto de suplementación terapéutica de hierro y de folato

Cuando se ha comprobado que una anemia de alta prevalencia tiene por causa una carencia combinada de hierro y de folato, o cuando no está clara la influencia relativa de la carencia de hierro y la de folato, se deben incluir en el ensayo piloto estos dos suplementos. Cuando sea posible, conviene obtener una estimación de la dosis diaria de hierro necesaria, mediante estudios isotópicos como los que se describen a grandes rasgos en las páginas 36-39 (Fig. 5). Si no se pueden practicar estudios isotópicos, se pueden elegir arbitrariamente dos niveles de dosis de hierro, por ejemplo 50 y 100 mg de hierro en poblaciones con una dieta elevada en proteínas animales, o 100 y 200 mg en poblaciones con una dieta baja en esta clase de proteínas. La dosis de folato requerida probablemente será del orden de 500-1000 μ /mg, aunque dosis más elevadas, de 2 mg por ejemplo, ofrecerán un mayor margen de seguridad, sobre todo en las mujeres embarazadas.

El número de grupos necesarios dependerá del número de niveles de dosis seleccionados para el ensayo de los suplementos. En el tipo más simple, se ensaya un solo nivel de dosis de hierro y uno solo también de dosis de folato, con cuatro grupos a los que se administran respectivamente

placebo, hierro solo, folato solo y hierro y folato a la vez. Huelga decir que si los niveles de dosis son más numerosos hará falta mayor número de grupos (véase, por ejemplo, la página 20). Los procedimientos para formar los grupos e interpretar los resultados se describen en la sección *a)* precedente.

c) Ensayo piloto de suplementación terapéutica de folato

En los raros casos en que la nutrición en hierro es normal y la carencia de folato es la única causa de la anemia prevalente, el ensayo piloto terapéutico puede llevarse a cabo estudiando la reacción hemoglobínica a diferentes dosis de folato en grupos debidamente elegidos, según la descripción que se ha hecho.

d) Resultado de los ensayos piloto de suplementación terapéutica

El análisis de los resultados de los ensayos terapéuticos piloto puede revelar reacciones insuficientes o satisfactorias. Una reacción insatisfactoria indica que las dosis de suplemento han sido insuficientes o que el suplemento se ha absorbido bien o que la causa de la anemia es una deficiencia de nutrientes no incluidos en el ensayo. En este caso hay que replantear el ensayo (Fig. 4 A3) y repetir el estudio.

Si el análisis revela que la reacción fue satisfactoria, puede ser conveniente llevar a cabo otro ensayo para determinar el límite mínimo de suplementación eficaz. Debe tenerse presente, sin embargo, que el costo principal de un programa de suplementación no es el de la sustancia activa contenida en las tabletas sino el de las propias tabletas y, en particular, los gastos administrativos y de otra clase que acarrea su distribución.

6.2.2 Ensayos de suplementación terapéutica sobre el terreno (Fig. 4. A4)

En salud pública es imposible, en la práctica, supervisar el consumo diario de suplementos. A los ensayos piloto deben seguir, pues, ensayos llevados a cabo en las condiciones imperantes sobre el terreno antes de que pueda recomendarse la ejecución de ningún programa en escala nacional.

Los ensayos sobre el terreno deben llevarse a cabo en los grupos de población más expuestos. El plan preciso de esa clase de ensayos dependerá de la infraestructura de los servicios nacionales de salud. Por ejemplo, en un país donde los servicios de los dispensarios prenatales o los de las parteras visitadoras facilitan una buena cobertura de las mujeres embarazadas, se les puede encomendar la distribución de tabletas a las mujeres. Además de la distribución de tabletas hay que desarrollar una labor de educación sanitaria para conseguir que las tabletas se ingieran con regularidad. Para decidir la dosis de suplemento que se ha de emplear conviene tener en cuenta que, con frecuencia, el consumo de tabletas será irregular.

Los sujetos se repartirán aleatoriamente (con estratificación si hay una prevalencia muy elevada de anemia) en dos grupos, uno de los cuales recibirá el suplemento que se ensaya y el otro un placebo de apariencia idéntica. El intervalo entre las distribuciones sucesivas de tabletas debe ser el mismo que se prevea para la ejecución del programa en escala nacional, y será lo más corto posible, en función del número de visitas que el trabajador sanitario pueda hacer a las personas tratadas o de la previsión del número de visitas que éstas hayan de efectuar al centro sanitario o al dispensario local. Manifiestamente, cuanto más frecuente sea la relación con el trabajador sanitario, más probable será que se ingiera el suplemento. Claro que la mayor frecuencia de esa relación exigirá más personal de salud y hará, por consiguiente, que el programa de suplementación resulte más costoso. En la práctica, conviene hallar un equilibrio entre esos dos factores. Sin embargo, hay probablemente un mínimo de visitas por debajo del cual no cabe esperar buenos resultados, y ese mínimo depende del grado de comprensión y de motivación de las personas asistidas y del personal de salud. También se ha de tener presente que las tabletas de hierro representan un peligro para los niños de corta edad si, por accidente, las ingieren en gran número, y que cuanto menos frecuentes sean las visitas mayor habrá de ser el número de tabletas que la persona tratada haya de tener en su hogar en un momento determinado.

Terminado el periodo de ensayo, los resultados se pueden evaluar por los mismos métodos empleados en el análisis del ensayo piloto de suplementación.

Si con el ensayo sobre el terreno no se consigue reducir la prevalencia de la anemia a un nivel aceptable, habrá que repetir el ensayo con una o varias de las modificaciones siguientes:

- aumento de la regularidad del consumo de tabletas, distribuyéndolas con más frecuencia;
- mayor estímulo y preparación del personal sanitario que participe en el ensayo, e intensificación de la educación sanitaria para que las personas tratadas aprecien mejor la importancia de la regularidad en el consumo de las tabletas;
- aumento de la dosis de suplemento, ya sea incrementando la cantidad del mismo por tableta, ya sea aumentando el número de tabletas que deben ingerirse al día.

Si a pesar de las diversas modificaciones los ensayos sobre el terreno no produjeran resultados satisfactorios, puede ser conveniente que el personal de salud disponible concentre sus esfuerzos en las personas más anémicas, que son las más propensas a sufrir los efectos adversos e incluso las que pueden morir como consecuencia de su estado. Esto presupone la aplicación de algún método sencillo que permita al personal de salud determinar con un grado razonable de certidumbre los casos más graves de anemia (por ejemplo, los individuos con una concentración de hemoglobina de menos de

8 g/100 ml). Hay que examinar las posibilidades prácticas de esta clase de exámenes colectivos. Si se puede identificar a esas personas, cabe entonces planear expresamente para ellas ensayos de suplementación, con mayor frecuencia en las visitas del personal de salud disponible.

6.2.3 Programa nacional de suplementación terapéutica (Fig. 4. A6)

Una vez ejecutados con éxito los ensayos de suplementación sobre el terreno en los grupos de población más expuestos, se puede planear, presupuestar e iniciar un programa nacional de suplementación para cubrir esos mismos grupos. La eficacia del programa debe vigilarse constantemente durante su ejecución mediante comprobaciones periódicas de la concentración de hemoglobina o del volumen globular total en muestras elegidas al azar entre individuos cubiertos por el programa.

Como la finalidad natural de la suplementación terapéutica es el tratamiento de la anemia dentro de un periodo de tiempo razonablemente corto, un programa eficaz dará por resultado una población con una prevalencia más baja de anemia, para la cual (con la excepción de las mujeres embarazadas) quizás deje de ser precisa una suplementación a niveles terapéuticos. Siempre que sea posible, deben adoptarse medidas para facilitar asistencia profiláctica continua en forma de enriquecimiento o suplementación de bajo nivel (véase la sección siguiente) con objeto de que la población tratada siga teniendo una prevalencia baja de anemia.

6.3 Zonas donde la prevalencia de anemia es moderada

En las zonas donde la prevalencia de la anemia es moderada es indispensable efectuar ciertas mediciones, como por ejemplo las del hierro sérico, del porcentaje de saturación de la transferrina, de la protoporfirina eritrocítica, de la ferritina sérica, y del folato sérico y eritrocítico, para determinar la prevalencia de las carencias de hierro y de folato. Si se comprueba que hay una prevalencia considerable de alguna de estas carencias debe procurarse aumentar las ingestas del nutriente de que se trate. Como es muy difícil modificar los hábitos alimentarios, el enriquecimiento de los alimentos será posiblemente el mejor procedimiento para aumentar la ingesta dietética. Los programas de enriquecimiento pueden dirigirse hacia el conjunto de la comunidad, si la prevalencia de la carencia es elevada en toda ella, o hacia grupos de población vulnerables a los que puede llegarse mediante alimentos especiales, como por ejemplo, los niños de corta edad, a los que en algunos países se puede llegar por medio del enriquecimiento de los alimentos infantiles preparados industrialmente. Para ciertos grupos de población respecto de los cuales fuese impracticable el enriquecimiento puede ser necesaria la suplementación prolongada a bajo nivel.

6.3.1 *Ensayo piloto de suplementación profiláctica* (Fig. 4. C2)

Antes de emprender la ejecución de un programa de enriquecimiento de los alimentos o de suplementación de bajo nivel debe llevarse a cabo un ensayo piloto de suplementación para determinar si la administración de un suplemento dado reduce eficazmente la prevalencia de la carencia. Si se trata de un solo nutriente, el ensayo debe planearse de modo que un solo grupo testigo reciba un placebo y varios grupos reciban cantidades crecientes del nutriente en cuestión. Con objeto de ajustarse en la mayor medida posible a los procedimientos de enriquecimiento que se piensa emplear subsiguientemente, el suplemento deberá consumirse juntamente con las comidas. Es indispensable ejercer una estrecha vigilancia para tener la seguridad de que los sujetos consumen el suplemento con regularidad.

En el caso del hierro, puede medirse la cantidad absorbida en la dieta mediante estudios radioisotópicos preliminares, empleando la técnica del marcado extrínseco. De esta manera se podrá calcular con bastante precisión la cantidad de hierro suplementario que deberá absorberse para mejorar el balance de hierro en una cantidad determinada (Fig. 3, pág. 30). Después podrán llevarse a cabo otros estudios isotópicos para determinar cuánto hierro debe añadirse a la dieta para que se absorba la cantidad requerida. Si no se emplean métodos isotópicos, sólo se podrán evaluar los resultados del ensayo determinando si la prevalencia de la carencia, medida con los parámetros adecuados, ha disminuido a un nivel aceptable mientras que la prevalencia del grupo testigo ha permanecido invariable.

Si el ensayo piloto no da los resultados apetecidos habrá que replantearlo (Fig. 4. C3) y administrar mayor cantidad de suplemento, o, en el caso del hierro, administrar el suplemento en ayunas para evitar los efectos inhibidores de los alimentos.

6.3.2 *¿Enriquecimiento o suplementación?* (Fig. 4. C4)

Los resultados del ensayo piloto permitirán decidir si es mejor emplear el enriquecimiento o la suplementación para la ejecución del programa profiláctico. Particularmente en el caso del hierro, las grandes cantidades que deben absorberse y el hecho de que el hierro contenido en muchas dietas sea poco absorbible pueden requerir una adición tan cuantiosa que el enriquecimiento resulte manifiestamente imposible. Además, los hábitos dietéticos de la población pueden ser tales que no se disponga de ningún vehículo adecuado para el enriquecimiento. En cualquiera de esas situaciones, las medidas profilácticas deberán basarse en la suplementación. En los demás casos conviene explorar las posibilidades de enriquecimiento, porque con él la población dispone de una fuente continua de hierro.

6.3.3 Elección del aditivo y del vehículo para el enriquecimiento; ensayo de enriquecimiento simulado (Fig. 4. C5)

En la elección de la forma adecuada del nutriente para el enriquecimiento se deben tener en cuenta la medida en que es absorbible, su estabilidad durante el almacenamiento y bajo cocción, y sus efectos en los alimentos. El vehículo debe reunir las siguientes características: ha de ser compatible con el nutriente; ha de ser de consumo general en cantidades suficientes; y ha de ser objeto de algún proceso industrial centralizado (o se ha de distribuir) en un pequeño número de centros, para que sea posible la inspección y la vigilancia de la calidad del enriquecimiento.

En las páginas 25 a 28 del presente informe se examinan muchas de las características propias de los aditivos y vehículos para el enriquecimiento en hierro.

Una vez determinadas la forma del nutriente y su vehículo debe llevarse a cabo un ensayo de enriquecimiento simulado. En los ensayos simulados el nutriente se añade a las comidas en la cantidad y en el punto en que se haya de añadir cuando se administre combinado con el vehículo. Por ejemplo, si existe el propósito de enriquecer con hierro la sal común, en el ensayo simulado el producto de hierro puede añadirse a los alimentos en crudo, en las cantidades adecuadas, según el nivel de enriquecimiento propuesto. En el caso del hierro se llevarán a cabo estudios radioisotópicos iniciales para determinar en qué medida se absorbe el compuesto de hierro marcado. Si estos estudios permiten comprobar que la absorción es satisfactoria, y si ya se dispone del producto enriquecido, puede procederse inmediatamente a un ensayo de enriquecimiento (sección 6.3.4).

Sin embargo, para tener la certidumbre de que un enriquecimiento prolongado con hierro, a ese nivel, dará los resultados que se desean será aconsejable llevar a cabo un ensayo más prolongado con hierro sin marcar en lugar de los estudios isotópicos o para confirmar esos estudios. Se hará el ensayo con un grupo testigo y con otro que recibirá los mismos alimentos, a los que se habrá añadido el nutriente. En el caso del folato, en el que las técnicas radioisotópicas no dan resultados satisfactorios, este procedimiento será el único posible. El centro ideal para llevar a cabo el ensayo es una institución residencial donde sean posibles el mantenimiento de una vigilancia dietética estricta y la distribución aleatoria de los sujetos entre los dos grupos. Como las cantidades de nutriente que se administran son relativamente pequeñas, la evaluación de los resultados no podrá hacerse hasta pasados unos meses, lo que dependerá de la cuantía del suplemento y del grado de carencia (en el caso del folato, de 1 a 3 meses, y en el del hierro 6 meses o más). Si el ensayo no da resultado habrá que replantearlo (Fig. 4. C6) y repetirlo, o bien decidir que el enriquecimiento es ineficaz e inclinarse por una suplementación profiláctica (véase la sección 6.3.6).

6.3.4 *Ensayo de enriquecimiento* (Fig. 4. C7)

Cuando se ha comprobado la eficacia de un ensayo de enriquecimiento simulado, debe llevarse a cabo un ensayo de enriquecimiento real. Un grupo recibe el producto alimenticio enriquecido, mientras un grupo testigo comparable sigue recibiendo el producto en su forma habitual. Este ensayo puede desarrollarse también inicialmente en una institución residencial, pero debe repetirse después bajo condiciones más ajustadas a la realidad, por ejemplo, en lugares donde la distribución del producto se efectúa por los canales de suministro corrientes a todas las familias de un poblado determinado, pero no a las de un poblado similar, que hará las veces de testigo.

La evaluación de los resultados se efectuará determinando si el estado nutricional de los que reciben el producto enriquecido ha mejorado en medida adecuada en comparación con el estado del grupo testigo.

6.3.5 *Programa nacional de enriquecimiento* (Fig. 4. C8)

Una vez comprobada la eficacia de los ensayos de enriquecimiento, se puede trazar, calcular el coste y poner en ejecución un programa nacional de enriquecimiento. Sin embargo, habrá que vigilar continuamente la eficacia de ese programa para asegurarse de que el nutriente añadido sigue siendo fácil de obtener (tal es el caso, en particular, de las sales de hierro, en las que pueden registrarse variaciones marcadas e inexplicables, según los lotes) y para averiguar si con la modificación de los hábitos dietéticos el nivel de enriquecimiento sigue siendo suficiente.

6.3.6 *Ensayo de suplementación profiláctica sobre el terreno* (Fig. 4. C10)

Cuando el enriquecimiento de los alimentos no es practicable, el único procedimiento de profilaxis posible es la suplementación. Una vez que el ensayo piloto de suplementación profiláctica (Fig. 4. C2) haya indicado las cantidades probables de suplemento que se necesitan, puede llevarse a cabo un ensayo sobre el terreno por el mismo procedimiento empleado en los ensayos de suplementación terapéutica sobre el terreno (véase la pág. 40), con la única diferencia de que el nivel de suplementación será más bajo. Como la prevalencia de la anemia es menor, la evaluación de los resultados no se basará exclusivamente en las mediciones de hemoglobina del volumen globular total o de ambos, y requerirá además mediciones más directas de las concentraciones de hierro, de folato o de una y otra clase.

Si el ensayo sobre el terreno no es eficaz habrá que replantearlo (Fig. 4. C11) y repetirlo.

6.3.7 *Programa nacional de suplementación profiláctica* (Fig. 4. C12)

Comprobada la eficacia del ensayo de suplementación profiláctica sobre el terreno puede iniciarse en escala nacional un programa de suplementa-

ción profiláctica. Como en los demás tipos de programa nacional habrá que ejercer una vigilancia constante para asegurarse de que el programa sigue siendo eficaz.

7. RECOMENDACIONES

Encuestas patrocinadas por la OMS y otros organismos han puesto de manifiesto una elevada prevalencia de anemia nutricional, especialmente de anemia ferropénica, en muchos países. Aunque falta todavía mucha información fundamental, las causas, las consecuencias y la importancia sanitaria de la anemia nutricional se conocen suficientemente para poder formular una serie de recomendaciones sobre la información que se necesita en esta esfera y sobre las medidas de lucha y erradicación que se deben adoptar.

7.1 Metodología

a) El centro de referencia para las anemias, de Seattle, WA, EE. UU., ha prestado valiosos servicios en la normalización de las evaluaciones del hierro sérico y el suministro de patrones y muestras problema a los investigadores que colaboran en los proyectos de la OMS. La normalización de las mediciones de la capacidad total de fijación de hierro no ha sido tan eficaz y requiere más estudio. Se deben seguir utilizando los servicios de este centro de referencia.

b) El radioinmunoensayo de la ferritina sérica recientemente establecido parece ser un método excelente de evaluación de las reservas de hierro y pudiera resultar particularmente valioso para determinar los cambios del balance del hierro ocasionados por los regímenes de suplementación o enriquecimiento. Por la complejidad de este ensayo, es posible que convenga establecer un laboratorio colaborador central al que puedan enviar sus especímenes los investigadores que participen en los estudios patrocinados por la OMS. Por otra parte, se deberían suministrar, si es posible, antígeno, anticuerpo marcado y patrones adecuados a determinados laboratorios deseosos de establecer el método.

c) Para aumentar la validez de la comparación de los resultados de los ensayos realizados en distintos laboratorios colaboradores, se debe dar mayor uniformidad a los procedimientos seguidos en la determinación de las concentraciones de folato en el suero y los hematíes y se debe establecer un método más normalizado para la evaluación cuantitativa del folato de la dieta.

d) En algunas zonas, se necesita un procedimiento sencillo de examen de la población en masa que permita al personal de salud pública detectar a los individuos muy anémicos (v. g., los que tienen una concentración de

hemoglobina por debajo de 8 g/100 ml de sangre). Estos procedimientos deben ensayarse sobre el terreno para comprobar su eficacia.

7.2 Efectos nocivos de la anemia nutricional y de las deficiencias nutricionales

Deben definirse con más precisión los efectos nocivos de la anemia moderada y de la deficiencia de hierro y folato sin anemia. El conocimiento de dichos efectos permitirá hacer, con sentido práctico, un análisis costo/beneficio de los programas de lucha propuestos.

a) Estudios recientes han mostrado que la anemia reduce el rendimiento de trabajo máximo o submáximo. Es indispensable que esas investigaciones se amplíen y que se incluyan en ellas estudios del rendimiento y la productividad del trabajo en condiciones prácticas, con atención especial al plan y al método experimentales. Para facilitar la planificación de estudios apropiados, los investigadores deben colaborar con expertos en determinación del rendimiento del trabajo, antropólogos, bioestadígrafos y economistas sanitarios.

b) Aunque existen ya algunos indicios de que la deficiencia de hierro puede afectar a la inmunidad celular y humoral y alterar la función de los granulocitos, hay que estudiar más a fondo los efectos de la deficiencia de hierro, aparte de su influencia en la síntesis de la hemoglobina.

c) Es necesario determinar los efectos nocivos de la deficiencia de folato cuando no hay anemia.

7.3 Disponibilidad de hierro de las diferentes dietas

Se sabe desde hace mucho tiempo que la cantidad de hierro dietético disponible para la absorción es extremadamente limitada, pero ha sido recientemente cuando se ha logrado contar con métodos isotópicos que permiten medir con exactitud la absorción. Los estudios hechos con esos métodos han revelado grandes diferencias en la disponibilidad de hierro procedente de distintas dietas. Estas diferencias indican que las estimaciones de la cantidad de hierro ingerido, expresada en mg/día y calculada según los cuadros o las mediciones químicas, son de un valor muy limitado.

a) Hay que hacer más estudios radioisotópicos sobre la disponibilidad de hierro en las dietas típicas de diferentes zonas. Esos estudios deben abarcar la determinación de la absorción de una dosis de referencia de hierro (3 mg, como ascorbato de hierro (II)) para permitir la comparación entre dietas y sujetos distintos. Esta información permitirá, una vez conocido el

contenido total de hierro de la dieta, llegar a estimaciones válidas de la cantidad de hierro que podrán absorber de la dieta los sujetos normales y los que presentan deficiencia de hierro. Será posible asimismo una planificación más racional de los programas destinados a la erradicación de la deficiencia de hierro.

b) Hay que adquirir más información acerca de los inhibidores y los promotores de la absorción de hierro y aplicarla a los trabajos encaminados a aumentar la absorbibilidad del hierro dietético, especialmente en las zonas donde es frecuente la deficiencia de hierro.

7.4 Prevalencia de la anemia nutricional y de la deficiencia de nutrientes hematopoyéticos

Son muchos los países en que se dispone ya de datos adecuados sobre la prevalencia. Donde esto no sea así, hay que llevar a cabo encuestas debidamente organizadas y sometidas a control estadístico. Lo mejor sería que, además de la hemoglobina, del índice hematócrito o de ambos, se midieran en esas encuestas la concentración de hierro en el suero, el porcentaje de saturación de la transferrina, y las concentraciones de ferritina en el suero, del folato en el suero y los hematíes y de la vitamina B₁₂ en el suero. No obstante, aunque sólo se determine la hemoglobina, el índice hematócrito o aquélla y éste, la observación de una prevalencia elevada de anemia puede proporcionar una base para la acción sanitaria.

7.5 Administración de suplementos

En los grupos de población con una prevalencia alta de anemia nutricional, deben hacerse ensayos terapéuticos piloto de administración de suplementos, que deben centrarse inicialmente en las personas que tengan la prevalencia más alta de anemia y en las más expuestas a sufrir los efectos nocivos de la anemia, como las mujeres embarazadas y los niños de edad preescolar. Será conveniente asimismo estudiar ciertos grupos de población definidos y accesibles, por ejemplo, los niños de las escuelas o los trabajadores de los grandes establecimientos industriales.

a) Cuando no esté clara la naturaleza de la deficiencia (o de las deficiencias) causantes de la anemia, puede ser necesario determinarla por medio de un ensayo terapéutico piloto de administración de suplementos.

b) Cuando se conozca la naturaleza de la deficiencia, debe hacerse un ensayo piloto de administración de suplementos para determinar la cantidad de suplemento necesaria para corregir la anemia.

c) Una vez terminado satisfactoriamente el ensayo piloto de administración de suplemento, se han de realizar ensayos terapéuticos de administración de suplementos sobre el terreno, que deben ir acompañados de trabajos de investigación operativa sobre el método más eficaz de distribución de suplementos dentro de los límites de los recursos disponibles.

En algunas situaciones puede ser necesario concentrar la lucha en el sector anémico de la población. Para ensayar la practicabilidad de este método, deben hacerse estudios operativos en varios países con alta prevalencia de anemia.

d) Una vez que los ensayos piloto y práctico de administración de suplementos han dado la información adecuada, debe organizarse un programa nacional terapéutico de administración de suplementos entre los grupos de población más expuestos. Cualquier programa de este tipo debe vigilarse continuamente para asegurar el mantenimiento de su eficacia.

7.6 Enriquecimiento con hierro

En varios países desarrollados se practica ya el enriquecimiento de los alimentos con hierro. Muchos de estos programas de enriquecimiento se iniciaron antes del establecimiento de ciertas técnicas de investigación ahora disponibles. Por lo tanto, sólo existe una información limitada en lo que respecta a la absorbibilidad del hierro añadido y la eficacia del enriquecimiento.

a) Hay que continuar el estudio de la disponibilidad de los compuestos de hierro corrientemente usados en los programas de enriquecimiento (principalmente en los alimentos para lactantes y en la harina y los productos cereales) y de los efectos de esos programas.

b) Cuando con los métodos de enriquecimiento actuales no se consiga reducir la prevalencia de la deficiencia de hierro a un nivel aceptable, habrá que modificar los programas existentes u organizar programas nuevos.

c) En cualquier país donde se tenga el propósito de introducir cambios en el programa de enriquecimiento o de iniciar un programa de este tipo, habrá que vigilar cuidadosamente a ciertos grupos seleccionados (v. g., observando los cambios de la ferritina sérica) para estudiar los efectos de la administración de suplementos; debe prestarse una atención particular a los individuos con reservas bajas de hierro para ver si éstas aumentan. Se deberá prestar también especial atención a los individuos con merma en la regulación de la absorción de hierro, como ocurre en la hemacromatosis y la talasemia, para evitar que el hierro adicional dé lugar a la formación de una sobrecarga de hierro.

d) En zonas con una prevalencia elevada de la deficiencia de hierro, hay que hacer todo lo posible para encontrar una combinación conveniente de la preparación de hierro y del vehículo que se hayan de utilizar en los ensayos de enriquecimiento.

e) Cuando se estén ensayando compuestos de hierro para su uso en programas de enriquecimiento, el criterio sobre la conveniencia se debe basar en la biodisponibilidad determinada por estudios isotópicos en el hombre, equivalente al 75% por lo menos de la del sulfato de hierro (II). No es recomendable el uso de compuestos de biodisponibilidad más baja dada la probabilidad de que sus efectos sean menos previsibles.

f) En las zonas con alta prevalencia de deficiencia de hierro, una vez elegido un compuesto de hierro y un vehículo, deben hacerse ensayos de enriquecimientos simulados; cuando los resultados sean buenos, se deben planificar y ejecutar ensayos de enriquecimiento sobre el terreno.

g) Una vez se compruebe que los ensayos sobre el terreno dan los resultados apetecidos, se debe planificar y ejecutar un programa nacional de enriquecimiento con hierro, con una vigilancia adecuada y continua para asegurar su éxito.

7.7 Enriquecimiento con folato

En las poblaciones con una prevalencia elevada de deficiencia de folato, hay que buscar un vehículo conveniente para el enriquecimiento con folato y hacer ensayos apropiados para determinar la practicabilidad y la eficacia del enriquecimiento.

7.8 Enseñanza y formación profesional

La lucha contra la anemia nutricional requiere la formación de personal de todas clases, tanto médicos como otras categorías de personal de salud pública, tecnólogos de alimentos, químicos y agrónomos.

a) Los países en que haya escasez de personal especializado para ejecutar esos programas deben recibir asistencia internacional para la formación de personal nacional, preferiblemente en centros regionales donde es más probable que las condiciones sean parecidas a las existentes en el país del alumno.

b) Se recomienda el establecimiento de varios centros regionales para asistir a los programas de formación mencionados y para actuar como centros de referencia y de normalización para los países vecinos.

7.9 Cooperación internacional

Es muy conveniente que se mantenga una estrecha cooperación internacional para la solución de los problemas globales de la anemia nutricional, ya que así se facilita el intercambio de ideas y de experiencias y se produce un efecto de mutuo estímulo entre todos los interesados. Por otra parte, las instituciones con experiencia en la elaboración y la aplicación de los métodos de laboratorio más perfeccionados deben ayudar a los grupos de investigación cuyos recursos y capacidad sean más limitados.

Anexo I

LISTA DE PARTICIPANTES

Participantes:

- Dr. K. Ahmed, Centro Médico de Energía Atómica, Hospital de la Escuela de Medicina, Chittagong, Bangladesh
- Dr. A. Ashworth, Servicio de Investigación del Metabolismo Tropical, Universidad de las Indias Occidentales, Kingston, Jamaica, Indias Occidentales
- Dr. Aung Than Batu, Profesor de Medicina, Jefe de la División de Hematología e Investigación Clínica, Departamento de Investigaciones Médicas, Ministerio de Salud, Rangún, Birmania
- Dr. R. B. Baggs, Escuela de Medicina Harvard, Centro Regional de Investigación en Primates de Nueva Inglaterra, Southborough, MA, Estados Unidos de América
- Dr. S. J. Baker, Profesor de Medicina, Servicio de Investigaciones Wellcome, Hospital del Colegio Médico Cristiano, Vellore, Tamil Nadu, India (*Relator*)
- Dr. T. H. Bothwell, Profesor de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, África del Sur
- Dr. Sheila T. Callender, Consultor en Medicina, Departamento de Medicina Clínica de Nuffield, The Radcliffe Infirmary, Oxford, Inglaterra
- Dr. C. A. Finch, Profesor y Jefe, División de Hematología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Washington, Seattle, WA, Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. L. Garby, Departamento de Fisiología, Universidad de Odense, Dinamarca
- Dr. L. Hallberg, Profesor de Medicina, Universidad de Göteborg, Departamento de Medicina II, Suecia
- Dr. G. Izak, Profesor de Medicina, Jefe de Departamento, Laboratorio de Investigaciones Hematológicas, Hospital de la Universidad Haassah, Jerusalén, Israel
- Dr. D. Karyadi, Director, Balai Penelitian Gizi Unit Semboja, Instituto de Investigación en Nutrición, Ministerio de Salud, Bogor, Indonesia
- Dr. M. Layrisse, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela
- Profesor Munho Lee, Presidente, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Hospital de la Universidad Nacional de Seúl, República de Corea
- Dr. H. McFarlane, Profesor de Patología Química, Departamento de Bioquímica Médica, Escuela de Medicina, Universidad de Manchester, Inglaterra
- Sr. J. Pfister, HACO A. G., Gumligen, Berna, Suiza
- Dr. B.S. Narasingha Rao, Subdirector, Instituto Nacional de Nutrición, Tarnaka, Hyderabad, India.
- Dr. J. L. Smith, Profesor Asociado Swanson de Bioquímica y Medicina Interna, Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Nebraska, Omaha, NE., Estados Unidos de América
- Dr. S. K. Sood, Profesor Asociado de Patología, Departamento de Patología, Instituto Panindio de Ciencias Médicas, Ansari Nagar, Nueva Delhi, India (*Relator*)
- Dr. D. Titus, Mallinckrodt Chemical Works, St. Louis MO, Estados Unidos de América
- Dr. F. E. Viteri, Jefe, División Biomédica, Instituto de Nutrición de Centro

América y Panamá, Carretera Roosevelt Zona 11, Ciudad de Guatemala, C. A.,
Guatemala
Dr. Winterhalter, Ciba Geigy, Basilea, Suiza

Representantes de otras organizaciones:

Organismo Internacional de Energía Atómica

Sr. R. A. Dudley, Sección de Aplicaciones Médicas, Departamento de Investigación
e Isótopos, OIEA, Viena, Austria

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

Dr. L. J. Teply, Nutriólogo Principal, División de Conservación de Alimentos,
UNICEF, Nueva York, NY, Estados Unidos de América

Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional

Dr. S. Kahn, Oficina de Nutrición, US-AID, Washington, DC, Estados Unidos de
América

Secretaría:

Dr. W. Keller, Oficial Médico, Nutrición, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
Dr. E. M. DeMaeyer, Oficial Médico, Nutrición, OMS, Ginebra, Suiza

Anexo 2

LA ABSORCIÓN DE HIERRO PROCEDENTE DE COMIDAS COMPLETAS DE DIFERENTES TIPOS DETERMINADA POR MEDIO DE ESTUDIOS CON HIERRO RADIACTIVO

CUADRO 5. ABSORCIÓN DE HIERRO PROCEDENTE DE DIETAS VENEZOLANAS TÍPICAS*

Sujetos (No.)	Zona geográfica	Ingredientes principales de las comidas	Ingreso de energía ^a	Ingreso de hierro total (mg)	Absorción de hierro total (mg)	Absorción de hierro no hem (%)			Absorción de la dosis de referencia (%)
						Desayuno	Comida	Cena	
15	Andes	Hortalizas	1036 (4335)	10,4	0,4	1,5	2,4	2,0	14,1
12	Central	Hortalizas	1119 (4682)	12,7	0,6	1,2	3,5	2,5	19,2
15	Costera	Hortalizas, pescado, fruta	1351 (5653)	9,5	0,9	5,2	7,1	12,8	27,4
13	Costera	Hortalizas, pescado, fruta	1351 (5653)	9,5	1,2	7,1	11,4	17,4	31,5
14	Andes	Hortalizas	2000 (8368)	16,6	0,7	1,9	2,2	1,4	25,4

* Datos procedentes de M. Layrisse y cols. (89) y de observaciones inéditas de N. Colman y cols. (1974) y de M. Layrisse (1974).

^a El ingreso de energía se expresa aquí en kilocalorías y kilojulios, estos últimos entre paréntesis. Los factores de conversión son: 1 kcal = 4,184 kJ; 1J = 0,239 cal.

CUADRO 6. ABSORCIÓN DE HIERRO PROCEDENTE DE DIETAS DE TRIGO INDIAS*

Sujetos	Comida	Contenido de hierro (mg)			Absorción (%) (M ± ET) ^a
		Comida	Marca radiactiva	Total	
Normales (n = 17)	desayuno de trigo	5,1	1,0 ^b	6,1	2,1 ± 0,39
Hospitalizados, no anémicos (n = 5)	desayuno de trigo	5,1	1,0 ^b	6,1	1,5 ± 0,25
Normales (n = 10)	desayuno de trigo + comida de trigo	17,7	1,0 ^c	18,7	1,8 ± 0,34
Normales (n = 7)	desayuno de trigo + comida de arroz	15,1	7,5 ^c	22,5	3,3 ± 1,01

* Narasingha Rao, observaciones inéditas, 1974.

^a Media ± error típico.

^b ⁵⁹Fe Cl₃.

^c ⁵⁹FeSO₄.

CUADRO 7. ABSORCIÓN DE HIERRO PROCEDENTE DE COMIDAS INDIAS BASADAS EN ARROZ*

Sujetos	Comida	Contenido de hierro (mg)			Absorción (%) (M ± ET) ^a
		Comida	Marca radiactiva	Total	
Hospitalizados, no anémicos (n = 10)	Comida de arroz	9,6	1,0 ^b	10,6	2,6 ± 0,87
Anémicos ^c (n = 7)	Comida de arroz	9,6	1,0 ^b	10,6	12,6 ± 4,03
Normales (n = 60)	Comida de arroz	9,6	5,0 ^d	14,6	5,5 ± 0,68
Hospitalizados, no anémicos (n = 7)	Arroz "Idli"	10,0	0,5 ^b	10,5	1,2 ± 0,42

* Narasingha Rao, observaciones inéditas, 1974.

^a Media ± error típico.

^b ⁵⁹FeCl₃.

^c Concentración de hemoglobina inferior a 10 g/100 ml de sangre.

^d ⁵⁹FeSO₄.

CUADRO 8. ABSORCIÓN DE HIERRO NO HEM PROCEDENTE DE ALGUNAS COMIDAS SUECAS*

Sujetos (n)	Comida	Contenido de hierro no hem (mg)	Absorción		
			Dieta (%) (M ± ET ^a)	Dieta (mg)	Dosis de referencia (%) (M ± ET ^a)
8	Carne, patatas, alubias, leche	3,1	11,6 ± 2,9	0,36	24,8 ± 2,6
	Emparedados (queso, salchichas), leche	4,6	4,4 ± 1,4	0,20	
8	Tortas, compota, leche	5,1	1,7 ± 0,4	0,09	20,4 ± 1,6
	Frijoles, carne de cerdo, leche	5,4	4,0 ± 1,0	0,22	
9	Albóndigas, patatas, arándanos, leche	2,6	5,4 ± 1,3	0,14	19,5 ± 3,4
	Sopa de guisantes, carne de cerdo, leche	3,5	4,8 ± 1,1	0,17	

* L. Hallberg, observaciones inéditas, 1974.
^a Media ± error típico.

Anexo 3

COMPUESTOS DE HIERRO PARA ENRIQUECER ALIMENTOS^a

El sulfato de hierro (II), FeSO_4 , se usa mucho tanto en el enriquecimiento de alimentos, cuando se considera necesario hierro soluble, como en dosis terapéuticas para el tratamiento de la anemia ferropénica aguda. En el mercado suelen existir dos formas farmacéuticas del compuesto: FeSO_4 deshidratado con 1½-2 moles de agua, y $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: el agua, débilmente retenida, pasa con facilidad a las preparaciones mixtas y secas, lo que hace la segunda forma inconveniente en muchos casos (143). El sulfato de hierro (II) tiende a enranciar y decolorar la harina (144) y los alimentos ricos en proteína como los alimentos animales semisintéticos (14) y la mezcla grano (maíz)-soja-leche (146). No obstante, se ha usado como compuesto de hierro en algunas preparaciones alimenticias para el destete, por ejemplo, el alimento indígena de Kerala (KIF) de la India (147).

Experimentos en los que se ha administrado pan (148-152) o leche desnatada y azúcar (146) enriquecidos con hierro, a voluntarios, y pan (153) o fórmulas para lactantes (154-156), a ratas y cerdos destetados (145), han confirmado que la biodisponibilidad de ambas formas es mejor que la de la mayoría de los otros compuestos ensayados. En lo que respecta al costo, el sulfato de hierro (II) ocupa hoy el lugar más bajo en la escala de precios de productos comparables. El nivel de toxicidad parece ser bastante alto; la DL_{50} para las ratas es 500 mg de FeSO_4/kg de peso corporal (157). Para enriquecer la sal común (NaCl) con sulfato de hierro (II), el Instituto Nacional de Nutrición, de Hyderabad (India), recomienda la preparación de una fórmula que contenga, por kg de sal, 2 500 mg de FeSO_4 , 1000-2500 mg de $(\text{NaPO}_3)_6$ (hexametafosfato sódico) como sustancia capaz de formar iones complejos, y 500-1500 mg de NaHSO_4 (sulfato monosódico) para evitar la decoloración (158, 159). Los aditivos no influyen sobre la absorbibilidad del hierro. En Guatemala se proyecta el uso de hexametafosfato sódico y de fosfato disódico (Na_2HPO_4) para el mismo fin (160). En condiciones climáticas moderadas, más bien secas, incluso el sulfato de hierro (II) puro añadido a la sal y luego cocido con arroz no altera el color ni el sabor de la comida (161). La preparación del alimento parece tener poco efecto sobre la biodisponibilidad del compuesto (156, 162). El objetivo es preparar una forma "revestida" o "estabilizada" de sulfato de hierro (II) que inhiba los efectos nocivos sobre la harina durante el almacenamiento pero que mantenga la buena absorbibilidad de este

^a Este anexo se basa en un documento redactado por el Dr. Karin Schiele, Científico, Nutrición, OMS, Ginebra, Suiza.

compuesto en el tubo digestivo (163). Una patente de la URSS describe la mezcla de sulfato de hierro (II) con algunos ácidos existentes en los alimentos para mejorar la biodisponibilidad (164).

El hierro reducido puede producirse por medio de la reducción del óxido de hierro por el hidrógeno o por electrólisis; el primer método se usa principalmente para el enriquecimiento de la harina y el grano (maíz) (143). Su biodisponibilidad y su reactividad química dependen del tamaño de las partículas; cuanto más pequeñas sean mejor será la absorbibilidad (149, 165). En experimentos de alimentación con voluntarios (148-151) y animales (145, 153, 166), la absorción de hierro reducido cocido en el pan y en panecillos o administrado con alimentos ricos en proteínas fue la misma (145, 148) o ligeramente más baja (149, 151, 153) que la del sulfato de hierro (II). No obstante, en 2 casos (150, 166) se observó que varios lotes de hierro elemental se absorbían bastante mal. Estos 2 informes no especifican el tamaño de las partículas del hierro usado. Cuando el contenido de hierro ionizable de una extracción de ácido clorhídrico diluido (jugo gástrico simulado) se tomó como patrón para evaluar la disponibilidad de hierro, se observó que en el pan blanco enriquecido con hierro elemental esa disponibilidad era mayor que en el pan integral, en el 24% aproximadamente (167).

Los problemas tecnológicos planteados por el enriquecimiento con hierro reducido (ranciedad de los alimentos, etc.) son similares a los observados con el sulfato de hierro (II) (168). No obstante, según trabajos experimentales efectuados en Paquistán, el hierro reducido tiene menos efectos adversos sobre la calidad del pan que el sulfato de hierro (II) y el gluconato de hierro (II) (169). Para evitar que las partículas de hierro, que son bastante pesadas, se separen de un producto cereal durante el cernido, puede aplicarse una suspensión de hierro junto con un éster comestible del glicerol o el sorbitol y un ácido graso, como se describe en una patente reciente de los Estados Unidos de América (170).

Los fabricantes de alimentos usan mucho los *fosfatos de hierro* a causa de su poca tendencia a reaccionar con otros componentes de los alimentos. Por otra parte, su biodisponibilidad en ciertas condiciones parece ser bastante baja (148, 153, 155, 166), pero puede aumentarse considerablemente por el tratamiento térmico del alimento enriquecido, por ejemplo, la esterilización de una fórmula para lactantes basada en la leche (156, 171) o el cocimiento del pan (153, 162) (ambos enriquecidos con ortofosfato o pirofosfatos de hierro (III)). A primera vista, estas observaciones parecen contradecir algunos de los experimentos antes mencionados, pero, de hecho, apoyan la suposición de que la absorción de hierro depende de numerosas variables.

Se han usado los siguientes compuestos:

El *pirofosfato de hierro (III)*, $\text{Fe}(\text{P}_2\text{O}_7)_3$, y el *pirofosfato de hierro y sodio* se usan principalmente para el enriquecimiento de los alimentos para

lactantes y pastas (143), así como de los productos que contienen harina de cacao, en los que no producen fácilmente ninguna deterioración del color (172) o del sabor (173). Se han hecho estudios experimentales consistentes en la administración de pan a voluntarios (148, 162, 174), así como estudios de alimentación de animales con los que se ha utilizado leche (175), pan (153) y alimentos ricos en proteínas para cerdos destetados (145). Los resultados han sido contradictorios.

El ortofosfato de hierro (III), FePO_4 , se usa cuando se necesita una forma de hierro insoluble pero no elemental. Se conocen varios estados de hidratación; los productos comerciales suelen contener 3-4 moles de agua. Su absorbibilidad depende de la solubilidad en ácidos diluidos; por ejemplo, en el pH gástrico puede variar entre el 75% y el 95% según el producto (143). Este hecho podría explicar los datos contradictorios en cuanto a la biodisponibilidad del compuesto (152, 153, 155, 162, 166).

El polifosfato de hierro (III), un complejo de polifosfato de cadena larga, precipita la proteína de los desechos industriales, como, por ejemplo, el suero ácido comercial y los desperdicios de la patata. El producto liofilizado tiene 8-15% de hierro y 15-50% de proteína (176) y es blanco, esponjoso y de sabor ligeramente ácido. Por tanto, puede ser conveniente para el enriquecimiento de los alimentos con hierro y proteína (177). Cuando se añade polifosfato de hierro (III) a la leche completa, el 70-90% del hierro se encuentra en la caseína precipitada ácida en una forma no dializable (178) lo que podría aprovecharse en la fabricación de queso. La biodisponibilidad de un polvo de polifosfato de hierro (III) parece comparable a la del sulfato de hierro (II) y la del tetraacetato de etilendiamina disódico de hierro (II) (145).

El sulfato de hierro (III), $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, se ha usado como aditivo del pan en voluntarios (148) y como aditivo alimentario en pollos y ratas anémicos (166). Se ha observado que en los animales los efectos son relativamente buenos; usado con el pan, la tasa de absorción es aproximadamente un tercio de la del sulfato de hierro (II).

El carbonato de hierro (II), FeCO_3 , es probablemente la forma más usada de añadir hierro a los piensos del ganado y de las aves de corral, aunque no ha resultado muy eficaz en los experimentos de alimentación con pollos y ratas (166, 179).

El cloruro de hierro (III), FeCl_3 , se usa para el enriquecimiento de la leche desnatada en polvo (180) y se ha ensayado también en la harina (181). Aunque algunas leches desnatadas son susceptibles a la oxidación catalizada por el hierro, se estabilizan durante la concentración que precede a la desecación y permanecen estables tanto en el polvo como en la leche reconstituida. Para prevenir la polimerización durante la hidrólisis (los polímeros de hierro son biológicamente inaprovechables) ha resultado eficaz la adición de 20 mmol de fructosa, sorbitol o xilitol o de ácido cítrico o glucónico (182) a 1 mmol de cloruro de hierro (III). En lo que respecta a

la biodisponibilidad, el cloruro de hierro (III) parece estar en el extremo superior de la escala (166, 181).

El sulfato de amonio y hierro (II), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{FeSO}_4$, se ha ensayado en experimentos con animales en los que se ha observado que se absorbe bastante bien (166).

El etilendiaminotetracetato ferro(II)-disódico y el etilendiaminotetracetato ferro(III)-sódico merecen que se les preste una atención especial en el futuro. Los experimentos han mostrado hasta ahora una tasa de absorción similar a la del hierro de la hemoglobina tanto en los animales (145) como en los niños de edad preescolar (160). No parecen entrar en la mezcla de hierro inorgánico de la dieta, es decir, que su disponibilidad no se modifica por las sustancias inhibidoras contenidas en el alimento. El Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), de Guatemala, ha proyectado estudios sobre la estabilidad del etilendiaminotetracetato ferro(III)-sódico durante la cocción junto con estudios sobre el terreno a largo plazo con azúcar enriquecido (10 mg de hierro del compuesto/60 g de azúcar en grupos de población más importantes (160). Los estudios prácticos efectuados en Tailandia con salsa de pescado enriquecida (136) parecen prometedores. La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América no ha puesto objeciones a la administración diaria de 60 a 120 mg de este compuesto a los adultos, pero hay que vigilar estrechamente a estas personas para detectar deficiencias de oligoelementos (J. C. Chopra, comunicación personal al INCAP, 1974).

El citrato de hierro (II) se ha ensayado en la India para el enriquecimiento de la sal (158). La biodisponibilidad medida en voluntarios de ambos sexos fue satisfactoria (absorción de la sal sola, 25%; con alimento, 8%), pero la estabilidad de la sal enriquecida resultó insuficiente. Durante el almacenamiento a la temperatura ambiente apareció en el curso de una semana un color amarillo verdoso, a causa muy probablemente de la humedad contenida en la sal. En ratas alimentadas con preparaciones de soja, la disponibilidad de ferro(II)-citrato y de ferro(III)-citrato fue respectivamente el 89% y el 87% de la del ferro(II)-sulfato (156), mientras que la absorción intestinal de un preparado de dicitrato tetrasódico de hierro (II) polimerizado (peso molecular 1 500) introducido *in situ* en el tracto duodenal de las ratas fue considerablemente más baja que la del sulfato de hierro (II) (183). Los autores indican que el peso molecular de los quelatos no debe ser demasiado grande.

El citrato ferro(III)-amónico puede llegar a ser uno de los compuestos de hierro más usados para el enriquecimiento de los alimentos, pero sigue siendo relativamente caro. Se han conseguido buenos resultados al añadirlo a la harina (150, 153, 169, 184-186) y a los productos lácteos (180, 187-189), y si bien se han observado efectos secundarios adversos (deterioro del color con café, etc.) éstos han sido de menor importancia que los ocasionados por la mayoría de los compuestos de hierro más solubles

(172). Parecen particularmente prometedores los ensayos con requesón: 100 g de requesón hecho con leche enriquecida con 20 mg de Fe/litro proporcionan un tercio de la ración de hierro diaria recomendada para una mujer adulta (188). Para el enriquecimiento de la harina en las zonas donde no hay instalaciones para la molienda de cereales se ha recomendado, y ensayado en Irán (186), el uso de una mezcla de citrato ferro (III)-amónico, riboflavina y calcio, junto con levadura desecada en bolsas de plástico independientes, dentro de un recipiente de hojalata. En experimentos en animales la biodisponibilidad del citrato de hierro (III) amonio ha resultado comparable a la del sulfato, fumarato y otros compuestos de hierro (II) (166). Los ensayos con 2 grupos de 110-120 mujeres mostraron, sin embargo, que el pan enriquecido con citrato de hierro (III) amonio no influía más sobre la concentración de hemoglobina que el pan ordinario (190).

El fumarato de hierro (II) podría convertirse en el compuesto de hierro del futuro, especialmente para alimentos mezclados (144). Actualmente se usa en los Estados Unidos de América para las preparaciones de maíz-soja-leche (MSL) (450 mg de fumarato de hierro (II)/kg de MSL) de los programas de asistencia alimentaria (143) en las que el sulfato de hierro (II) ocasionaría ranciedad. En ensayos de alimentación con niños de corta edad, se observó que se absorbía el 6% del hierro añadido (146), lo que significa que una ración de 80-100 g de MSL/día con un contenido de 15 mg de hierro añadido administrada a los niños de más de un año de edad, según las recomendaciones de la OMS/UNICEF (146), proporcionará diariamente a cada niño 0.9 mg de hierro suplementario. En los Estados Unidos de América el precio del fumarato de hierro (II), aunque moderado, era en 1970 siete veces mayor que el del hierro reducido y aproximadamente tres veces superior al del sulfato de hierro (II) (144).

El gluconato de hierro (II) resulta aún quizás demasiado costoso para que se pueda pensar en utilizarlo en los programas de enriquecimiento con hierro en gran escala; en los Estados Unidos de América, su precio era en 1970 aproximadamente nueve veces más alto que el del sulfato de hierro (II) (144). Las ratas lo absorben bien (156, 166, 191) y no tiene efectos adversos importantes sobre el sabor de los productos lácteos (167). Algunos fabricantes de productos para lactantes usan este compuesto para el enriquecimiento de ciertos alimentos que no contienen cacao (la presencia de éste puede producir un color inconveniente). Un polímero ferrosorbitol-ácido glucónico se ha usado con eficacia en el tratamiento de la anemia de los lechones (192). Cuando se añade a la harina en cantidades superiores a 100 mg de Fe/kg de harina, el compuesto parece afectar adversamente a la calidad de la masa y del pan (169).

El glicerosfosfato de hierro (II) se eligió como componente de hierro para el enriquecimiento de la leche en un programa de prevención de la malnutrición proteinoenergética en los niños de edad preescolar de Venezuela (193). No se observaron diferencias entre la absorción de hierro de

este compuesto y la del sulfato de hierro (II). Se han obtenido resultados similares en las experiencias con animales (156, 166).

El lactato de hierro (II), mezclado con preparados de soja, fue absorbido extremadamente bien por las ratas (156) y parece ser también útil para el enriquecimiento de la leche (173).

La *ferrofructosa*, ensayada en un experimento de alimentación en cobayos, se absorbió muy bien (194).

El *ferrocolinato* (complejo de hierro-colina-ácido cítrico) y el *tartrato de hierro* (II) son formas de hierro fácilmente disponibles. Su absorbibilidad se ha ensayado en pollos y ratas (166).

El *óxido de hierro sacarolado* lo usa regularmente por lo menos uno de los grandes fabricantes suizos de alimentos para niños, en el enriquecimiento con hierro de diversos tipos de alimentos lácteos para lactantes y otros niños de corta edad (Dr. H. R. Müller, Nestlé S. A., comunicación personal, 1974). Una patente de los Estados Unidos de América (195) describe la preparación de un compuesto líquido enriquecido con hierro para fines nutritivos que contiene compuestos de hierro (II) o hierro (III) con jarabe de maíz en el que la sucrosa puede llegar al 40%.

En Hungría se ha establecido un método para el tratamiento de material vegetal con un contenido de más de un 10% de carbohidratos (trigo, arroz, cebada, patata, raíces de mandioca, azúcar de caña) con hierro (III) (196). El complejo resultante, probablemente una mezcla de polímeros ferro-hidro-carbonados de fórmula no exactamente definida, es estable, insípido y se utiliza bien biológicamente. Parece ser conveniente para la nutrición del hombre y de los animales.

La *levadura*, a causa de su alto contenido de hierro, podría reemplazar a algunos de los agentes enriquecedores antes mencionados en ciertos alimentos. El pan de trigo y centeno cocido con un 2% de leche desnatada y un 3% de levadura presentó las mejores cualidades organolépticas y nutritivas de diversas mezclas ensayadas (197). Una porción de 500 g satisface el 126% de las necesidades diarias del hombre.

BIBLIOGRAFIA

1. PATWARDHAN, V. N. Nutritional anemias – WHO research program. Early developments and progress report of collaborative studies. *Am. J. clin. Nutr.*, 19: 63-71 (1966)
2. OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 405, 1968 (*Anemias nutricionales; informe de un Grupo Científico de la OMS*)
3. LOURDENADIN, S. y COLS. Pattern of anaemia and its effects on pregnant women in Malaya. *Med. J. Malaya*, 19 : 87-93 (1964)
4. RACHMILEWITZ, M. y COLS. Anemia of pregnancy in a rural community of upper Galilee, *Isr. J. med. Sci.*, 2 : 472-479 (1966)
5. CHOPRA, J. G. y COLS. Anemia in pregnancy. *Am. J. public Health*, 57 : 857-868 (1967)
6. ELWOOD, P. C. y COLS. Evaluation of a screening survey for anaemia in adult non-pregnant women. *Br. med. J.*, 4 : 714-717 (1967)
7. NATVIG, H. y COLS. Studies on hemoglobin values in Norway. VII. Hemoglobin, hematocrit and MCHC values among boys and girls aged 7-20 years in elementary and grammar schools. *Acta med. scand.*, 182 : 183-191 (1976)
8. HALLBERG, L. y COLS. Occurrence of iron deficiency anaemia in Sweden. *En: BLIX, D., ED. Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias, Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI, Tylösand, 1967.* Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1968, págs. 19-27
9. SOOD, S. K. y RAMALINGASWAMI, V. The interaction of multiple dietary deficiencies in the pathogenesis of anaemia in pregnancy. *En: BLIX, G., ED. Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI, Tylösand, 1967.* Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1968, págs. 135-147
10. JACOBS, A. y COLS. A random sample from Wales. III. Serum iron, iron binding capacity and transferrin saturation. *Br. J. Haematol.*, 17 : 581-587 (1969)
11. SCOTT, D. E. y COLS. Iron deficiency during pregnancy. *En: HALLBERG, L. y COLS. Proceedings of a clinical symposium on iron deficiency, organized by J. R. Geigy S. A., Basle; Arosa, 25-29 March 1969.* Londres, Academic Press, 1970, págs. 491-503
12. SANCHEZ-MEDAL, L. Iron deficiency in pregnancy. *En: Iron metabolism and anaemia.* Washington, Organización Panamericana de la Salud, 1969 (Publicaciones Científicas Nº. 184), pág. 65
13. COOK, J. D. y COLS. Nutritional deficiency and anemia in Latin America: a collaborative study. *Blood*, 38: 591-603 (1971)
14. LORIA, A. y COLS. Anemia nutricional. III. Deficiencia de hierro en niños menores de 7 años de edad y de baja condición socioeconómica. *Rev. Invest. clín.*, 23: 11-19 (1971)
15. AUNG THAN BATU y COLS. Iron deficiency in Burmese population groups. *Am. J. clin. Nutr.*, 25 : 210-217 (1972)
16. YUSUFJI, D. y COLS. Iron folate and vitamin B₁₂ nutrition in pregnancy: a study of 1,000 women from Southern India. *Bull. World Health Organ.* 48 : 15-22 (1973)
17. SENEWIRATNE, B. y COLS. Some problems in the management of anaemia in teaestate workers in Sri Lanka. *J. trop. Med. Hyg.*, 77: 177-181 (1974)
18. SOOD, S. K. y COLS. WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. I. The effects of supplemental oral iron administration to pregnant women. *Quart. J. Med.*, 44 : 241-258 (1975)
19. LEVY, S. y COLS. Prevalence and causes of anemia in children in Kiryat Shmoneh, Israel. *Am. J. clin. Nutr.*, 23 : 1364-1370 (1970)

20. LEVY, S. y COLS. A therapeutic trial in anemia of pregnancy. *Isr. J. med. Sci.*, 4 : 218-222 (1968)
21. BASU, R. N. y COLS. Etiopathogenesis of nutritional anemia in pregnancy: a therapeutic approach. *Am. J. clin. Nutr.*, 26 : 591-599 (1973)
22. COLMAN, N. y COLS. Prevention of folate deficiency in pregnancy by food fortification. *Am J. clin. Nutr.*, 27 : 339-344 (1974)
23. WOKES, F. y COLS. Human dietary deficiency of vitamin B₁₂. *Am. J. clin. Nutr.*, 3 : 375-382 (1955)
24. BAKER, S. J. Human vitamin B₁₂ deficiency. *World Rev. Nutr. Diet.*, 8 : 62-126 (1967)
25. VITERI, F. E. y COLS. Hematological changes in protein calorie malnutrition. *Vitam. and Horm.*, 26 : 573-615 (1968)
26. FINCH, C. A. Erythropoiesis in protein calorie malnutrition. *En: Proceedings of a symposium on protein calorie malnutrition. Chiang Mai Thailand, 9-11 January 1973.*
27. GATENBY, P. B. B. y LILLIE, E. W. Clinical analysis of 100 cases of severe megaloblastic anaemia of pregnancy. *Br. med. J.*, 2: 1111-1114 (1960).
28. LLEWELLYN-JONES, D. Severe anaemia in pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 5 : 191-197 (1965)
29. ROTIMAN, D. Folic acid in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 108 149-175 (1970)
30. VITERI, F. E. y TORUM, B. Anaemia and physical work capacity. *Clin. Haematol.*, 3 : 609-626 (1974)
31. ANDERSEN, H. y BARKVE, H. Iron deficiency and muscular work performance. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 25 (supl. 114) : 3-62 (1970)
32. BLUMGART, H. L. y ALTSCHULE, M. D. Clinical significance of cardiac and respiratory adjustments in chronic anaemia. *Blood.* 3 : 329-348 (1948)
33. DUKE, M. y ABELMANN, W. H. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*, 39 : 503-515 (1969)
34. ROY, S. B. y COLS. Haemodynamic effects of chronic severe anaemia. *Circulation*, 28 : 346-356 (1963)
35. SHARPEY-SCHAFER, E. P. Cardiac output in severe anaemia. *Clin. Sci.*, 5 : 125-132 (1944)
36. SPROULE, B. J. y COLS. Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anaemia. *J. clin. Invest.* 39 : 378-388 (1960)
37. VARAT, M. A. y COLS. Cardiovascular effects of anaemia. *Am Heart J.*, 83 : 415-426 (1972)
38. VELLAR, O. D. y HERMANSEN, L. Physical performance and hematological parameters. *Acta med. scand.* supl. 522 (1971)
39. WRANNE, B. y WOODSON, R. D. A graded treadmill test for rats: maximal work performance in normal and anaemic animals. *J. appl. Physiol.*, 34 : 732-735 (1973)
40. EDGERTON, V. R. y COLS. Iron deficiency anaemia and physical performance and activity of rats. *J. Nutr.*, 102 : 381-399 (1972)
41. CHUENTES, E. y VITERI, F. E. Physical fitness, iron deficiency and anemia in agricultural laborers of Central America. *Fed. Proc.*, 31 : 719 (1972)
42. DAVIS, C. T. M. y COLS. Iron deficiency anaemia: its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African males aged 17-40 years. *Clin. Sci.*, 44 : 555-562 (1973)
43. DAVIES, C. T. M. y VAN HAAREN, J. P. M. Effect of treatment on physiological responses to exercise in East African industrial workers with iron deficiency anaemia. *Br. J. ind. Med.*, 30 : 335-340 (1973)
44. EKBLUM, B. y COLS. Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J. appl. Physiol.*, 33 : 175-180 (1972)

45. VITERI, F. E. Physical fitness and anaemia: *En*; SHIMAZONO, N. y ARAKAWA, T., ED. *Japanese Malnutrition Panel of the US-Japan Cooperative Medical Science Program*. Tokio, Instituto Nacional de Nutrición. 1973, págs. 559-583.
46. VITERI, F. E. y TORUN, B. Ingestión calórica y trabajo físico de obreros agrícolas en Guatemala. *Bol. Of. sanit. panam.*, 78 : 58-74 (1975)
47. BROUCHA, L. y COLS. The step test: a simple method of measuring physical fitness for hard muscular work in adult man. *Rev. Canad. Biol.*, 2 : 86-91 (1943)
48. VITERI, F. E. y COLS. Determining energy costs of agricultural activities by respirometer and energy balance techniques. *Am. J. clin. Nutr.*, 24 : 1418-1430 (1971)
49. KLEBANOFF, S. J. Intraleukocytic microbicidal defects. *Annu. Rev. Med.*, 22 : 39-62 (1971)
50. HIGASHI, O. y COLS. Mean cellular peroxidase (MCP) of leukocytes in iron deficiency anaemia. *Tohoku J. exp. Med.*, 93 : 105-113 (1967)
51. BAGGS R. B. y MILLER, S. A. Nutritional iron deficiency as a determinant of host resistance in the rat. *J. Nutr.*, 103 : 1554-1560 (1973)
52. CHANDRA, R. K. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 48 : 864-871 (1973)
53. BAGGS, R. B. y SANFORD, A. M. Defect in resistance to *Salmonella typhimurium* in iron-deficient rats. *J. infect. Dis.*, 130 : 409-411 (1974)
54. NALDER, B. V. y COLS. Sensitivity of the immunological response to the nutritional status of rats. *J. Nutr.*, 102 : 535-541 (1972)
55. JOYNSON, D. H. M. y COLS. Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia. *Lancet* 2 : 1058-1059 (1972)
56. HIGGS, J. M. y WELLS, R. S. Chronic muco-cutaneous candidiasis: associated abnormalities of iron metabolism. *Br. J. Dermatol.*, 86 (suppl. 8) : 88-102 (1972)
57. MACKAY, H. M. Nutritional anaemia with special reference to iron deficiency. *Med. Res. Coun. spec. Rep. Ser.*, 157 (1931)
58. ANDELMAN, M. B. y SERED, B. R. Utilization of dietary iron by term infants. *Am. J. Dis. Child.* 111 : 45-55 (1966)
59. MASAWA, A. E. y COLS. Infections in iron deficiency and other types of anaemia in the tropics. *Lancet*, 2 : 314-317 (1974)
60. AUNG THAN BATU y COLS. Iron balance in young Burmese women. *Union of Burma J. Life Sci.*, 4 : 327-333 (1971)
61. BEATON, G. H. y COLS. Iron requirements of menstruating women. *Am. J. clin. Nutr.*, 23 : 275-283 (1970)
62. APTE, S. V. y VENKATACHALAM, P. S. Iron losses in Indian women. *Indian J. med. Res.* 51 : 958-962 (1963)
63. HALLBERG, L. y COLS. Menstrual blood loss - a population study. *Acta obstet. gynecol. scand.*, 45 : 320-351 (1966)
64. OMS, Serie de Informes Técnicos N.º. 452, 1970 (*Necesidades de ácido ascórbico, vitamina D, vitamina B₁₂, folato y hierro*; informe de un Grupo Mixto FAO/OMS de Expertos)
65. MITCHELL, H. H. y HAMILTON, T. S. The dermal excretion under controlled environmental conditions of nitrogen and minerals in human subjects, with particular reference to calcium and iron. *J. biol. Chem.*, 178 : 345-361 (1949)
66. HUSSAIN, R. y COLS. Dermal loss of iron in healthy Indian men. *Indian J. med. Res.*, 48 : 235-242 (1960)
67. GREEN, R. y COLS. Body iron excretion in man. *Am. J. Med.*, 45 : 336-353 (1968)
68. ROCHE, M. y LAYRISSÉ, M. The nature and causes of hookworm anemia. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 15 : 1031-1102 (1966)

69. EAKER, S. J. Geographical variations in the morphology of the small intestinal mucosa in apparently healthy individuals. *Pathol Microbiol.* 39 : 222-237 (1973)
70. HASKINS, D. y COLS. Iron metabolism: iron stores in man as measured by phlebotomy. *J. clin. Invest.*, 31 : 543-547 (1952)
71. WALTERS, G. O. y COLS. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J. clin. Pathol.*, 26 : 770-772 (1973)
72. RATH, C. E. y FINCH, C. A. Sternal marrow hemosiderin: a method for the determination of available iron stores in man. *J. Lab. clin. Med.*, 33 : 81-86 (1948)
73. HEINRICH, H. C. Intestinal iron absorption in man: methods of measurement, dose relationship, diagnostic and therapeutic applications. En: HALLBERG, L. y COLS. *Proceedings of a clinical symposium on iron deficiency, organized by J. R. Geigy S. A., Basle, Arosa, 25-29 March 1969.* Londres Academic Press, 1970, págs. 213-296.
74. BAINFON, D. F. y FINCH, C. A. The diagnosis of iron deficiency anaemia. *Am. J. Med.*, 37 : 62-70 (1964)
75. LANGER, F. F. y COLS. Erythrocyte protoporphyrin. *Blood*, 40 : 112-128 (1972)
76. OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 503, 1972 (*Anemias nutricionales: informe de un Grupo de Expertos de la OMS*)
77. ADDISON, G. M. y COLS. An immunodiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. clin. Pathol.*, 25 : 326-329 (1972)
78. MILES, L. F. y COLS. Measurement of serum ferritin by a 2 site immunodiometric assay. *Anal. Biochem.*, 61 : 209-224 (1974)
79. JACOBS, A. y COLS. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br. med. J.*, 4 : 206-208 (1972)
80. COOK, J. D. y COLS. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J. clin. Nutr.* 27 : 681-687 (1974)
81. LIPSCHITZ, D. A. y COLS. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl. J. Med.*, 290 : 1213-1216 (1974)
82. MOORE, C. V. The absorption of iron from foods. En *BLIX, G. ED Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias, Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI, Tylosand 1967.* Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1968, págs. 92-102
83. BJORN-RASMUSSEN, F. Iron absorption from wheat bread - influence of various amounts of bran. *Nutr. Metab.*, 16 : 101-110 (1974)
84. CALLENDER, S. T. y COLS. Eggs and iron absorption. *Br. J. Haematol.* 19 : 657-665 (1970)
85. DISTER, P. B. y COLS. The effect of tea on iron absorption. *Gut.*, 16 : 193-200 (1975)
86. LAYRISSE, M. y COLS. Effect of interaction of various foods on iron absorption. *Am. J. clin. Nutr.*, 21 : 1175-1183 (1968)
87. MARTINEZ-TORRES C. y LAYRISSE, M. Effect of amino acids on iron absorption from a staple vegetable food. *Blood*, 35 : 669-682 (1970)
88. MARTINEZ-TORRES C. y LAYRISSE, M. Iron absorption from veal muscle. *Am. J. clin. Nutr.*, 24 : 531-540 (1971)
89. LAYRISSE, M. y COLS. Measurement of the total daily dietary iron absorption by the extrinsic tag method. *Am J. clin. Nutr.*, 27 : 152-162 (1974)
90. HALLBERG, L. y COLS. Iron absorption from South East Asian diets. *Am J. clin. Nutr.*, 27 : 826-836 (1974)
91. SAYER, M. H. y COLS. The effects of ascorbic acid supplementation on the

- absorption of iron in maize, wheat and soya. *Br. J. Haematol.*, 24 : 209-218 (1973)
92. SAYER, M. H. y COLS. The fortification of common salt with ascorbic acid an iron. *Br. J. Haematol.*, 28 : 483-495 (1974)
 93. BJORN-RASMUSSEN, E. y HALLBERG, L. Iron absorption from maize effect of ascorbic acid on iron absorption from maize supplemented with ferrous sulphate. *Nutr. Metab.*, 16 : 94-100 (1974)
 94. SAYER, M. H. y COLS. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salt containing ferrous sulfate and ascorbic acid. *Br. J. Nutr.*, 31 : 367-375 (1974)
 95. HALLBERG, L. y BJORN-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)
 96. COOK, J. D. y COLS. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J. clin. Invest.*, 51 : 805-815 (1972)
 97. LAYRISSE, M. y COLS. Ferritin iron absorption in man. *Blood*, 45 : 689-697 (1975)
 98. BJORN-RASMUSSEN, E. y COLS. Food iron absorption in man: application of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and non-heme iron absorption from the whole diet. *J. clin. Invest.*, 53 : 247-255 (1974)
 99. LAYRISSE, M. y MARTINEZ-TORRES, C. Model for measuring dietary absorption of heme iron: test with a complete meal. *Am. J. clin. Nutr.*, 25 : 402-411 (1972)
 100. BJORN-RASMUSSEN, E. y COLS. Food iron absorption in man. I. Isotopic exchange between food iron and inorganic iron salt added to food: Studies on maize, wheat and eggs. *Am. J. clin. Nutr.*, 25 : 317-323 (1972)
 101. BJORN-RASMUSSEN, E. Food iron absorption in man. II. Isotopic exchange of iron between labelled foods and between a food and an iron salt. *Am. J. clin. Nutr.*, 26 : 1311-1319 (1973)
 102. BJORN-RASMUSSEN, E. Food iron absorption in man. III. Effect of iron salt, ascorbic acid and desferrioxamine on the isotopic exchange between native food iron and an extrinsic inorganic iron tracer. *Scand. J. Haematol.*, 11 : 391-397 (1973)
 103. LAYRISSE, M. y COLS. Iron fortification of food: its measurement by the extrinsic tag method. *Blood*, 51 : 333-352 (1973)
 104. BAKER, S. J. y MATHAN, V. L. Tropical sprue in Southern India: *En: Tropical sprue and megaloblastic anaemia. The Wellcome Trust Collaborative Study.* Londres, Churchill & Livingston, 1971, págs. 189-260
 105. WAXMAN, S. y COLS. Drugs, toxins and dietary amino acids affecting vitamin B₁₂ or folic acid absorption or utilization. *Am. J. Med.*, 48 : 599-608 (1970)
 106. HALSTED, C. H. y COLS. The effect of alcoholism on the absorption of folic acid (H3-PGA) evaluated by plasma levels and urine excretion. *J. Lab. clin. Med.*, 69 : 116-131 (1967)
 107. WAXMAN, S. y COLS. Radioisotopic assay for measurement of serum folate levels. *Blood*, 38 : 219-228 (1971)
 108. HERBERT, V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 75 : 307 (1962)
 109. KARTHIGAINI, S. y COLS. Megaloblastic erythropoiesis, serum vitamin B₁₂ and folic acid levels in pregnancy in South Indian women. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 71 : 115-122 (1964)
 110. BURLAND, W. L. y COLS. Response of low birth weight infants to treatment with folic acid. *Arch. Dis. Child.*, 46 : 189-194 (1971)
 111. LUTHER, L. y COLS. Folate binding by insoluble components of American and Puerto Rican diets. *Alabama J. med. Sc.* 2 : 389-393 (1965)

112. SANTINI, R. y COLS. Folic acid activities in Puerto Rican foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, 41 : 562-567 (1962)
113. HERBERT, V. A palatable diet for producing experimental folate deficiency in man. *Am. J. clin. Nutr.*, 12 : 17-20 (1963)
114. BANERJEE, D. K. y CHATTERJEE, J. B. Folic acid activity of Indian dietary articles and the effect of cooking on it. *Food Technol.*, 18 : 137-139 (1964)
115. HURDLE, A. D. F. Tesis, Universidad de Londres, 1967
116. HEPNER, G. W. y COLS. Absorption of crystalline folic acid in man. *Lancet*, 2 : 302-306 (1968)
117. BUTTERWORTH, C. F. y COLS. A study of folate absorption and metabolism in man utilizing carbon-14 labelled polyglutamates synthesized by the solid phase method. *J. clin. Invest.*, 48 : 1131-1142 (1969)
118. ROSENBERG, I. H. y COLS. Absorption of polyglutamic folate: participation of deconjugating enzymes of the intestinal mucosa. *New Engl. J. Med.* 280 : 985-988 (1969)
119. BETHELL, F. H. y COLS. Metabolic function of pteroylglutamic acid and its hexaglutamyl conjugate. *J. Lab. clin. Med.*, 32 : 3-22 (1947)
120. CHAFARIN, I. *The megaloblastic anaemias*, Oxford & Edinburgh Blackwells, 1969, pág. 273.
121. BAKER, H. y COLS. Role of the jejunum in the absorption of folic acid and its polyglutamates. *Am. J. clin. Nutr.*, 22 : 124-132 (1969)
122. VARADI, S. y LEWIS, A. Megaloblastic anaemia due to dietary deficiency. *Lancet*, 2 : 1162 (1964)
123. HURDLE, A. D. F. y WILLIAMS, T. C. P. Folic acid deficiency in elderly patients admitted to hospital. *Br. med. J.*, 2 : 202-205 (1956)
124. BAKER, S. J. Discussion of paper by V. Herbert. *Vitam. and Horm.* 26 : 537-538 (1968)
125. U HLA PE y AUNG THIAN BATU. Serum, whole blood and red cell folate levels (L. casei) in some Burmese population groups. *Union of Burma J. Life Sci.*, 4 : 349-353 (1971)
126. TASKER, P. W. G. Concealed megaloblastic anaemia. *Trans. r. Soc. trop. Med. Hyg.* 53 : 291-295 (1959)
127. IZAK, G. y COLS. The effect of iron and folic acid therapy on combined iron and folate deficiency anaemia: the results of a clinical trial. *Scand. J. Haematol.*, 11 : 236-240 (1973)
128. BAKER, S. J. y COLS. Intestinal biopsy in tropical sprue. *En: Intestinal biopsy, Ciba Foundation Study Group No. 14*. Londres, Churchill, 1962, págs. 84-101
129. HALLBERG, L. y COLS. Search for substances promoting the absorption of iron. *Acta med. scand.*, supl. 459 : 11-21 (1966)
130. OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº. 477, 1971 (Octavo Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Nutrición)
131. COOK, J. D. y COLS. Absorption of fortification iron in bread. *Am. J. clin. Nutr.*, 26 : 861-872 (1973)
132. INDIA NATIONAL INSTITUTE OF NUTRITION, *Annual Report 1973*. Hyderabad, págs. 10-14
133. ELWOOD, P. *Iron in flour*. Londres, HMSO, 1968
134. KATTAMIS, C. y COLS. Iron fortified milks and iron reserves in infancy. *Helv. paediatr. Acta*, 27 : 513-517 (1972)
135. MOE, P. J. Iron requirement in infancy: the influence of iron-fortified cereals given during the first year of life on the red blood picture at 1½-3 years of age. *Acta paediatr. scand.* 53 : 423-432 (1964)

136. GARBY, L. y AREEKUL, S. Iron supplementation in Thai fish-sauce. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 68 : 467-476 (1974)
137. LAYRISSÉ, M. y COLS. Iron absorption from skim milk enriched with iron glycerol phosphate. *Arch. latinoam. Nutr.*, 23 : 145-150 (1973)
- 137a. HALLBERG, L. Methods to study effects of iron fortification. *Naringsforskning*, 19 : 53-57 (1975)
138. COLMAN, N. y COLS. Prevention of folate deficiency by food fortification. VI. The antimegaloblastic effect of folic acid-fortified maize meal. *S. Afr. med. J.*, 48 : 1795-1798 (1974)
139. OMS. Serie de Informes Técnicos, Nº 336 (*Los métodos de muestreo en las encuestas sobre morbilidad y en las investigaciones de salud pública: Décimo Informe del Comité de Expertos de la OMS en Estadística Sanitaria*)
140. GARBY, L. The normal haemoglobin level. *Br. J. Haematol.*, 19 : 429-434 (1970)
141. LORIA, A. y COLS. Anemia nutricional. I. Valores de serie roja en varones adultos sanos residentes a 2240 metros sobre el nivel del mar. *Rev. Invest. clin.*, 23 : 3-9 (1971)
142. GARBY L. y COLS. Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community. III. Estimation of prevalence based on response to iron supplementation. *Acta med. scand.* 185 : 113-117 (1969)
143. HAMMERS, P. A. Problems in commercial production of iron compounds used in foods. *En: Proceedings of a workshop on measures to increase iron in food and diets, January 22-23, 1970.* Washington, D.C. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, págs. 4-6
144. BROOKER, C. L. Food processing problems associated with iron supplementation. *En: Proceedings of a workshop on measures to increase iron in food and diets, January 22-23, 1970.* Washington, D. C. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, págs. 6-11
145. ANDERSON, T. A. y COLS. Bioavailability of different sources of dietary iron fed to Pitman Moore miniature pigs. *J. Nutr.*, 104 : 619-628 (1974)
146. ASHWORTH, A. y MARCH, Y. Iron fortification of fried skim milk and maize-soya-bean-milk mixture (CSM): availability of iron in Zambian infants. *Br. J. Nutr.*, 30 : 577-584 (1973)
147. NAPIER, W. G. The scope and possibilities for the use of the Kerala indigenous food (KHF). *Proc. Nutr. Soc. India*, 15 : 36-43 (1973)
148. COOK, J. D. y COLS. Absorption of fortification iron in bread. *Am. J. clin. Nutr.*, 26 : 861-872 (1973)
149. HOGLUND, S. y REIZENSTEIN, P. Treatment of chronic iron deficiency: enrichment of foods and medicinal iron. *Lackartidningen*, 65 : 5203-5206 (1968)
150. RUTKOWSKA, U. y RAKOWSKA, M. Modern views on enrichment of foods with iron salts. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 25 : 73-85 (1974)
151. VELLAR, O. D. y COLS. Iron fortified bread. absorption and utilization studies. *Acta med. scand.*, 183 : 251-256 (1968)
152. WHITE, H. S. y GLYNNE, T. N. Utilization of inorganic elements by young women eating iron fortified foods. *J. Am. diet. Assoc.*, 59 : 27-33 (1971)
153. RANHOTRA, G. S. y COLS. Availability of iron in enriched bread. *Cereal Chem.*, 48 : 377-384 (1971)
154. ANDERSON, T. A. y COLS. Iron status of anemic rats fed iron-fortified cereal-milk diets. *Nutr. Metab.*, 14 : 355-361 (1972)
155. REFS, J. M. y MONSEN, E. R. Absorption of fortification iron by the rat: comparison of type and level of iron incorporated into mixed grain cereal. *J. Agric. Food Chem.*, 21 : 913-915 (1973)

156. THEUER, R. y COLS. Effect of processing on availability of iron salts in liquid infant formula products: experimental soy isolate formulas. *J. Agric. Food Chem.*, 19 : 555-558 (1971)
157. GANOTTE, C. E. y NAIHARA, G. Acurte ferrous sulphate hepatotoxicity in rats: an electron microscopic and biochemical study. *Lab. Invest.*, 28 : 426-436 (1973)
158. INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH, *Report for the period 1 January 1972 to 31 December 1972*. Hyderabad, National Institute of Nutrition, 1973, págs. 10-14
159. ADVISORY COMMITTEE ON TECHNOLOGY INNOVATION. *Food science in developing countries*. Washington, D. C., National Academy of Sciences, National Research Council, 1974, págs. 55-57
160. VITTERI, F. F. Studies on iron supplementation of the Central American and Panamanian population: progress report 1973-1974 to WHO (documento inédito)
161. SAYFER, M. H. y COLS. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salt containing ferrous sulfate and ascorbic acid. *Br. J. Nutr.*, 31 : 367-375 (1974)
162. MOORE, C. V. Studies on the biological availability of iron in man: review of studies using iron supplemented foods. *En: Proceedings of a workshop on measures to increase iron in food and diets, January 22-23, 1970*. Washington, D. C., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, págs. 16-20
163. WADDELL, J. Bioavailability of iron sources and their utilization in food enrichment. *Fed. Proc.*, 33 : 1779-1783 (1974)
164. TSVETKOVA, L. F. y COLS. Food products enriched with iron ions, USSR 333, 924 (Cl.A.23L), 30 March 1972. *Citado en Chem Abstr.*, 77 : 33135 (1972)
165. SHAH, B. G. y BELONJE, B. Bioavailability of reduced iron. *Nutr. Rep. Int.*, 7: y 151-156 (1973)
166. FRITZ, J. Studies on biological availability of iron in animals. *En: Proceedings of a workshop on measures to increase iron in foods and diets, January 22-23, 1970*. Washington, D. C., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, págs. 11-15.
167. HART, H. V. Comparison of the availability of iron in white bread fortified with Fe-powder, with that of Fe naturally present in wholemeal bread. *J. Sci. Food Agric.*, 22 : 354-357 (1971)
168. HINTON, J. J. C. y COLS. The solubility and some related properties of iron powders including reduced iron. *J. Food Technol.*, 2: 129 (1967)
169. MOHAMMAD, N. y HALLAB, A. H. Effect of iron enrichment of flour on the dough characteristics and organoleptic qualities of arabic bread. *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 16 : 115-119 (1973)
170. CARROLL, I. P. y COLS. Fortified cereal grain products. US patent 3 806 613 (Cl. 426/302; A 231) 23 April 1974; Appl. 228,310, 22 February 1972, 2 págs. *Citado en: Chem. Abstr.*, 81: 62416 (1974)
171. THEUER, R. C. y COLS. Effect of processing on availability of iron salts in liquid infant formula products. *J. Agric. Food Chem.*, 21 : 482-485 (1973)
172. GRAHAM, D. M. Alteration of nutritive value resulting from processing and fortification of milk and milk products. *J. Dairy Sci.*, 57 : 738-745 (1974)
173. DEMOTT, B. J. Effects on flavor of fortifying milk, with iron and absorption of the iron from the intestinal tract of rats. *J. Dairy Sci.*, 54 : 1609-1614 (1971)
174. PLA, G. W. y FRITZ, J. C. Human plasma iron response: following test doses of iron from known sources. *J. Assoc. off. anal. Chem.* 55 : 197-199 (1972)
175. DEMOTT, B. J. Value of adding iron and non-fat dry milk solids to a milk diet

- in the recovery of anemic rats. *J. Milk Food Technol.*, 35 : 330-331 (1972)
176. JONES, S. B. y COLS. Nutritional iron-protein complexes from waste effluents, US patent 3 823 127 (Cl. 260-112R; A 23 j), 9 July 1974; Appl. 260 572, 7 June 1972, 2 págs. Citado en: *Chem. Abstr.* 82 : 29944 (1975)
 177. JONES, S. B. y COLS. Ferripolyphosphate as a whey protein precipitant. *J. Agric. Food Chem.*, 20 : 229-232 (1972)
 178. BASCH, J. J. y COLS. Distribution of added iron and polyphosphate phosphorus in cow's milk. *J. Dairy Sci.*, 57 : 545-550 (1974)
 179. PUACA, V. Die Resorption von Eisen aus Eisenkarbonat und Eisensulfat. *Third Yugoslav Livestock Conference, Pula, 1974 (abstract)*
 180. KURTZ, F. E. y COLS. Effect of fortification with iron on susceptibility of skim milk and non-fat dry milk to oxidation. *J. Dairy Sci.*, 56 : 1139-1143 (1973)
 181. The value of iron fortification of food. *Nutr. Rev.*, 81 : 275-277 (1973)
 182. FERATO, K. y COLS. Studies on intestinal absorption of iron. I. Effects of sugars, polyalcohols and organic acids on hydrolytic polymerization of iron. *J. Pharm. Soc. Jpn.* 92 : 1247-1251 (1972)
 183. HARA, Y. y WAKASUGI, H. Intestinal absorption of iron chelates. *Igaku To Seibutsugaku*, 86 : 93-98 (1973)
 184. ELWOOD, P. C. y COLS. Absorption of iron from bread. *Am. J. clin Nutr.*, 21 : 1162-1169 (1968)
 185. ELWOOD, P. C. y COLS. Absorption of iron from chapatti made from wheat flour. *Am. J. clin. Nutr.* 23 : 1267-1271 (1970)
 186. WAGHEFI, S. B. y COLS. Availability of iron in an enrichment mixture added to bread. *J. Am. diet. Assoc.*, 64 : 275-280 (1974)
 187. EDMONDSON L. F. y COLS. Enrichment of pasteurized whole milk with iron. *J. Dairy sci.* 54 : 1422-1426 (1971)
 188. SADLER, A. M. y COLS. Iron content of baker's yeast and cottage cheese made from fortified skim milk. *J. Dairy Sci.*, 56 : 1267-1270 (1973)
 189. SCHOPPET, E. F. y COLS. Continuous vacuum foam-drying of whole milk. VI. Iron enrichment. *J. Dairy Sci.*, 57 : 1256-1257 (1974)
 190. ELWOOD, P. C. Iron in flour. *Lancet*, 2 : 516 (1968)
 191. WYSOKINSKA, Z. y COLS. Antianemic action of iron enriched milk carbohydrate products. *Pediatr. pol.*, 49 : 149-156 (1974)
 92. CARLSSON, H. y COLS. Properties of a complex of iron and sorbitol-gluconic acid polymer for treatment of piglet anaemia. *Acta vet. scand.*, 15 : 100-110 (1974)
 193. LAYRISSI, M. y COLS. Iron absorption from skim milk enriched with iron glycerol phosphate. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 23 : 145-150 (1973)
 194. BATES, G. W. y COLS. Facilitation of iron absorption by ferric fructose. *Am. J. clin. Nutr.*, 25 : 983-986 (1972)
 195. BOOKWALTER, G. N. Liquid iron-fortifying composition. US patent 3 809 773 (Cl. 426/380; A 231); 7 May 1974; Appl. 25 February 1972, 4 págs.
 196. ZIMMERMAN, A. y COLS. Food and fodder additive iron concentrates. *Hung. Tellex*, 6375, 28 June 1973; Appl. 21-166, 23 February 1972, pág. 9, Citado en: *Chem. Abstr.* 80 : 58614 (1974)
 197. SFCOMSKA, B. y COLS. Enrichment of bread with skimmed milk powder and dried yeasts. I. Organoleptic evaluation and nutritive value of enriched bread. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.*, 24 : 195-204 (1973)

Los pedidos de publicaciones de la OMS pueden cursarse directamente o por conducto de una librería a las señas siguientes :

ALEMANIA, REPUBLICA FEDERAL DE	Govt-Verlag GmbH, Ginnheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236 Eschborn; W. F. Saarbach, Postfach 1510, Follerstrasse 2, 5 Colonia 1; Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3340, 62 Wiesbaden.
ARGENTINA	Societe Nationale d'Édition et de Diffusion, 3 bd Zirout Youcef, ARGENTINA.
ARGENTINA	Librería de las Naciones, Cooperativa Ltda., Alsina 500, BUENOS AIRES; Editorial Sudamericana S.A., Humberto I. 545, BUENOS AIRES.
AUSTRALIA	Mail Order Sales, Australian Government Publishing Service, P.O. Box 84, CANBERRA A.C.T., 2600; <i>or over the counter from Australian Government Publications and Inquiry Centres at:</i> 113 London Circuit, CANBERRA CITY; 347 Swanston Street, MELBOURNE; 309 Pitt Street, SYDNEY; Mr. Newman House, 200 St. Georges Terrace, PERTH; Industry House, 12 Pine Street, ADELAIDE; 156-162 Macquarie Street, HOBART; Hunter Publications, 58A Gipps Street, COLLINGWOOD, Vic. 3066.
AUSTRIA	Gierold & Co., I. Graben 31, VIENA I.
BANGLADESH	Representación local de la OMS, G.P.O. Box 250, DACCA 5.
BELGICA	Office international de Librairie, 30 avenue Marx, BRUSSELS.
BIRMANIA	<i>véase</i> India, Oficina Regional de la OMS.
BRASIL	Biblioteca Regional de Medicina OMS OPS, Unidad de Venta de Publicaciones, Caixa Postal 20.381, Vila Clementino, 01000 São Paulo, S.P.
CANADA	Information Canada Bookstore, 171 Slater Street, OTTAWA, Ontario K1A 0S9; Main Library, University of Calgary, CALGARY, Alberta; 1683 Barrington Street, HALDAN, N.S. B3J 1Z9; 640 Ste Catherine West, MONTRÉAL, Québec H3B 1B8; 221 Yonge Street, TORONTO, Ontario M5B 1N4; 800 Granville Street, VANCOUVER, B.C. V6Z 1K4; 393 Portage Avenue, WINNIPEG, Manitoba R3B 2C6. <i>Dirección para pedidos postales:</i> 171 Slater Street, OTTAWA, Ontario K1A 0S9.
COLOMBIA	Distriblibros Ltda., Pío Alfonso García, Carrera 4ª, N° 36-119, CARTAGENA.
COSTA RICA	Imprenta y Librería Trejos S.A., Apartado 1313, SAN JOSÉ.
CHECOSLOVAQUIA	Arta, Smecky 30, 111 27 PRAGA I.
CHINA	China National Publications Import Corporation, P.O. Box 88, PEKÍN.
CHIPRE	MAM, P.O. Box 1674, NICOSIA.
DINAMARCA	Ejnat Munksgaard Ltd, Nørregade 6, COPENHAGUE.
ECUADOR	Librería Científica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL.
EGIPTO	Nabaa El Lekt Bookshop, 55 Saad Zaghloul Street, ALJANDRIA; Anglo Egyptian Bookshop, 165 Mohamed Farid Street, EL CAIRO.
EL SALVADOR	Librería Estudiantil, Edificio Comercial B N° 3, Avenida Libertad, SAN SALVADOR.
ESPAÑA	Comercial Atheneum S.A., Consejo de Ciento 130-136, BARCELONA 15; Comercial Moscardó 29, MADRID 20; Librería Díaz de Santos, Lagasca 95, MADRID 6; Balmes 417 y 419, BARCELONA 6.
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	<i>Pedidos de uno o varios ejemplares de números aislados no suscripciones:</i> O Corporation, 49 Sheridan Avenue, ALBANY, NY 12210. <i>Suscripciones:</i> Enviense los pedidos de suscripción, acompañados de cheque en favor de Chemical Bank, New York, Account World Health Organization, a Organización Mundial de la Salud, P.O. Box 5284, Church Street Station, NUEVA YORK, NY 10249. La correspondencia acerca de suscripciones debe enviarse a Organización Mundial de la Salud, Servicio de Distribución y Venta, 1211 GINEBRA 27, Suiza. <i>También están en venta las publicaciones en la librería United Nations Bookshop, NUEVA YORK, NY 10017 (únicamente al público).</i>
FIJI	Representación local de la OMS, P.O. Box 113, SUVA.
FILIPINAS	Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para el Pacífico Occidental, P.O. Box 2932, MANILA; The Modern Book Company Inc., P.O. Box 632, 926 Rizal Avenue, MANILA.
FINLANDIA	Akateeminen Kirjakauppi, Keskuskatu 2, HELSINKI 10.
FRANCIA	Librairie Arnette, 2 rue Casimir-Delavigne, PARIS 6ª.
GRECIA	G. C. Heftheroulakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4, ATENAS G. 1260.
HAITI	Max Boucheureau, Librairie «A la Caravelle», Boite postale 111B, PUERTO PRINCEPE.
HUNGRIA	Kultura, P.O.B. 149, BUDAPEST 62; Akadémiai Könyvesbolt, Váci utca 22, BUDAPEST V.
INDIA	Oficina Regional de la OMS para el Asia Sudoriental, World Health House, Indraprastha Estate, Ring Road, NUEVA DELHI I; Oxford Book & Stationery Co., Scindia House, NUEVA DELHI; 17 Park Street, CALCUTA 16 (Concesionario).
INDONESIA	<i>véase</i> India, Oficina Regional de la OMS.
IRAN	Iranian Amalgamated Distribution Agency, 151 Khatban Soraya, TEHERAN.
IRLANDIA	The Stationery Office, DUBLIN.
ISLANDIA	Snaebjörn Jonsson & Co., P.O. Box 1131, Hafnarstraeti 9, REYKJAVIK.
ISRAEL	Heiliger & Co., 3 Nathan Strauss Street, JERUSALEM.

Precio: Fr. s. 7.--

Los precios pueden modificarse sin previo aviso.