El International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) está integrado por investigadores, dirigentes, científicos y representantes de los países donde la anemia nutricional es un problema. Este organismo sirve de guía para todas las actividades internacionales cuyo objetivo sea reducir la anemia nutricional en el mundo y por medio de convenciones anuales ofrece servicios de consulta a las agencias donantes dedicadas a la disminución de la deficiencia de hierro y otras anemias nutricionales evitables. Como parte de este servicio de consulta, el INACG ha preparado una serie de pautas y recomendaciones para:

* Determinar la distribución regional y la magnitud de la anemia nutricional;

* Desarrollar estrategias de colaboración y métodos para combatir la anemia por deficiencia de hierro;

* Evaluar en forma continua la efectividad de los programas implementados de manera que la evaluación de los resultados sea un proceso dinámico e ininterrumpido; y

* Llevar a cabo estudios necesarios para contribuir en la definición del problema, en las intervenciones y en la evaluación de los programas

PNAAS-429
39302.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN LA MUJER

Informe para el
International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)
preparado por los doctores

THOMAS H. BOTHWELL
y
ROBERT W. CHARLTON

Universidad de Witwatersrand, Johannesburg, Sudáfrica

Traducción de Inglés
por
Dr. Guillermo Arroyave, Stanford University,
Stanford, California, EE.UU.

Cuerpo Editorial

Dr. James D. Cook, Universidad de Kansas,
Kansas City, Kansas, EE.UU.
Dr. Peter R. Dallman, Universidad de California,
San Francisco, California, EE.UU.
Dr. Leif Hallberg, Universidad de Göteborg,
Göteborg, Suecia
Dr. Edouard M. DeMaeyer, O.M.S. Geneva, Suiza
Dr. Samuel G. Kahn, AID, Washington, EE.UU.
INACG
Dr. Clinton O. Chichester
Dr. Paul D. Maugle

La preparación de este informe fue financiada mediante la subvención DAN-0227-G-SS-1029-00, concedida por la Oficina de Nutrición de la Agencia para el Desarrollo Internacional a la Nutrition Foundation que actúa como la Secretaría.

CONTENIDO

Página

I. INTRODUCCION..... 4

II. DISTRIBUCION DEL HIERRO EN EL ORGANISMO..... 6

III. INTERCAMBIO EXTERNO DEL HIERRO..... 9

Pérdidas de hierro 9
Pérdidas basales..... 9
Menstruación..... 10
Embarazo..... 13
Lactancia..... 20
Pérdidas patológicas de sangre..... 20

Absorción del hierro de la dieta..... 24
Comportamiento de la mucosa..... 24
Contenido de hierro..... 25
Biodisponibilidad del hierro..... 26
Ligandos endógenos..... 36
Efectos globales de los ligandos en la absorción del hierro no hémico..... 37
Malabsorción patológica de hierro..... 43

IV. EFECTOS NOCIVOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO..... 45

Efectos de la depleción de hemoglobina..... 45
Depleción de otros compuestos de hierro..... 47
Importancia patológica y clínica de las Secuelas no hematológicas de la deficiencia de hierro..... 47

V. DIAGNOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO..... 58

Definición de anemia..... 58
Función eritropoyética en deficiencia de hierro..... 64
Evaluación de las reservas de hierro..... 65
Evaluación del status de hierro de una población..... 72

VI. PROFILAXIS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO..... 76

Suplementación con hierro..... 76
Fortificación con hierro..... 86

VII. TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO..... 98

Elección de la terapia..... 98
Respuesta de la médula ósea a la deficiencia de hierro..... 101
Tasa de absorción del hierro durante el tratamiento..... 101
Elección de un compuesto de hierro para administración oral..... 104
Terapia con hierro por vía parenteral..... 107

VIII. RESUMEN..... 111

IX. BIBLIOGRAFIA..... 114

I.
INTRODUCCION

La deficiencia de hierro sigue siendo reconocida como la deficiencia nutricional más común, a pesar de que el hierro contenido incluso en la más inadecuada de las dietas sobrepasa con creces las necesidades humanas de este elemento. Aunque esta afección predomina - y con mayor gravedad - en los países en vías de desarrollo, también ocurre en las sociedades prósperas. La explicación de esta paradoja se halla en la escasa biodisponibilidad de gran parte del hierro contenido en las dietas actuales. Nuestro sistema digestivo absorbe con eficiencia el hierro hémico de la carne de res, de pollo, y de pescado[80,190,193], pero la absorción del contenido en el arroz, trigo, maíz y otros alimentos vegetales es muy pobre[190]. A nivel mundial, la deficiencia de hierro puede atribuirse en gran medida a la casi desaparición de la carne de la dieta de numerosas poblaciones. Aunque no se sabe por qué el organismo humano absorbe tan bien el hierro hémico de la carne y tan escasamente el no hémico de los granos, la causa podría radicar - parcialmente, al menos - en el hecho de que, desde la perspectiva evolucionista, la transición del hombre de ser cazador-recolector a agricultor sedentario es relativamente reciente.[70]

La prevalencia de la carencia de hierro en una población determinada está en función de la biodisponibilidad de este elemento en la dieta habitual; las diferentes necesidades individuales determinarán, sin embargo, cuáles miembros de la población se verán afectados. Como es natural, los infantes de edad lactante y los niños presentan un riesgo especial debido a los mayores requerimientos relacionados con el crecimiento rápido[92]. Las mujeres, por su parte, necesitan más hierro que los hombres, como consecuencia del ciclo de reproducción (menstruación, embarazo y lactancia). Tanto la frecuencia como la gravedad del déficit de hierro serán, por consiguiente,

considerablemente mayores en las mujeres durante los años de edad reproductiva que en los hombres.

En 1977, el International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) formuló pautas generales para erradicar la deficiencia de hierro[166]. Posteriormente, el INACG dedicó una publicación a los problemas especiales del déficit de hierro en lactantes y niños[92,167]. El objetivo de la presente monografía es dar a conocer los últimos conocimientos sobre los aspectos nutricionales de este elemento en las mujeres, centrando la atención en los requerimientos durante el embarazo y la lactancia. Para facilitar su comprensión , presentamos un breve resumen de los últimos conocimientos acerca del intercambio de hierro con el medio externo, cuya importancia es capital como base para todo plan profiláctico o terapéutico de la deficiencia.

II.

DISTRIBUCION DEL HIERRO EN EL ORGANISMO

El hierro es esencial para la vida. Como parte constitutiva del hem, está presente en la hemoglobina, la mioglobina y algunas enzimas. Existe, además, un cierto número de enzimas que contienen hierro no-hemínico. Hay que distinguir estos diversos compuestos - que intervienen en numerosas funciones vitales - del hierro de depósito o reserva, que se acumula si la cantidad de hierro en el cuerpo es suficiente para la síntesis de las cantidades necesarias de los compuestos funcionales. Esta reserva de hierro, metabólicamente inerte, queda secuestrada en las moléculas de una proteína especializada, más o menos esférica, que es la ferritina. El hierro ferritínico está fácilmente disponible cuando se requiere para su incorporación a compuestos funcionales, como la hemoglobina o enzimas con hierro. La mayoría de los tejidos suelen contener sólo pequeñas cantidades de hierro almacenado; no así los hepatocitos y los elementos del sistema reticuloendotelial en los distintos órganos, que contienen cantidades superiores, sirviendo de almacén principal de las reservas corporales de hierro. Cuando el nivel de ferritina presente en la célula se eleva, parte de dicha substancia forma agregados y, finalmente, complejos insolubles, visibles al microscopio óptico y que se tiñen de azul con ferrocianuro potásico. A estos agregados visibles e insolubles de hierro se los denomina hemosiderina.

TABLA I

COMPUESTOS DE HIERRO EN UNA MUJER DE 55 KG (aprox.)

Compuestos funcionales	hemoglobina	1.700 mg
	mioglobina	222 mg
	enzimas hemínicas	50 mg
	enzimas no hemínicas	55 mg
	transferrina	3 mg
		2.030 mg
Compuestos de depósito	ferritina	200 mg
	hemosiderina	70 mg
	TOTAL	2.300 mg

En la tabla I puede verse la cantidad de hierro que contiene - en los diferentes tipos de compuestos - el organismo de una mujer normal, de 55 kg de peso. Se puede observar que la cantidad mayor de hierro se encuentra en la hemoglobina y que el ciclo metabólico del hierro predominante en el organismo es el que involucra los eritrocitos. Este circuito es esencialmente cerrado, y gran parte del hierro proveniente de la hemoglobina de hematíes destruídos es utilizado de nuevo por la médula ósea eritroidea para producir nuevos glóbulos rojos.

Los depósitos de hierro en el cuerpo son variables, y traducen el estado del equilibrio del hierro durante un largo período. En el hombre con repleción de hierro la cifra es de unos 1.000 mg al llegar a la edad adulta, mientras que en la mujer, con una buena dieta de tipo occidental, esa cifra aproxima los 300 mg[37]. Este menor nivel en las mujeres da una idea del precario equilibrio entre la cantidad de hierro que pueden absorber y sus demandas fisiológicas más elevadas. Este punto subraya el hecho de que cuando la ingestión de hierro no alcanza su nivel óptimo, las reservas almacenadas son las

primeras en agotarse. Así se explica que existan tantas mujeres adultas sin depósitos de hierro, sobre todo en los países en vías de desarrollo[62].

III.
INTERCAMBIO EXTERNO DEL HIERRO

Pérdidas de hierro

Para mantener un adecuado estado nutricional de hierro, la cantidad de éste absorbida de la dieta ha de ser como mínimo, igual a la pérdida promedio diaria. En la mujer normal pueden diferenciarse dos tipos de pérdida: la obligada excreción basal de hierro y la debida a la menstruación, el embarazo o la lactancia.

Pérdidas basales: Las dos causas mayores de pérdidas basales diarias de hierro son: a) la descamación de células superficiales que contienen pequeñas cantidades de hierro funcional y de depósito de la piel y los tractos gastrointestinal y urinario; b) la pérdida gastrointestinal mínima de sangre que se produce incluso en las personas sanas. El sudor, la bilis y la orina también presentan concentraciones muy bajas de hierro extracelular. En los varones normales, la pérdida diaria es inferior a 0,1 mg en la orina, 0,2- 0,3 mg a partir de la piel y 0,6 mg en las heces[127]. De la pérdida fecal de hierro, sólo alrededor de 0,14 mg diarios proceden de la bilis y células epiteliales descamadas; el contenido hemoglobínico de los eritrocitos hace que la pérdida intestinal de sangre sea mucho más importante desde el punto de vista nutricional que la descamación epitelial. El resto de las pérdidas asciende a aproximadamente 0,5 ml de sangre. Es evidente, por lo tanto, que todo incremento de la pérdida sanguínea repercutirá de modo pronunciado en el balance de hierro. La piel, en cambio, no es una fuente importante de pérdida de hierro, ni se eleva ésta en las zonas cálidas y húmedas, donde la secreción profusa de sudor es característica[127]. Así pues, las pérdidas totales de hierro por día son de aproximadamente 0,9-1,0 mg (12-14 µg/kg/día). Cabe suponer que en las mujeres, al tener menor superfice corporal, estas pérdidas serán correspondientemente inferiores, pudiendo estimarse entre 0,7 y 0,8 mg diarios.

Menstruación: Las pérdidas menstruales de sangre se han estimado en dos grupos grandes de mujeres, uno sueco[140] y el otro británico[63]. La selección de las mujeres suecas fue al azar a partir de la población general. Los resultados de ambos estudios fueron extraordinariamente similares: las pérdidas medias mensuales se elevaban a 30 ml y 26,5 ml respectivamente (figura 1), lo que equivale a 12,15 mg de hierro los que distribuidos através del mes dan 0,4 - 0,5 mg diarios. La distribución de la pérdida menstrual de sangre estaba inclinada en ambos estudios hacia la derecha; el 10% de las mujeres normales perdían más de 80 ml. Esta cantidad equivale a más de 1 mg diario y es, por lo tanto, superior al total de las pérdidas por otras vías. Una de las observaciones de interés práctico fue que las estimaciones subjetivas de las pérdidas mensuales de sangre pueden ser muy engañosas[221]; así el 40% de las mujeres de un estudio, que perdían más de 80 ml por período, ignoraban que su menstruación era excesiva[140]. Las diferencias individuales de pérdida de hierro por la menstruación son considerables; en cambio, la variación es pequeña de período a período en una misma mujer[164]. Existe evidencia de que factores hereditarios pueden desempeñar un papel significativo en la magnitud de las pérdidas menstruales de sangre[254]. También se ha puesto en evidencia una correlación positiva con el número de partos y con el tamaño corporal. Sólo cuando las pérdidas son muy elevadas (200 ml o más) cabe la posibilidad de que la causa sea fibromas o anomalías endometriales[254]. Asimismo, los métodos modernos de contraconcepción pueden alterar significativamente la pérdida menstrual de sangre. Está, por ejemplo, queda reducida a un promedio de 12,7 ml en las mujeres que emplean contraconceptivos orales[63,144], pero se eleva a un promedio de más de 50 ml en las que usan dispositivos intrauterinos[63,128,228] (figura 2). Desafortunadamente, el uso de la "píldora" está mucho más extendido en los países industrializados, donde el equilibrio de hierro es menos precario, que en los países en vías de desarrollo, donde se emplean más los dispositivos intrauterinos. Estos hallazgos ponen en evidencia la necesidad de obtener datos comparables a los ya existentes en Suecia y el Reino Unido, de otros grupos

humanos, sobre todo de aquéllos en los que el equilibrio de hierro es más precario. Basándose en sus resultados entre mujeres suecas normales, Hallberg y sus colegas trazaron un diagrama para predecir los probables requerimientos de hierro en esta población (figura 3). En su cálculo partieron de unas pérdidas basales obligatorias de 0,8 mg diarios por término medio (14 µg/kg para una mujer de 55 kg).

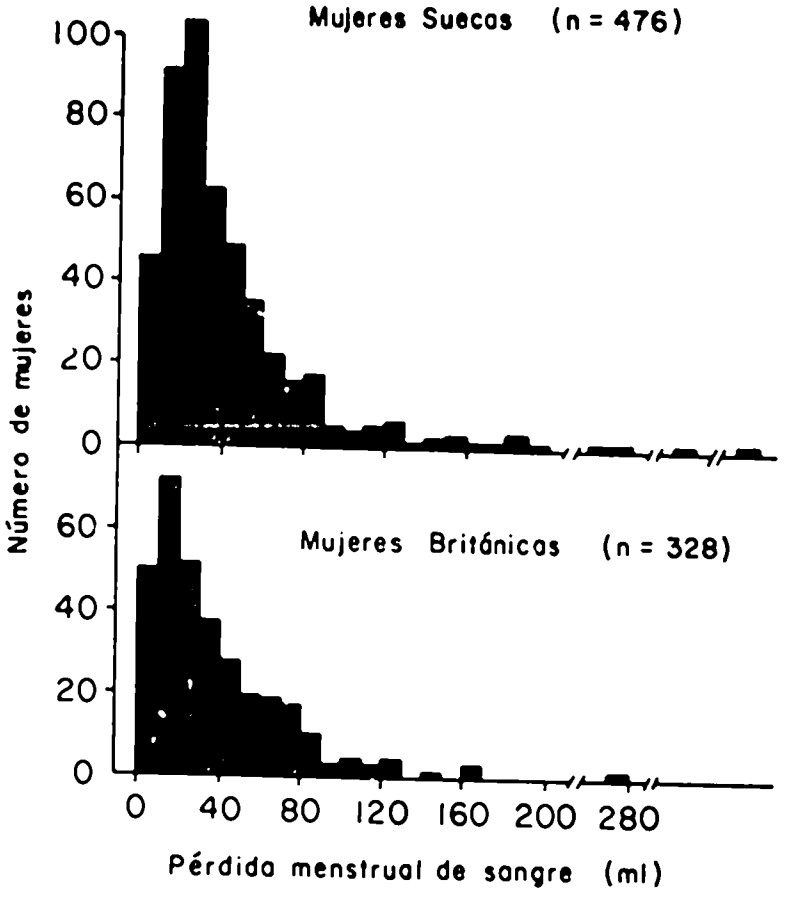

FIGURA I

Distribución de frecuencia de la pérdida menstrual de sangre en dos grupos de mujeres. La gráfica superior recoge los resultados obtenidos en 476 mujeres suecas (datos tomados de Hallberg y cols. [139]); la inferior, los correspondientes a 328 mujeres británicas (datos tomados de Cole y cols.[63]).(Según Geltner[126]). Reimpresión autorizada; fuente: *Iron Metabolism in Man* [37].

Del gráfico se desprende que el 50% de las mujeres menstruantes mantendrían un nivel adecuado de hierro si absorbiesen 1,4 mg diarios (0,8 mg + 0,6 mg); pero para que el 90% de esta población mantuviese un equilibrio de hierro constante, la cantidad necesaria sería de 2,2 mg diarios (0,8 mg + 1,4 mg).

Embarazo: Aunque la menstruación cesa temporalmente durante el embarazo, las necesidades de hierro se elevan aun más durante tal estado. Los requerimientos totales de hierro de una mujer de 55 kg exceden entonces los 1.000 mg[317]; a largo plazo, el costo neto del balance de hierro es, sin embargo, bastante inferior, ya que gran parte del hierro requerido está destinado a la expansión de la masa eritrocitaria materna, retornando casi íntegramente a los depósitos después del parto (tabla II). Si la demanda de hierro durante todo el período del embarazo fuese uniforme, sería fácil satisfacerla elevando la tasa de absorción; en la realidad, sin embargo, las necesidades de hierro varían de modo considerable durante los tres trimestres. Durante el primero, las necesidades de hierro disminuyen ya que no se dan pérdidas menstruales de sangre y la cantidad de hierro transferida al feto es mínima. Desde el comienzo del segundo trimestre, se produce una expansión mayor de la masa eritrocitaria materna, la cual dura hasta bien entrado el tercer trimestre. Si el aporte de hierro no es limitante, este incremento de la masa eritrocitaria llega a ser del 35% aproximadamente[203,205,242,252]. En términos de requerimientos de hierro, estos cambios implican unos 450 mg adicionales. El grado en que pueda satisfacerse la necesidad de expansión de la masa eritrocitaria materna está en función del aporte de hierro. En un estudio de un grupo de mujeres que habían recibido suplementos adecuados, el incremento medio de hierro hemoglobínico fue de 570 mg, comparado a 262 mg en otro grupo de mujeres normales a las que no se había administrado hierro suplementariamente durante el embarazo[94].

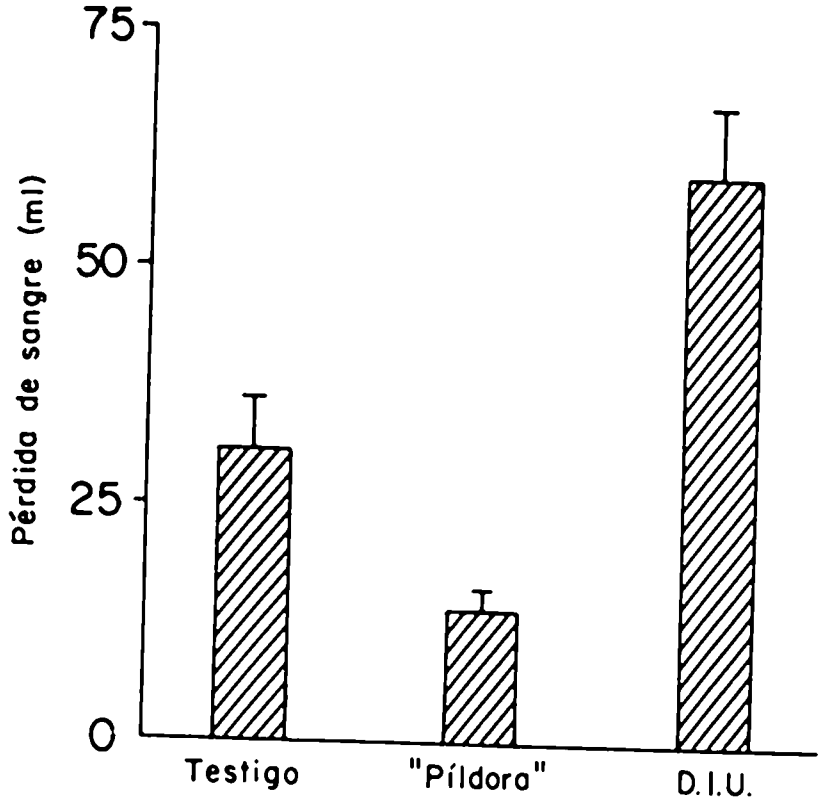

FIGURA 2

Pérdida menstrual media de sangre (±DE) en grupos de mujeres. El grupo testigo lo componían mujeres normales; el grupo "píldora", mujeres normales que tomaban contraceptivos orales y el grupo D.I.U., mujeres que empleaban dispositivos intrauterinos. (Tomado de Hallberg y cols.[140], Nilsson y Sölvell[228], Cole y cols.[63], así como Gillebaud y cols.[128].)

El hecho de que la masa eritrocitaria se incremente cuando las necesidades de oxígeno por parte del feto son aún moderadas indica que la expansión se debe - en parte, al menos - a un aumento general del consumo de oxígeno materno[118], como ocurre en casos de hipertiroidismo. A pesar del considerable incremento de la masa eritrocitaria que se produce en las mujeres con repleción de hierro la concentración hemoglobínica tiende a bajar durante el segundo trimestre un promedio aproximado de 1 g/dl[94]. Esta "anemia fisiológica" puede

atribuirse al hecho de que el volumen plasmático se eleva aun en mayor grado que la masa eritrocitaria, lo que se traduce en un cierto grado de hemodilución.

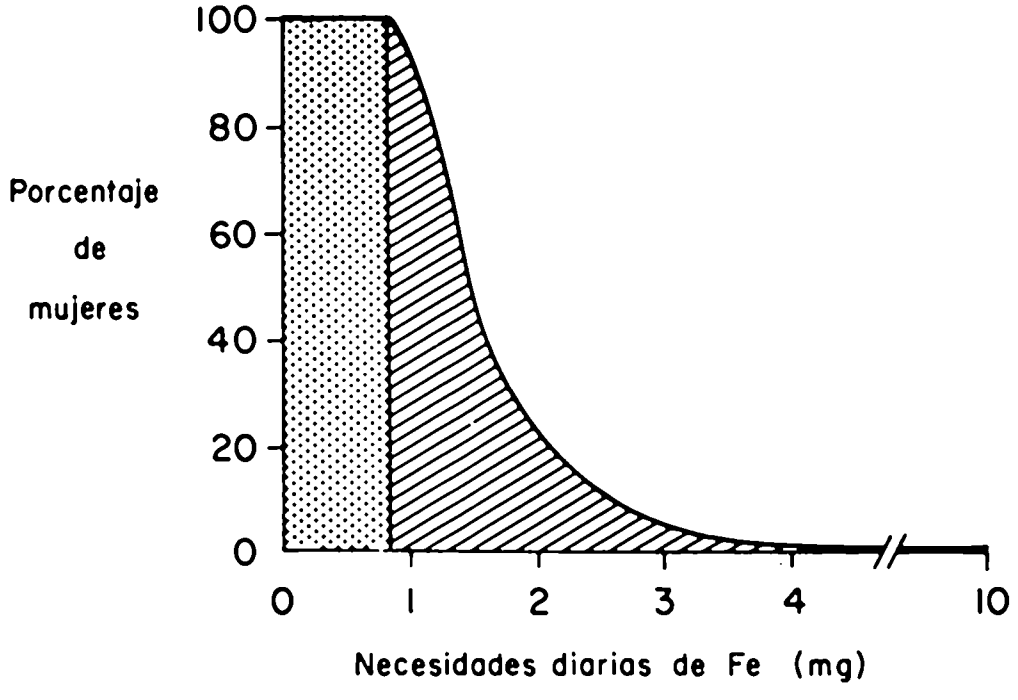

FIGURA 3

Frecuencia cumulativa de los requerimientos diarios de hierro de mujeres normales, calculada en base a la suma de las perdidas basales obligatorias (zona punteada) y menstruales (zona rayada). (Tomado de Hallberg y cols.[140].)

Las necesidades del feto en crecimiento, del cordón umbilical y de la placenta son particularmente elevadas en la segunda mitad del embarazo, porque es entonces cuando se produce más del 75% del crecimiento fetal. La tabla III presenta las necesidades aproximadas de hierro, en términos cuantitativos. Comparando estas diversas necesidades con las requeridas para la expansión de la masa eritrocitaria (posiblemente 330 mg en el segundo trimestre y 150 mg en el tercero)[242], puede calcularse la cantidad diaria media necesaria en cada trimestre para que el estado nutricional de hierro sea óptimo:

Primer trimestre ± 1 mg diario	[pérdidas basales (0,8 mg al día) + necesidades fetales y eritrocitarias mínimas(± 30-40 mg)]
Segundo trimestre ± 5 mg diarios	[pérdidas basales (0,8 mg al día) + necesidades eritrocitarias (300 mg) y fetales (115 mg)]
Tercer trimestre ± 5 mg diarios	[pérdidas basales (0,8 mg al día) + necesidades eritrocitarias (150 mg) y fetales (223 mg)]

La figura 4 muestra un diagrama ideal, ilustrativo de estos requerimientos. Las cantidades diarias de hierro que se necesitan durante los trimestres segundo y tercero superan a las que puede cubrir la absorción a partir de la dieta (ver la sección correspondiente). Pero si el embarazo comienza teniendo la gestante reservas adecuadas de hierro en sus tejidos, puede satisfacerse - parcialmente, al menos - la primera demanda importante del embarazo, o sea el incremento de la masa eritrocitaria materna que se inicia al final del primer trimestre. Si la gestante no dispone de depósitos de hierro en reserva y su dieta no está suplementada, se desarrollará progresivamente en ella la depleción de hierro, dado que las necesidades del feto tienen prioridad sobre las maternas. Así considerado, el feto actúa como parásito; en la actualidad existe mucha evidencia de que el estado nutricional de hierro de la madre no repercute normalmente en la dotación de hierro del recién nacido[178,188,210,224,249,269,315]. Por otra parte, si la deficiencia de hierro de la madre es muy severa, puede correr peligro el aporte de hierro al feto, probablemente a causa de insuficiencia placentaria[210,269].

TABLA II

PERDIDAS DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO EN UNA MUJER DE 55 kg CON REPLECION DE HIERRO

(Valores medios. Algunos autores han revelado notables variaciones individuales)

	Cantidad de hierro (mg)
Pérdidas en bruto	
feto	280
cordón umbilical y placenta	90
pérdidas sanguíneas de la madre	150
pérdidas obligatorias a partir del tubo digestivo, etc., durante la gestación	230
expansión de la masa eritrocitaria materna	450
Total	1.200
Pérdidas netas	
Contracción de la masa eritrocitaria materna después del parto	450
	750

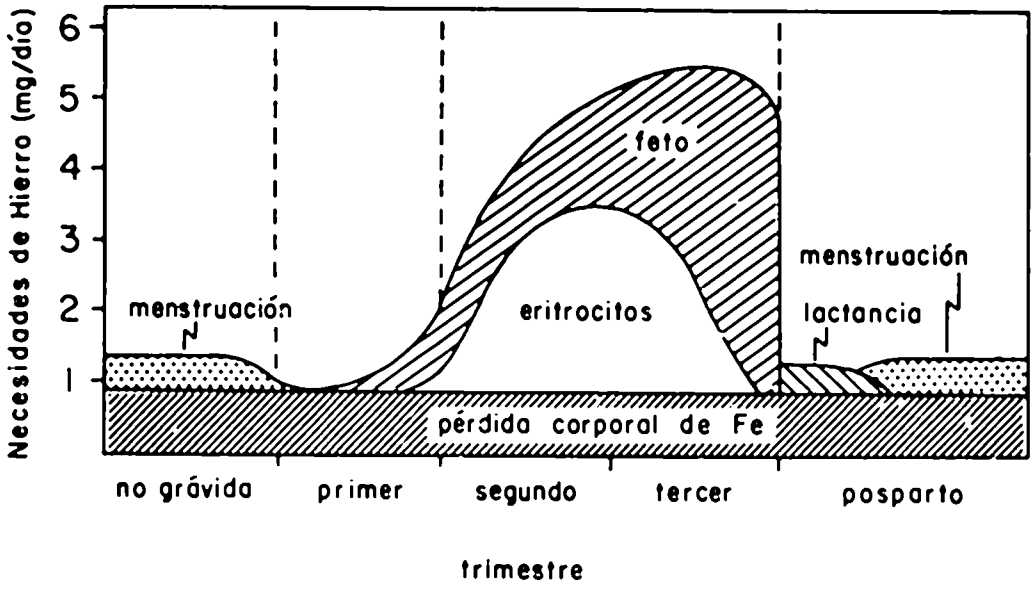

FIGURA 4

Requerimientos diarios de hierro durante el embarazo para cubrir las pérdidas normales del organismo y aportar el hierro requerido por la masa eritrocitaria en expansión, el feto y la lactancia después del parto. (Reproducción autorizada, fuente: *Iron Metabolism in Man*[37].)

A las necesidades de hierro del feto y la placenta - que pueden considerarse como verdaderas pérdidas - han de sumarse el hierro perdido como sangre durante el parto y como loquios después, en el puerperio (derrame vaginal sanguíneo durante las primeras semanas que siguen al parto). Si bien la cantidad total perdida de este modo suele ser de unos 150 mg, las variaciones individuales son considerables y la pérdida puede verse afectada, además, por intervenciones, tales como la episiotomía. El hierro invertido en la expansión de la masa eritrocitaria durante la gravidez regresa después del parto a los depósitos, por lo cual no figura en el balance global del hierro. El costo neto del embarazo - adicional a los requerimientos basales - es, por tanto, de unos 500 mg (tabla II). Hay que tomar en cuenta, sin embargo, que este cálculo está basado en estudios realizados en países occidentales. En

la mayoría de las naciones en vías de desarrollo, la masa corporal es aproximadamente un 20% menor que la tomada como promedio (55 kg) en estos estudios. Una masa corporal más pequeña implica un contenido de hierro inferior, lo que hace pensar que los requerimientos adicionales de hierro durante el embarazo son semejantemente menores. Sin embargo, como la ingestión de alimentos y por ende de hierro suele estar también reducida aproximadamente en la misma medida, las conclusiones generales sobre la necesidad de hierro suplementario conservan su validez.

Lactancia: Después del parto hay un intervalo de algunas semanas hasta que la menstruación se reinstaura; sin embargo, este potencial ahorro de hierro queda contrarrestado en parte, por la lactancia. La concentración de hierro de la leche materna es baja[293]; de 0,5 mg/l durante el primer mes de lactancia desciende a 0,3 mg/l entre el 4º y el 6º mes[267,197]. Por consiguiente, la pérdida promedio materna diaria de hierro debida a la lactancia es también baja: se calcula en 0,1 mg, 0,28 mg y 0,27 mg durante el primer, segundo y tercer mes, respectivamente[297]. Normalmente la lactancia no suele constituir, por lo tanto, un drenaje extra de hierro significativo, salvo en los países en vías de desarrollo en los que la lactancia natural prosigue largo tiempo después de reinstaurarse la menstruación. La leche humana contiene menos de 1 mg de hierro/1.000 kcal, en contraste a 6 mg/1.000 kcal de la dieta mixta usual en los países industrializados[323]. El escaso contenido de hierro de la leche materna está compensado, sin embargo, por su alta biodisponibilidad para el lactante[256].

Pérdidas patológicas de sangre: Varios son los cuadros patológicos que pueden alterar las pérdidas basales de la mujer, pero los más importantes son, sin duda, los que resultan en un incremento de la pérdida sanguínea por el tracto gastrointestinal, y muy particularmente, la debida a anquilostomiasis; su incidencia en algunas regiones puede ser lo suficientemente elevada como para constituir un factor

epidemiológico significativo que afecte al equilibrio de hierro global[114,217]. Las pérdidas diarias de sangre están directamente relacionadas con la carga parasitaria; en el caso del Necator americanus, éstas son de 0,02-0,10 ml por parásito o sea 2,4 ml diarios aproximadamente cuando el número de huevos por g de heces es de 1.000[195,250]. La infestación con Ancylostoma duodenale origina proporcionalmente mayores pérdidas diarias de sangre (0,15-0,25 ml por parásito), pero esta es menos frecuente[250]. Es de suponer que los efectos nocivos de cualquier carga de estos parásitos sobre el equilibrio de hierro serán más pronunciados en las mujeres adultas que en los varones, a causa de sus mayores pérdidas fisiológicas de hierro. Hay que subrayar que la pérdida sanguínea de origen intestinal es sólo uno de los factores responsables del déficit de hierro en las áreas donde la anquilostomiasis es frecuente. La gran mayoría de los

TABLA III

NECESIDADES DE HIERRO DEL "CONCEPTUS" POR TRIMESTRE

	Feto	Cordón umbilical y placenta	Total
1er trimestre	25 mg	7 mg	32 mg
2o trimestre	85 mg	30 mg	115 mg
3er trimestre	170 mg	53 mg	223 mg
Total	280 mg	90 mg	370 mg

individuos que habitan en zonas endémicas presentan cargas bajas de estos parásitos, y otros factores, como el consumo limitado de hierro absorbible, contribuyen también a la enorme prevalencia de la anemia. Además de la uncinariasis, algunos autores mencionan la infestación intestinal con Schistosoma mansoni como causa de importantes pérdidas sanguíneas fecales[113].

Otras causas de hemorragia gastrointestinal tienen una importancia más clínica que epidemiológica. Hemorragias intestinales pueden producirse en cualquier punto del tracto gastrointestinal, mas, si bien es cierto que las hemorroides sangrantes rara vez pasan desapercibidas a la paciente, no sucede así cuando la localización es proximal. Para que se produzca melena o las heces presenten un color oscuro, éstas han de contener no menos de 1 dl de sangre[313], pero basta que la pérdida de sólo unos pocos ml diarios sea continua para que terminen agotándose las reservas de hierro. Las hemorragias gastrointestinales también pueden ser intermitentes, de modo

que las pruebas negativas de sangre oculta en las heces no excluyen la posibilidad de una lesión. En un estudio sobre 378 pacientes, se observó que la hemorragia se debía a hemorroides en el 17% de los casos, a salicilatos en el 13%, a hernia hiatal en el 12%, a úlcera péptica en el 12%, a diverticulosis en el 7%, a neoplasia en el 3%, a colitis ulcerativa en el 3% y a causas diversas en el 6%[24]. La localización de la hemorragia no fue descubierta en el 27% de las pacientes, apesar de que se controló al grupo durante 21 años. La mayoría de estas pacientes siguió disfrutando de buena salud, aún cuando en algunas continuaba la hemorragia. Hubo algunos casos en los que, finalmente, se halló la causa de la hemorragia, siendo la explicación mas común la ingestión de aspirinas[15,24,81]. La aspirina, tomada regularmente, incrementa alrededor de cuatro veces la pérdida sanguínea de origen gastrointestinal, hasta más de 2 ml diarios[10,18]; si las dosis son elevadas, ésta puede elevarse a más de 5 ml diarios[262]. Los salicilatos incrementan la exfoliación de la mucosa gástrica y pueden dar lugar a gastritis erosiva o hemorrágica[287]; además, inhiben la agregación plaquetaria y prolongan la duracion de la hemorragia. La aspirina, aún cuando sea el agente nocivo más frecuente, no es en absoluto el único fármaco que puede originar hemorragias gastrointestinales. La fenilbutazona, la indometacina y otros antiinflamatorios no esteroides operan un efecto similar, y los corticosteroides pueden inducir o agravar la úlcera péptica. Es obvio que todo tratamiento anticoagulante acentuará la pérdida sanguínea debida a cualquier lesión ya existente.

También se registran pérdidas patológicas de origen genitourinario, sobre todo por fibromas uterinos, los que se presentan en alrededor del 40% de las mujeres que pierden más de 200 ml al mes[254]. Las hemorragias localizadas en las vías urinarias rara vez influyen de manera severa en el balance de hierro, ya que la presencia de sangre en la orina, aun en cantidades mínimas, se descubre rápidamente y se acude entonces al médico. Una causa muy poco frecuente de pérdidas

significativas de hierro por las vías urinarias es la hemólisis intravascular; la hemoglobinuria paroxísmica nocturna puede originar pérdidas diarias de hasta 10-15 mg de hierro en forma de hemosiderina[148].

En las mujeres, la frecuente donación de sangre conduce pronto a deficiencia de hierro, a no ser que reciban suplementos adecuados de este elemento. Cuando la causa de la anemia no está clara, debe recordarse la posibilidad de hemorragia autoinducida[22]. De ordinario, se trata de mujeres con una profesión paramédica, y aun minuciosas investigaciones han fracasado a menudo en establecer la causa de la deficiencia de hierro. La confirmación del supuesto diagnóstico puede resultar difícil, o incluso imposible[16,22], si no se recurre al recuento corporal total[153]. Otra causa posible de deficiencia es la hemodiálisis regular, como consecuencia de la sangre que queda en el espiral[48,311]. Sólo en raras ocasiones se constata siderosis pulmonar idiopática, anomalía en la que hemorragias repetidas en los pulmones resultan en el secuestro de hierro en este órgano, de manera que al final se da la paradoja de siderosis pulmonar con deficiencia de hierro en el resto del cuerpo[37].

Absorción del hierro de la dieta

Tres son los factores que determinan la cantidad de hierro absorbida a partir de los alimentos, a saber: el comportamiento de la mucosa intestinal, la cantidad de hierro ingerida y su biodisponsibilidad.

Comportamiento de la mucosa: No todo el hierro presente en el lumen intestinal penetra necesariamente en las células de la mucosa. El comportamiento de éstas está en relación con el contenido de hierro del organismo, de modo que la porción absorbida se eleva a medida que baja el contenido de hierro del cuerpo[26,60,74,152,186,300]. En los varones, este mecanismo homeostático se traduce en el decrecimiento de la tasa de

acumulación del hierro corporal al alcanzar la edad adulta, cuando cesan las necesidades para crecimiento. Con sus reservas corporales de hierro de unos 1.000 mg, el varón adulto americano medio sólo tiene que absorber diariamente alrededor del 6% de los 15-20 mg de hierro presentas en su dieta para mantener un nivel estable de hierro en su organismo[37]. Mientras que la mujer americana media, cuyas reservas de hierro son de unos 300 mg, ha de absorber alrededor del 12% de los 12 mg de hierro que contiene su dieta - menos abundante - para cubrir sus necesidades[220]. Solamente cuando descienden éstas después de la menopausia al nivel de las del varón, se incrementan sus reservas corporales de hierro y decrece la tasa de absorción. En las personas con deficiencia de hierro, la mucosa intestinal está programada para absorber grandes cantidades de este elemento; ahora bien, esto sólo se logra al administrar sales de hierro solubles, dado que la limitada biodisponibilidad de gran parte del hierro contenido en la dieta usual de los EE.UU. impide alcanzar altos porcentajes de absorción. En el individuo con deficiencia de hierro cuya dieta es "satisfactoria", el límite superior de absorción de hierro alimentario parece situarse entre 4 y 5 mg al día. En la mayor parte de los países en vías de desarrollo, estas cifras son más bajas, ya que la biodisponibilidad del hierro no hémico es aún menos satisfactoria[219].

Contenido de hierro: Para determinar cuánto hierro contienen los alimentos pueden consultarse las tablas de composición existentes. Hay que tener, sin embargo, cierta precaución, pues si se determina el contenido de hierro en las dietas, los valores obtenidos pueden ser hasta el doble de los registrados en las tablas[165]. Gran parte del hierro extra es probablemente de origen extrínseco, bien en forma de suciedad, bien procedente de la superficie del recipiente o los utensilios de cocina. La biodisponibilidad del primero suele ser muy baja[96,138]; la del procedente de ollas o sartenes puede aportar, en cambio, cantidades significativas de hierro absorbible, sobre todo cuando el pH de los alimentos cocinados en ellos es bajo[222]. Asimismo, las latas pueden incrementar en varios mg el contenido de hierro de las conservas[55]. Estas

observaciones tienen como objetivo subrayar lo importante que es analizar directamente los alimentos si se desea disponer de cifras fiables sobre la ingestión real de hierro. Esto es particularmente válido para los países en vías de desarrollo, donde los procesos de producción y preparación de alimentos varían de manera substancial. El cuidado con que se manipulan los alimentos hoy día en Occidente garantiza, por lo general, una amplia concordancia de los análisis químicos con los cálculos basados en las tablas alimentarias[20,220,324]. Las comidas habituales de los países occidentales suelen contener alrededor de 6 mg de hierro por 1.000 kcal (las variaciones al respecto son sorprendentemente pequeñas)[291,323]. La distribución del hierro en los alimentos es tan buena, que de hecho no merece la pena tratar de elevar la ingestión de hierro seleccionándolos.

Biodisponibilidad del hierro: En los últimos años se ha evidenciado cada vez más que las variaciones en la biodisponibilidad del hierro alimentario son, desde el punto de vista nutricional, mucho más importantes que el contenido de hierro de la dieta. La primera cuestión que ha de entenderse es la notable diferencia existente entre la biodisponibilidad del hierro hémico - fácil de absorber, sea cual sea la composición de la dieta - y el hierro no hémico, el cual ordinariamente es de baja biodisponibilidad, siendo ésta afectada substancialmente por otros componentes de la dieta[320]. Los primeros datos sobre la biodisponibilidad relativa del hierro presente en diferentes alimentos se obtuvieron a partir de alimentos marcados intrínsecamente con hierro radioactivo. La diferencia más sobresaliente fue la observada entre las bajas biodisponibilidades del hierro presente en el arroz, el maíz y el trigo (absorción: 1-7%) y la mucho mejor absorción del hierro de carne y pescado (12-20%) (figura 5)[190,215]. La muy superior absorción del hierro hémico se explica por el hecho de que el hem entra en las células de la mucosa como tal, escapando así el hierro a los efectos de las secreciones gastrointestinales y los ligandos procedentes de otros ingredientes de la dieta[66,146,244,290].

La importancia del contenido hémico de los alimentos quedó demostrada en un estudio de seis semanas llevado a cabo entre soldados suecos[30]. La dieta diaria contenía, por término medio, 17,4 mg de hierro: 16,4 mg de hierro no hémico y 1 mg de hierro hémico. Sólo el 5% del primero fue absorbido, frente al 30% del segundo. Esto significaba que el hierro hémico, aunque constituía únicamente el 6% del total, aportaba el 30% de la cantidad absorbida. En otro estudio, la dieta constaba de carne, frijoles negros, maíz y arroz[193]. Del contenido total de hierro de 4,5 mg, 1,5 mg era hémico. En los sujetos normales, la absorción total media fue de 0,46 mg, de los cuales 0,34 mg eran de origen hémico y sólo 0,12 mg procedían del hierro no hémico. En los sujetos con carencia de hierro la proporción de hierro no hémico absorvida fue sin embargo, significativamente mayor, a saber: 0,43 mg de un total de 0,95 mg. El valor de estos estudios consiste en llamar la atención sobre la enorme importancia del hierro hémico en la nutrición, incluso cuando constituya sólo una pequeña proporción del hierro total presente en la dieta.

A diferencia del hierro hémico, la biodisponibilidad del hierro no hémico es variable pero, en general, mucho menor. Esto es particularmente así en el caso de los alimentos básicos mas comunes, como el arroz, trigo, maíz, frijoles negros y porotos de soja. Estos alimentos, sin embargo, rara vez se ingieren solos, por lo general forman parte de una dieta mixta, y la proporción que se absorbe del hierro contenido en ellos depende en gran medida de la composición la dieta. Para entender esto es necesario tomar en cuenta el concepto de "poza común" ("pool") del hierro no hémico de la dieta[73,136]. Se ha demostrado que la mayoría de las formas de hierro no hémico contenido en una dieta - sea cual sea su origen - pasan a un fondo ó "pool" común durante la digestión, quedando así expuestos por igual a los efectos de un cierto número de promotores e inhibidores de la absorción de hierro. Este hallazgo ha hecho posible determinar la absorción total de hierro no hémico, simplemente añadiendo un trazador de hierro radioactivo a la comida y midiendo su absorción.

Aun cuando la validez del concepto de "pool común" se ha confirmado en varios estudios[30,33,100,192,258,259,260], ha habido algunas excepciones. La absorción de hierro de los compuestos de depósito ferritina y hemosiderina es significativamente inferior a la del hierro vegetal. Los compuestos de hierro insolubles como el pirofosfato férrico, el ortofosfato férrico[75,100] y el hidróxido férrico[96] se absorben también en escaso grado y el óxido férrico no se absorbe en absoluto. Estas observaciones tienen significado de orden práctico, pues tales compuestos - en forma de suciedad - pueden contaminar alimentos como los cereales. Así se explica que ocasionalmente se den a conocer casos de deficiencia de hierro en áreas donde el contenido de hierro de la dieta es elevado[4,271,283].

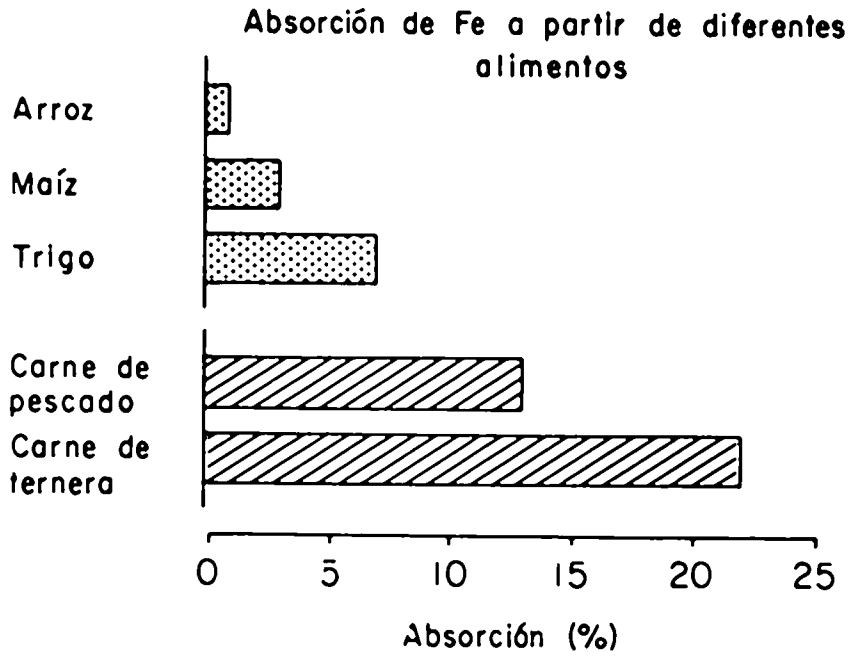

FIGURA 5

Promedio geométrico de la absorción de hierro a partir de cereales, carne y pescado, en campesinos venezolanos. (Tomado de Martinez-Torres y Layrisse[215].)

Los reforzadores e inhibidores de la absorción del hierro no hémico de una dieta mixta desempeñan un papel complejo, ya que la cantidad finalmente absorbida está en función de un cierto número de distintas interacciones[120]. Importantes al respecto son los numerosos y diferentes ligandos de origen extrínseco en forma de otros componentes alimentarios, así como las secreciones intrínsecas procedentes del tracto digestivo superior. Conrad[65] ha resaltado que los efectos individuales de cualquier ligando dependen de diversas variables, entre las que se hallan la concentración del ligando, su afinidad por el hierro, tanto ferroso como férrico, la eficacia de la formación de complejos en las cambiantes condiciones físico-químicas del lumen intestinal, la naturaleza y concentración de otros ligandos en la comida y, finalmente, la eficiencia con que las células de la mucosa puedan absorber el complejo. Los principales reforzadores de la absorción de hierro no hémico son el ácido ascórbico[29,45,96,100,258,259,260] y la carne[76,163,192,194]. El ácido ascórbico no es sólo un potente reductor, sino que también fija el hierro en concentraciones equimolares, formando un complejo fácil de absorber. Su efecto promotor en la absorción del hierro depende de la dosis (fig. 6)[30,95,258].

La acción del ácido ascórbico sobre la absorción del hierro no hémico ha sido ensayada con diversas dietas y en cada caso ha resultado ser muy apreciable. En las comidas con poca o ninguna carne desempeña una función particularmente crítica. Así pues, para elucidar el valor nutritivo de tales dietas con respecto al hierro, es fundamental conocer su contenido de ácido ascórbico. La tabla IV recoge una serie de alimentos de consumo habitual que contienen cantidades significativas de ácido ascórbico. Se ha determinado directamente el efecto de varias de estas frutas y verduras en la absorción del hierro no hémico, evaluando su acción promotora sobre la misma. Entre estos productos se hallan el jugo de naranja[53,106], el brócoli, la coliflor, las papas y los nabos[39]. El hierro de la espinaca - a pesar de su contenido en ácido ascórbico - se absorbe en escaso grado (±1-2%) si no se acompaña de otros alimentos[39,190]. Esto sugiere que el hierro está atrapado en

algún compuesto inabsorbible, o bien que la espinaca contiene también algún potente inhibidor de la absorción de hierro. Recientemente, Hallberg[133] ha demostrado con nitidez los posibles efectos beneficiosos de verduras con ácido ascórbico comparando dos dietas a base de vegetales con un contenido de hierro similar, pero con diferencias notables en cuanto a su contenido de ácido ascórbico (figura 7). El alto contenido de ácido ascórbico en la segunda dieta es atribuible a la coliflor. Aun cuando el ácido ascórbico es el componente de frutas y verduras más profusamente estudiado con respecto a su efecto reforzador de la absorción del hierro no hémico, cabe poca duda de que no es el único. El jugo de naranja, por ejemplo, también contiene ácido cítrico, y el repollo fermentado (sauerkraut) - potente reforzador de la absorción de hierro[133] - contiene ácido láctico, además de ácido ascórbico. Es sabido que el ácido lactico es un reforzador de la absorción de hierro[95]. Otro factor es el pH bajo de este alimento (la solubilidad de los iones férricos, sobre todo, depende del pH).

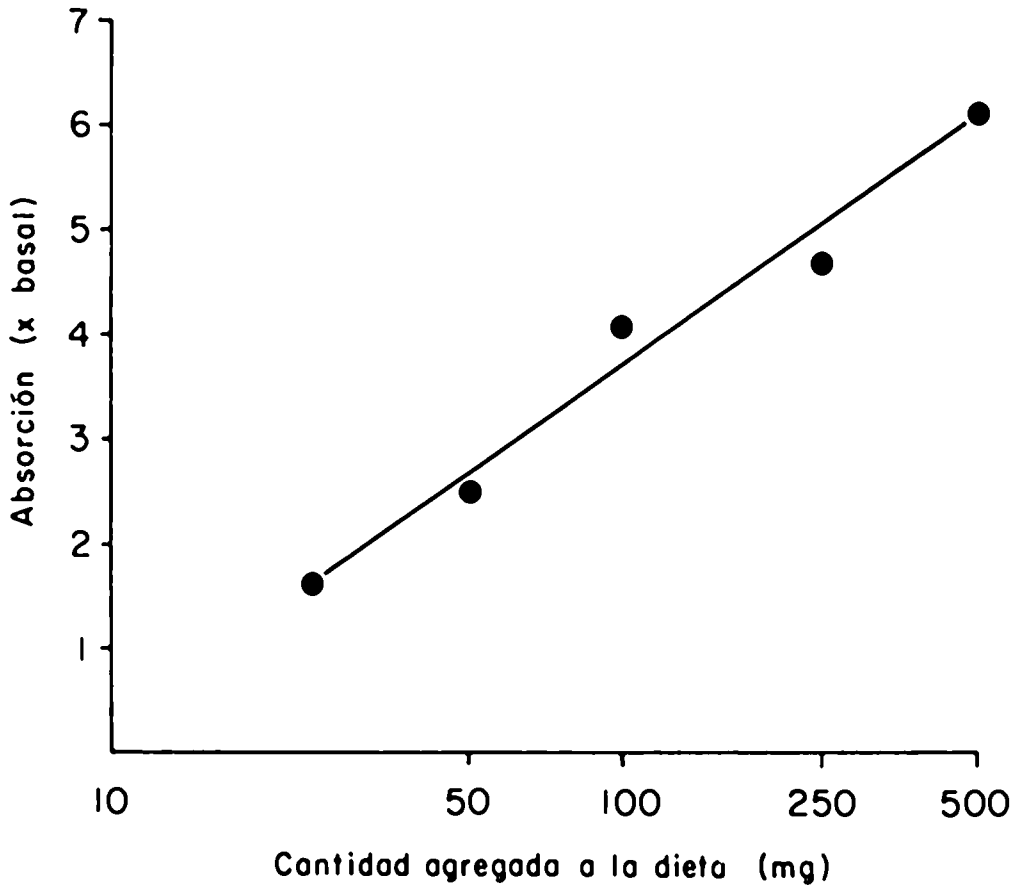

FIGURA 6

Efectos de cantidades crecientes de ácido ascórbico sobre la absorción de hierro no hémico de los alimentos.

TABLA IV

CONTENIDO APROXIMADO DE ACIDO ASCORBICO
DE ALGUNAS HORTALIZAS y FRUTAS

(Tomado de Documenta Geigy[102] y Paul y Southgate[234])

			Contenido medio de ácido ascórbico (mg/100 g)
Frutas	Guayabas	- frescas	200
		- en conserva	180
	Limones		80
	Naranjas		50
	Ananás (piña)		25
Hortalizas	Brócoli	- hervido	34
	Repollo	- crudo	60
		- hervido	15
	Coliflor	- cruda	60
		- hervida	20
	Arvejas	- crudas	25
		- hervidas	15
	Papas	- nuevas, hervidas	18
	Batatas	- crudas	25
		- hervidas	15
	Espinaca	- hervida	25
	Tomates	- crudos	20
	Nabos	- crudos	25
		- hervidos	17

El hierro hémico de la carne el pescado y las aves, además de absorberse eficientemente, cumple la importante función de potenciar la absorción del hierro no hémico de otros alimentos (fig. 8). No se conoce aún el mecanismo de este efecto, pero podría estar asociado a la liberación durante el proceso digestivo de aminoácidos y polipéptidos en el intestino delgado superior y a la formación de complejos solubles y absorbibles con el hierro no hémico[76,163,192,194].

Entre los reconocidos inhibidores de la absorción de hierro se hallan los carbonatos, oxalatos, fosfatos y fitatos[65,120,149,264]. Muchas dietas contienen cantidades considerables de una o varias de dichas sustancias. Algunos autores, basándose en estudios in vitro, han sugerido que éstas forman grandes complejos con el hierro, cuya absorción es muy baja. El grado en que tales complejos inhiben la absorción del hierro es, sin embargo, variable. En una comida mixta, por ejemplo, el fitato monoférrico, forma principal en que se presenta el hierro en el trigo, se absorbe tanto como el sulfato ferroso[200], mientras que el salvado de trigo defitinizado conserva la capacidad de inhibir la absorción del hierro no hémico[223]. La remolacha, por otra parte, tiene un alto contenido de ácido oxálico, compuesto al que atribuye que inhibe la absorción de hierro, y sin embargo, el hierro no hémico se absorbe bien cuando se le administra con remolacha[39,133]. Existen a la vez, pruebas contundentes de que ciertos componentes de la dieta operan un marcado efecto inhibidor en la absorción del hierro. La absorción de este elemento en el pan disminuye gradualmente conforme se eleva su contenido de salvado (fig. 9)[28]. En otro estudio reciente se constató una correlación negativa entre la absorción de hierro y la masa fecal, apuntándose la posibilidad de que algún factor ó factores en la fibra vegetal tenga un efecto inhibidor en la absorción del hierro no hémico[232]. Cuando se toma té de la India con ciertos alimentos, decrece considerablemente la absorción de hierro, a causa - como se ha demostrado - de la formación de tanatos de hierro insolubles (fig. 10)[100,101]. Teniendo en cuenta la costumbre en muchas partes del mundo de acompañar las comidas con té, este hallazgo puede muy bien ser

relevante en relacion a la asimilación del hierro. Otro inhibidor de la absorción del hierro no hémico que ha sido bien estudiado es la yema de huevo. Esta contiene una fosfoproteína que fija firmemente el hierro[131]. La importancia de otros inhibidores está ligada más bien a situaciones particulares. Por ejemplo, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), empleado como preservativo de alimentos, reduce en un 50% la absorción del hierro no hémico de una cena americana habitual cuando la relación molar del EDTA y el hierro es de 2:1[77]. Hay evidencia de que esta proporción se da en los EE.UU., pues una serie de alimentos y bebidas, incluídas la margarina y las bebidas carbonatadas y las malteadas, contienen EDTA. En un estudio reciente en el que los sujetos recibieron un desayuno estándar de tipo centroeuropeo con diferentes bebidas - dos con sustancias inhibidoras y una con un reforzador -, quedó claramente demostrado el grado en que los agentes reforzadores e inhibidores afectan en la absorción del hierro (fig. 11). Se observó una diferencia del triple en la cantidad de hierro absorbido. Cuando un agente promotor y otro inhibidor están presentes en la misma comida, sus efectos son antagónicos. El jugo de naranja incrementa la absorción del hierro contenido en los cocimientos de avena, el pan[53,107] y los huevos[131], mas si se ingiere un huevo con pan, disminuye aún más la escasa absorción del hierro de este último.[53,106,107]

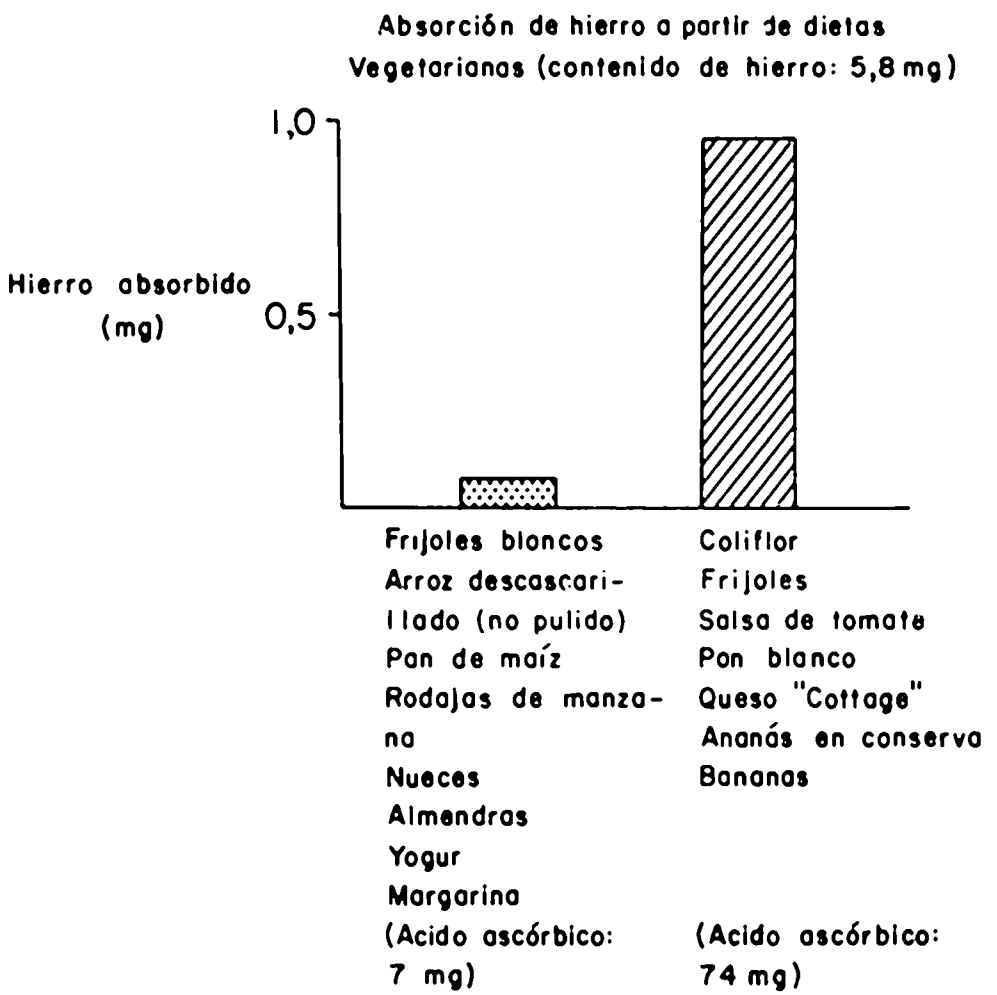

FIGURA 7

Absorción del hierro no hémico de dos comidas a base de vegetales con cantidades distintas de ácido ascórbico. La diferencia es atribuible en gran medida a la coliflor. (Figura cedida por Hallberg[133]. Reproducción autorizada.)

Ligandos endógenos: Durante la digestión gástrica, una parte del hierro no hémico presente en los alimentos se torna ionizable[169], mientras que el hem se libera de sus enlaces globínicos. El ácido clorhídrico gástrico desempeña un papel clave al respecto. Varios estudios han puesto de manifiesto su importancia en la absorción de las sales de hierro férricas[69,125,171,261] y del hierro no hémico alimentario[27]. Este efecto está ligado probablemente al hecho de que los complejos poliméricos de hierro se forman con mayor dificultad con un pH bajo. Si bien otras secreciones gástricas han de ser obviamente relevantes para la absorción del hierro en cuanto fomentan la digestión con liberación del hierro presente en los alimentos, existe poca evidencia de que contengan factores que actúen como portadores específicos del hierro[27]. Tampoco existen indicios de que las secreciones pancreática, biliar e intestinal repercutan directamente en la absorción del hierro[37]. Al mismo tiempo, parece posible que las enzimas pancreáticas proteolíticas actúen en ciertas dietas reforzando la absorción de este elemento, ya que liberan aminoácidos o polipéptidos que pueden intervenir como ligandos promotores de la absorción de hierro. No es probable, sin embargo, que se trate de un efecto importante, pues la absorción de hierro no decrece en los pacientes afectados de pancreatitis crónica[14,82,151,177].

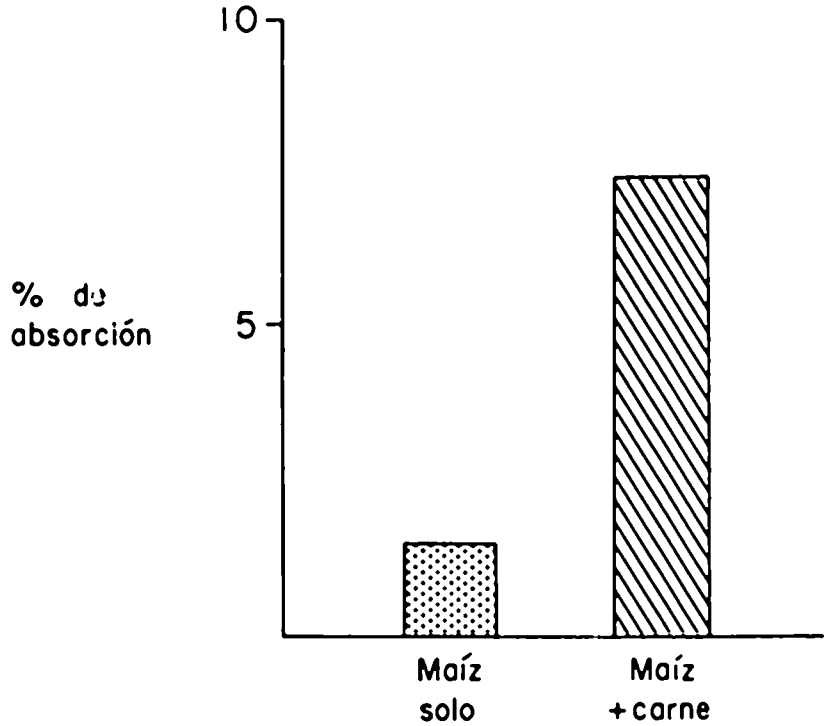

FIGURA 8

Absorción del hierro no hémico a partir de una comida a base de maíz con carne y sin ella. (Datos tomados de Layrisse y cols.[192].)

Efectos globales de los ligandos en la absorción del hierro no hémico: De lo hasta aquí tratado se desprende claramente que son muchos los ligandos que pueden influir en la absorción del hierro de una determinada dieta. Se ha dedicado gran atención a los posibles ligandos inhibitorios presentes en los cereales, ya que estos parecen contribuir en gran medida a la deficiencia nutricional de hierro que afecta a numerosos grupos de población. Si bien no hay duda que sustancias como el salvado y los tanatos pueden inhibir considerablemente la absorción de hierro, cantidades inadecuadas de ligandos promotores de la absorción en los cereales pueden tener igual o mayor importancia. Esta tesis se ha visto corroborada por los

resultados de varios estudios que han demostrado que la absorción de hierro a partir de dietas a base de arroz, maíz y trigo se incrementa notablemente con la presencia de ácido ascórbico[96,99,258,259,260]. Se ha observado asimismo que la absorción de hierro no hémico mejora en grado similar cuando se añade carne a las comidas a base de polenta (maíz)[192]. Basándose en estos estudios, puede ya anticiparse con alto grado de probabilidad cuánto hierro no hémico se absorberá a partir de diferentes dietas, según cuál sea el contenido relativo de los dos mayores promotores: ácido ascórbico y carne de vacuno, aves o pescado (fig. 12). La biodisponibilidad del hierro de una dieta puede considerarse baja cuando ésta contiene menos de 25 mg de ácido ascórbico o menos de 30 g de carne de vacuno, aves o pescado al día, y alta cuando presenta más de 75 mg de ácido ascórbico o mas de 90 g de carne de vacuno, aves o pescado. En personas sin reservas de hierro, la probable absorción a partir de tales comidas es del 5% y el 20%, respectivamente[219].

Si se analizan estas cifras en función de las necesidades de hierro de las mujeres, pueden hacerse ciertas generalizaciones sobre las cantidades de hierro que han de contener diferentes dietas para que se logre mantener su equilibrio de hierro. Al calcular los requerimientos de hierro hay que tener en cuenta la gran variabilidad en las pérdidas menstruales de la mujer normal. Considerando que las pérdidas menstruales promedio equivales a 0,4-0,5 mg de hierro/día, con pérdidas basales de 0,8 mg/día, el 50% de las mujeres mantendrían el equilibrio de hierro si absorbiesen 1,3 mg diariamente. Para alcanzar el 80% de la población femenina, se necesitarían 1,8 mg; y para el 95%, 2,8 mg. La tabla V muestra las cantidades de hierro que se requerirán para satisfacer estas necesidades en dietas de diversa biodisponibilidad. Por desgracia, no es fácil poner en práctica las conclusiones que se sacan de la tabla V, dado que son factores económicos en gran parte, los que imposibilitan a tanta gente en el mundo el logro de una nutrición adecuada de hierro. Para amplios sectores de la población mundial la carne no está al alcance de sus medios, e incluso las frutas y las hortalizas frescas, que

contienen cantidades adecuadas de ácido ascórbico, son más caras que el arroz, trigo, maíz y otros productos de consumo corriente, cuyo hierro es difícil de absorber, a no ser que las comidas contengan agentes promotores de la absorción. En los países industrializados, el problema es de índole bien distinta; el refinado excesivo de los alimentos y la baja ingesta calórica siendo sus características mas relevantes. Con la disminución en los últimos tiempos de las necesidades energéticas diarias, ha decrecido significativamente la cantidad de alimentos ingeridos al día[34,232]. La vida sedentaria de gran parte de la gente ha reducido los requerimentos de energía y, como consecuencia directa, ha bajado la ingestión de hierro.

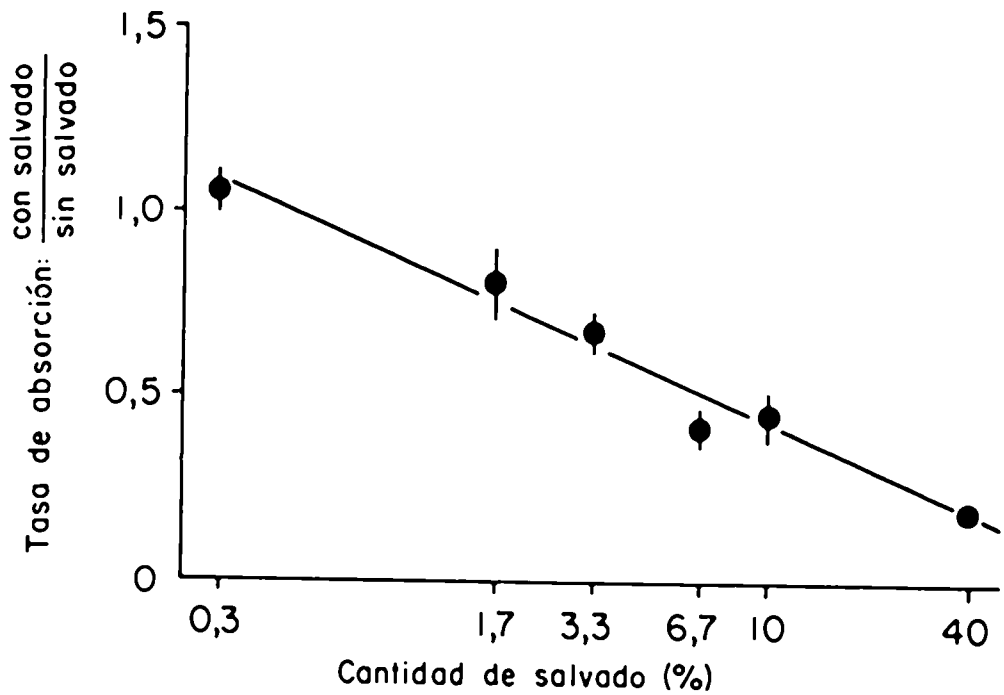

FIGURA 9

Efecto inhibitorio del incremento de la cantidad de salvado sobre la absorción de hierro a partir del pan de trigo. (Según Björn-Rasmussen[28]. Reproducción autorizada.)

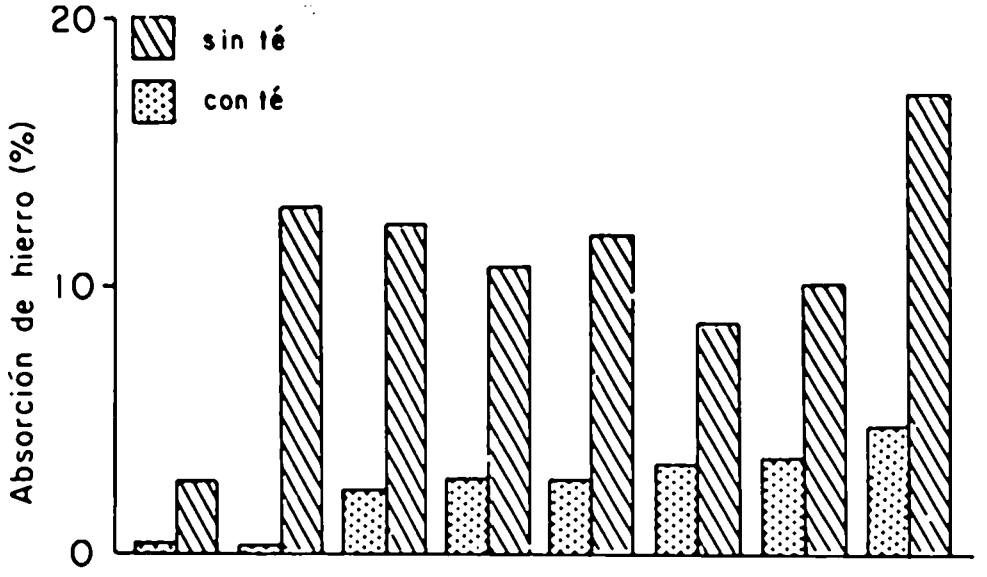

FIGURA 10

Efecto inhibitorio del té en la absorción del hierro no hémico a partir de una comida a base de arroz, papas y sopa de cebolla +100 mg de ácido ascórbico. (Datos tomados de Disler y cols.[101].)

TABLA V

CANTIDADES DIARIAS DE HIERRO REQUERIDAS EN DIFERENTES DIETAS

	Hierro en la dieta (mg)		
Pérdidas diarias de hierro	Biodisponibilidad baja	Biodisponibilidad media	Biodisponibilidad elevada
1,3 mg (50% de las mujeres)	26	13	6,5
1,8 mg (80% de las mujeres)	36	18	9
2,8 mg (95% de las mujeres)	56	28	14

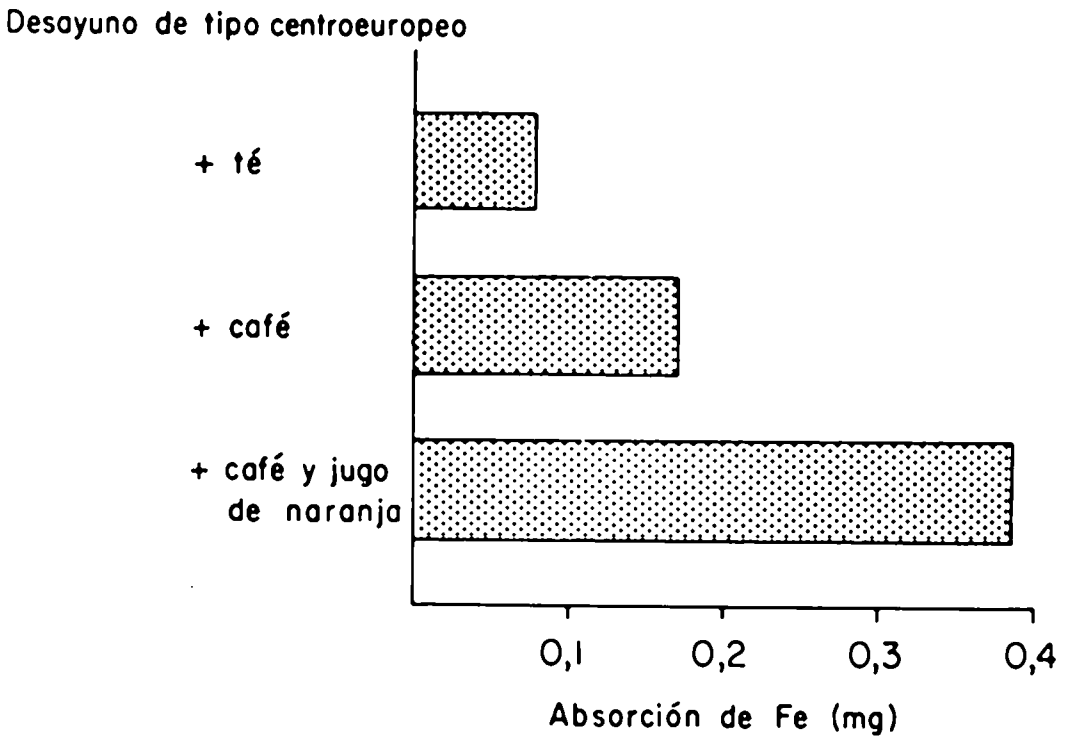

FIGURA II

Efectos de diferentes bebidas en la absorción de hierro a partir de un desayuno de tipo centroeuropeo. (Datos tomados de Rossander y cols.[251].)

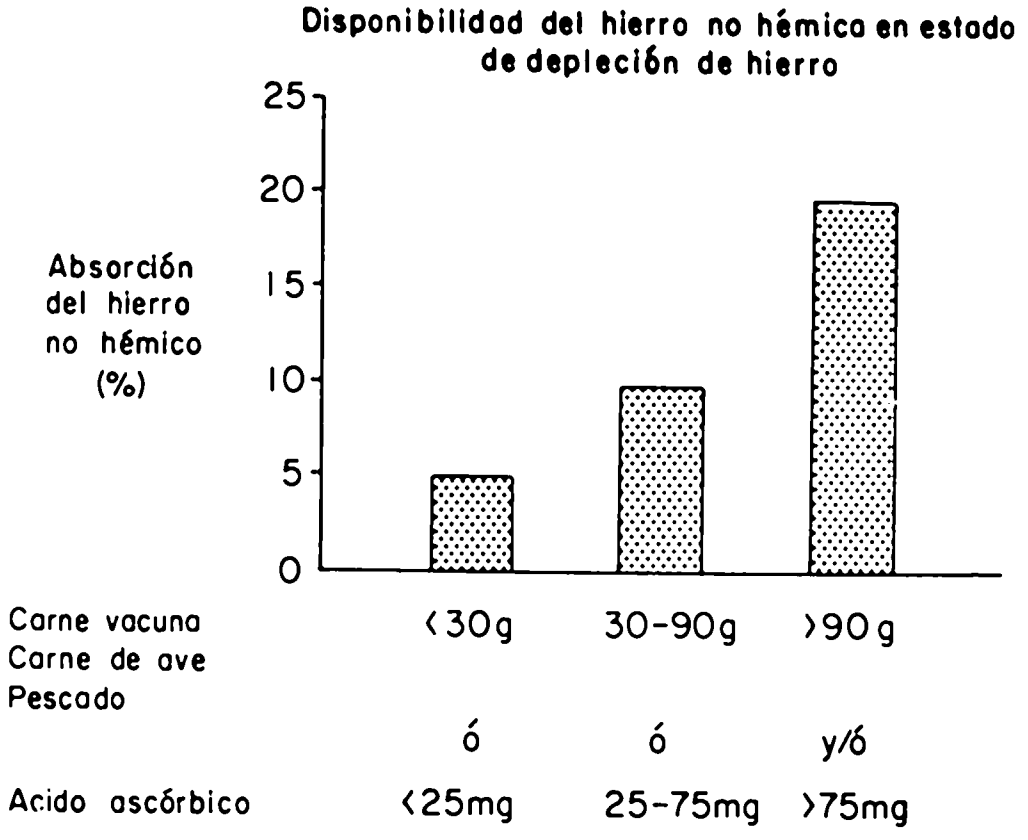

FIGURA 12

Porcentaje de absorción del hierro no hémico en personas sin reservas de hierro, a partir de 3 dietas distintas. La *disponibilidad* de una dieta diaria es *baja* cuando contiene menos de 30g de carne vacuna, de ave o pescado (magro, peso en crudo), o menos de 25 mg de ácido ascórbico. Se habla de *disponibilidad media* cuando las cifras son 30-90 g de carne aves o pescado, o entre 25-75 mg de ácido ascórbico. Una dieta es de *disponibilidad elevada* cuando contiene más de 90 g de carne de res, aves o pescado, o bien más de 75 mg de ácido ascórbico; asimismo, cuando contiene 30-90 g de carne o pescado *más* 25-75 mg de ácido ascórbico. (Datos tomados de Monsen y cols.[219]).

Malabsorción patológica de hierro: Es obvio que las predicciones que se presentan en la tabla V serán inexactas cuando existen afecciones gastrointestinales que perturban la absorción del hierro. En países como India, Haití, Paquistán Oeste y Bangladesh, es frecuente la malabsorción originada por alguna enfermedad intestinal[12,79,184,198,253]. Así y todo, la malabsorción como causa de deficiencia de hierro es mucho más rara que las hemorragias patológicas. La absorción de hierro es defectuosa en los casos de esteatorrea idiopática[1,5,6,302] y, si bien es cierto que la absorción de otros nutrientes suele ser también deficiente, se considera que la malabsorción de hierro es su síntoma más aparente. Entre estos otros nutrientes figura el folato, de suerte que los eritrocitos son con frecuencia dimórficos y el volumen corpuscular medio puede caer fuera de los límites característicos de la deficiencia de hierro. La cirugía gástrica puede originar absorción deficiente de hierro, probablemente debido en parte a que el estómago pierde su efecto normal de "embudo" y en parte a que las secreciones gástricas disminuyen[179]. La vagotomía[172] sola o con drenaje del estómago[80], influye menos en el equilibrio de hierro que las operaciones de Billroth II (escisión gástrica) y Polya (gastroyeyunostomía). Se ha observado que la absorción del hierro de los alimentos - tanto no hémico[276,289] como hémico[146,213,288] - es defectuosa después de gastrectomía y la concentración hemoglobínica disminuye a razón de 0,9 g/dl/año en mujeres menores de 50 años. En las posmenopáusicas, la tasa de disminución es de sólo 0,3 g/dl[9]. Entre estas mujeres, las hemorragias pueden contribuir a la deficiencia de hierro.

Considerando que el ácido clorhídrico gástrico promueve la absorción de hierro no-hémico[27,69,125,171,312], no es extraño que se haya constatado una asociación entre la gastritis crónica y la deficiencia de hierro; ahora bien, esto no se debe únicamente a malabsorción del hierro no hémico, puesto que las hemorragias intermitentes de la mucosa atrófica pueden ser también un factor coadyuvante. Por otra parte, hay pruebas de que puede ocurrir lo contrario, es decir, que la deficiencia de hierro dé lugar a atrofia de la mucosa gástrica; la corrección de la deficiencia de hierro puede inducir a cierta mejoría de

la mucosa, sobre todo entre pacientes jóvenes[277]. La pica - ingestión de sustancias no comestibles - puede causar deficiencia de hierro, según cuál sea la sustancia tomada. La larga lista de éstas comprende entre otras: tierra, arcilla, piedritas, almidón de planchar, hielo, yeso y carbón[112]. Entre las numerosas partes del mundo donde se ha observado pica figuran los EE.UU.[49,83], Irán[241], Turquía[231], América del Sur[147], India[147] y Africa[257], y si bien afecta a ambos sexos, es más común entre las embarazadas, particularmente cuando el medio socio-económico es pobre. No todas las sustancias ingeridas afectan por igual a la absorción de hierro, pero está demostrado que algunas arcillas adsorben el hierro no hémico alimentario, impidiendo así su absorción[218]. Los antiácidos medicinales operan un efecto similar. Las tetraciclinas forman complejos insolubles con hierro y podría suponerse que interfieren en la absorción de este elemento; sin embargo, no se han detectado trastornos del equilibrio de hierro en el tratamiento prolongado del acné con tetraciclina[130].

IV.
EFECTOS NOCIVOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Todo programa destinado a reducir la incidencia de la deficiencia de hierro en una determinada población parte del supuesto de que la deficiencia nutricional de hierro acarrea incapacitación significativa. Será importante, por consiguiente, pasar brevemente revista a la evidencia existente.

El resultado final más evidente de la deficiencia de hierro es la anemia, por lo que no sorprende que se le haya tomado como patrón de medida para estimar los efectos patológicos de dicha carencia. Existen, empero, pruebas recientes de que la deficiencia de hierro de otros tejidos corporales puede operar también efectos perniciosos. Las líneas que siguen están dedicadas a examinar la evidencia a este respecto.

Efectos de la depleción de hemoglobina

Las pruebas clínicas más contundentes de los efectos nocivos producidos por la anemia nutricional grave se han obtenido de un estudio entre embarazadas malayas, en quienes se observó una mortalidad materna de 15,5/1.000 en las que presentaban concentraciones hemoglobínicas inferiores a 6,5 g/dl, frente a 3,5/1.000 en un grupo testigo de embarazadas no anémicas[201]. La mortalidad infantil prenatal y perinatal y la tasa de prematuros, mostraron ser asimismo, significativamente más elevadas, mas como algunos de las anémicas presentaban también deficiencia de folatos, no pudo esclarecerse el papel exacto del déficit de hierro.

Varios estudios fisiológicos han revelado que la anemia por carencia de hierro puede afectar la resistencia para realizar esfuerzos, reduciendo la capacidad máxima de trabajo. Diversos estudios en ratas y sujetos humanos[2,61,103,274,322] han demostrado una correlación significativa entre la concentración hemoglobínica y la capacidad de trabajo. De los resultados de algunos de ellos se desprende que incluso disminuciones relativamente pequeñas repercuten en el rendimiento (fig. 13)[121,123,296]. Estos últimos hallazgos son en cierto modo sorprendentes, dado que el organismo dispone de varios mecanismos compensatorios que aseguran el aporte de oxígeno a los tejidos, efectuando ajustes en el débito cardíaco y en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno[116]. En este sentido, es de observar que en otros estudios sobre ratas y seres humanos[93] sólo se constataron alteraciones significativas del rendimiento físico cuando la concentración hemoglobínica cayó por debajo de 10 g/dl.

Aun cuando no es nada fácil expresar en términos clínicos estos hallazgos fisiológicos a causa de las numerosas variables que intervienen, existen por lo menos dos estudios cuyos resultados indican que los trabajadores manuales afectados de anemia por deficiencia de hierro rinden menos que los que gozan de concentraciones hemoglobínicas normales[17,104,123]. Esta evidence se obtuvo entre varones empleados en una plantación de caucho en Indonesia[17], y mujeres de una plantación de té en Sri Lanka (fig. 14)[104,123]. En ambos estudios, el rendimiento de los sujetos con carencia de hierro mejoró al recibir un tratamiento a base de hierro, registrándose los mayores efectos en aquéllos cuyas concentraciones eran las más bajas inicialmente. Sin embargo, no está claro si esta mejoría se debió sólo a la repleción hemoglobínica o si contribuyó también la corrección del efecto de la deficiencia sobre otros procesos metabólicos dependientes del hierro (ver más adelante).

Depleción de otros compuestos de hierro

Algunos compuestos que contienen hierro o que dependen de este elemento se agotan en la anemia por deficiencia de hierro (tabla VI)[87,88,112,168,197]. La depleción de estos compuestos no se produce de manera uniforme en todos los tejidos. Algunos, como la mucosa intestinal, son mas susceptibles, a la depleción, en cambio otros, como el miocardio, lo son mucho menos. Por otra parte, la velocidad de repleción después de la administración de hierro varía considerablemente de tejido a tejido. En las poblaciones celulares de ciclo de reposición rápido - p. ej.: la mucosa intestinal -, la restauración de los citocromos se lleva a cabo rápidamente, en tanto que en el músculo estriado es muy lenta[88,90].

Importancia patológica y clínica de las secuelas no hematológicas de la deficiencia de hierro:

Expresar en términos patológicos y clínicos los hallazgos expuestos en la sección anterior no ha sido fácil. Sin embargo, existe ya evidencia convincente de que la carencia de hierro origina, además de anemia, otros efectos nocivos. Dicha evidencia involucra al metabolismo muscular, al crecimiento celular, al metabolismo cerebral, a la resistencia a las infecciones y al control de la temperatura corporal.

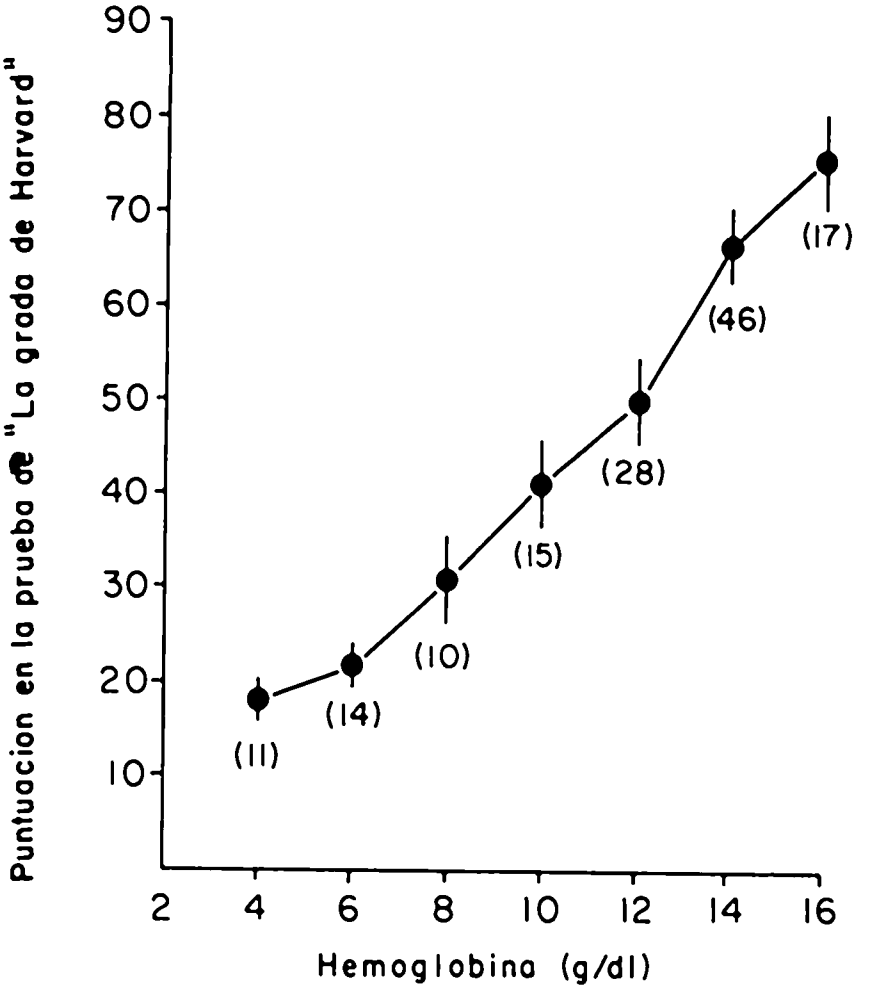

FIGURA 13

Puntuación obtenida con la prueba de la grada de Harvard entre trabajadores agrícolas de la región costera guatemalteca con diferentes concentraciones hemoglobínicas. (Reproducción autorizada, tomada de Viteri y Torún[296])

La <u>disfución muscular</u> es tal vez el efecto mejor conocido entre estos otros efectos perniciosos de la deficiencia de hierro. Hay evidencia clara de que las ratas con carencia de hierro son incapaces de correr adecuadamente y que este deficiente rendimiento físico no está asociado a la anemia como tal, sino a una disminución de la concentracion de la enzima α-glicerofosfato-oxidasa en el músculo[117]. Esta enzima

interviene en el movimiento de electrones a través de la membrana de la mitocondria, de modo que cuando decrece su actividad, se altera la glucólisis, acumulándose ácido láctico en los músculos (fig. 15). Este incremento de los niveles de lactato es lo que trastorna la actividad muscular[115]. Aunque las implicaciones clínicas de estos hallazgos no están aún precisadas, los resultados de dos estudios recientes pueden ser significativos al respecto. En el primero, el aumento de la capacidad de trabajo registrado en seis varones adultos con deficiencia de hierro y en dieciséis mujeres adultas tras un tratamiento a base de hierro no fue totalmente explicable por la elevación de las concentraciones hemoglobínicas[230]. En el segundo estudio se observó que los niveles sanguíneos de lactato ascendían considerablemente más en los sujetos con deficiencia de hierro que en los normales, y ello a pesar de que los deficientes eran incapaces de desarrollar el mismo volumen de trabajo (fig. 16)[123]. Interpretar estos últimos hallazgos es, sin embargo, una tarea complicada debido a que una disminución del aporte de oxígeno secundaria a la anemia puede haber contribuido a la acidosis láctica. Así pues, urgen estudios en seres humanos en los que pueda eliminarse la concentración hemoglobínica como variable. Los resultados de dichos estudios tendrán implicaciones trascendentales en relación al bienestar y a la productividad de grandes sectores de la población mundial.

Se han descrito anomalías de la morfología y el crecimiento celular relacionadas con deficiencias de compuestos de hierro en los tejidos. Entre otras, figuran anomalías hepáticas y miocárdicas en la rata[87,89], así como eritroblásticas y linfocitarias en el ser humano[87]. Las alteraciones en la proliferación de los precursores eritrocitarios[87,156] y en los linfocitos[172] han sido atribuídas a algún defecto en la síntesis del ADN, posiblemente debido a la inhibición de la reductasa de los ribonucleótidos[160]. Se ha especulado con la posibilidad de que un mecanismo similar sea

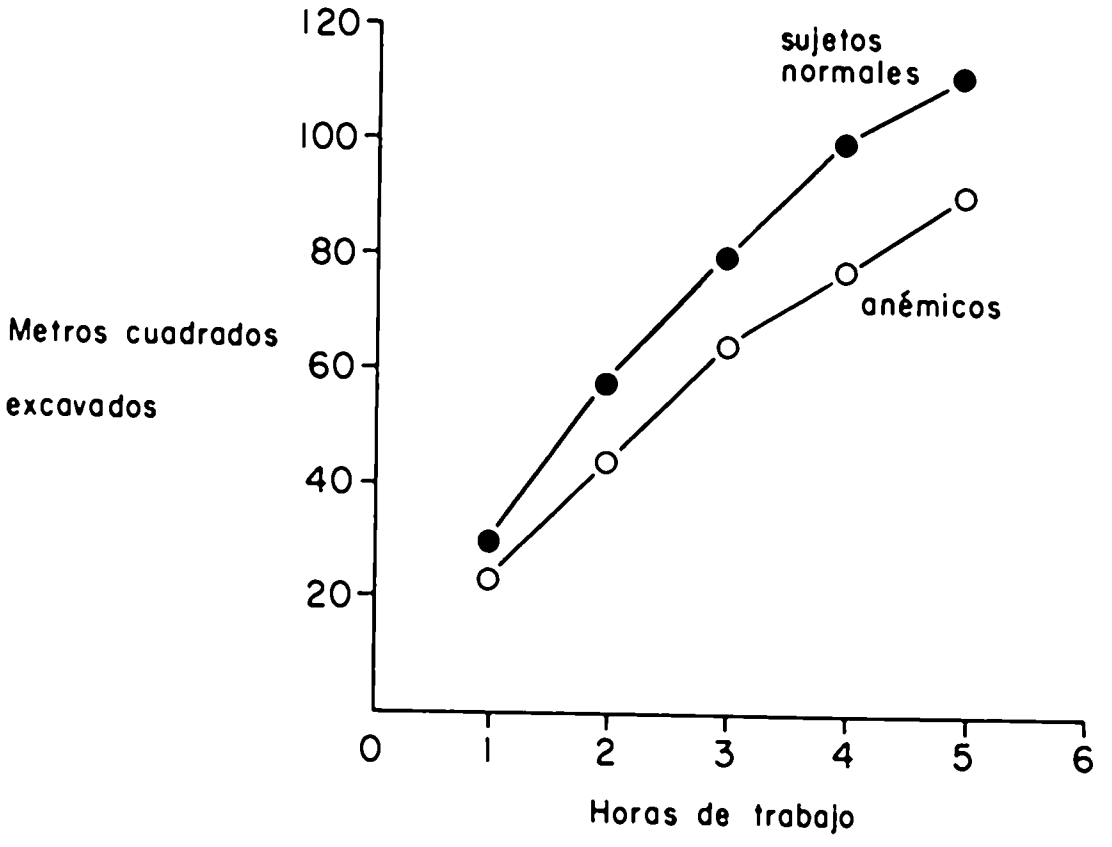

FIGURA 14

Rendimiento diario de trabajadores normales (hematócrito ≥ 38 %) y anémicos (hematócrito < 38 %). La causa principal de la anemia era deficiencia de hierro. (Reproducción autorizada, tomada de Basta y cols.[17].)

el responsable de la depresión del crecimiento corporal que se evidencia en los ensayos sobre animales[206], y que probablemente lo mismo ocurra en el ser humano[175]. En asociación con la anemia por deficiencia de hierro se presentan también anomalías morfológicas de las estructuras epiteliales, v.g.: estomatitis angular, adherencias del esófago en el plano crocoide y atrofia de la membrana mucosa del estómago[37]. Aun cuando resulta tentador relacionar estas alteraciones con las múltiples

deficiencias de enzimas citocrómicas - incluído el citocromo P 450 - observadas en los ensayos en animales con deficiencia de hierro, lo cierto es que su significado exacto continúa siendo controvercial. La incidencia de estas manifestaciones varía en tal grado que parece probable que carencias de otros metales y acaso hasta factores genéticos desempeñen algun papel en su génesis.

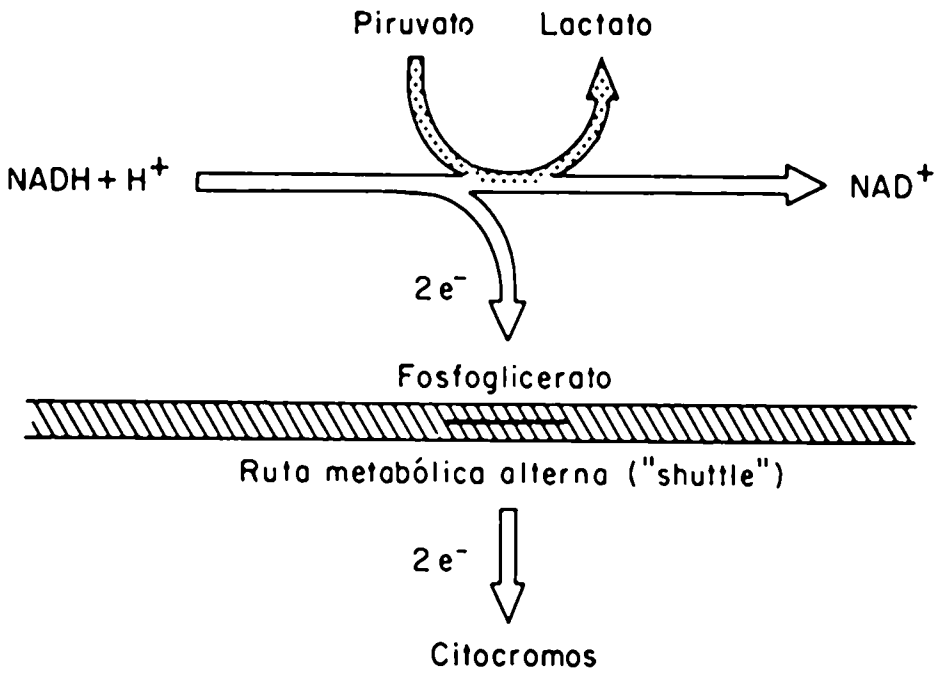

FIGURA 15

Diagrama teórico del bloqueo metabólico inducido por la deficiencia de la enzima α-glicerofosfato-oxidasa, que transporta electrones en dirección alternativa a través de la membrana mitocóndrica.

TABLA VI

DEPLECION DE COMPUESTOS DE HIERRO
EN LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Compuestos hémicos	mioglobina citocromos catalasa peroxidasas
Compuestos no hémicos	deshidrogenasa de NADH deshidrogenasa succínica xantina-oxidasa aldehído-oxidasa alfaglicerofosfato-oxidasa fenilanina-hidroxilasa reductasa de los ribonucleótidos?
Enzimas que dependen del hierro	peroxidasa lipídica prolina-hidroxilasa lisina-hidroxilasa monoamino-oxidasa? tirosina-hidroxilasa? triptofano-hidroxilasa?

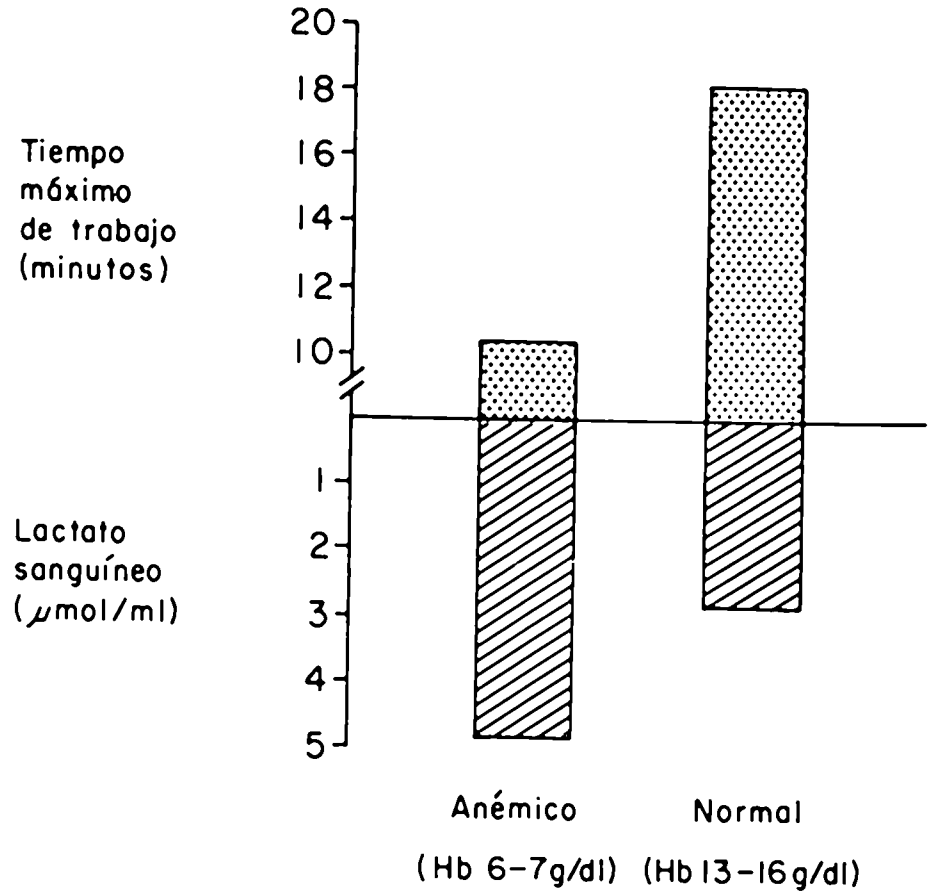

FIGURA 16

Tiempo máximo de trabajo sobre faja sin fin y concentraciones post-ejercicio de lactato en sangre de sujetos normales y anémicos por deficiencia de hierro. (Datos tomados de Gardner y cols.[123]).

Las primeras sospechas de que la deficiencia de hierro podría causar anomalías de la función cerebral se basaron en observaciones clínicas en niños indicativas de que la deficiencia producía apatía, irritabilidad y problemas de concentración[279,303,304]. Sin embargo, estos estudios han sido criticados desde varios puntos de vista, de manera que su

significación continúa siendo incierta[197]. Quizá la pica - deseo irreprimible de comer sustancias no alimentarias - constituya un testimonio mejor del trastorno del comportamiento asociado a la carencia de hierro. Algunos autores sostienen que este síntoma cede rápidamente al administrar hierro[47,64,83,247], lo que presta cierto apoyo a la hipótesis de que el déficit de hierro puede provocar esta aberración. Recientemente se ha obtenido evidencia experimental, limitada pero sugestiva, de que la deficiencia de hierro puede repercutir en el metabolismo cerebral. Estudios bioquímicos han puesto de manifiesto que la deficiencia de hierro en períodos tempranos de la vida causa en la rata depleción cerebral de hierro, la cual persiste largo tiempo después de que otros tejidos han sido repletados (fig. 17)[91].

El aumento de los niveles de serotonina y de otros compuestos de 5-hidroxi-indol en el cerebro de ratas deficientes en hierro ha sido atribuído a una disminución de las concentraciones de aldehído-oxidasa, enzima que interviene en la degradación de la serotonina[212]. Es interesante notar que no se observó reducción alguna de la monoamino-oxidasa, enzima que interviene también en la degradación de la serotonina, apesar de que se han encontrado concentraciones reducidas en las plaquetas de individuos deficientes en hierro[284,328], lo cual sugiere la posibilidad de una deficiencia similar en el cerebro[88]. La importancia clínica - si la hay - de estas diversas observaciones bioquímicas permanece incierta, pues ni siquiera hay acuerdo general tocante a los hallazgos experimentales[197,326,327]. Ello no obstante, plantean la posibilidad de un vínculo metabólico entre los trastornos del comportamiento y las anomalías bioquímicas. Dallman y cols.[91] han sugerido que, en caso de existir dicha relación, el estado del desarrollo cerebral en el momento del impacto de la deficiencia modificaría sensiblemente su efecto.

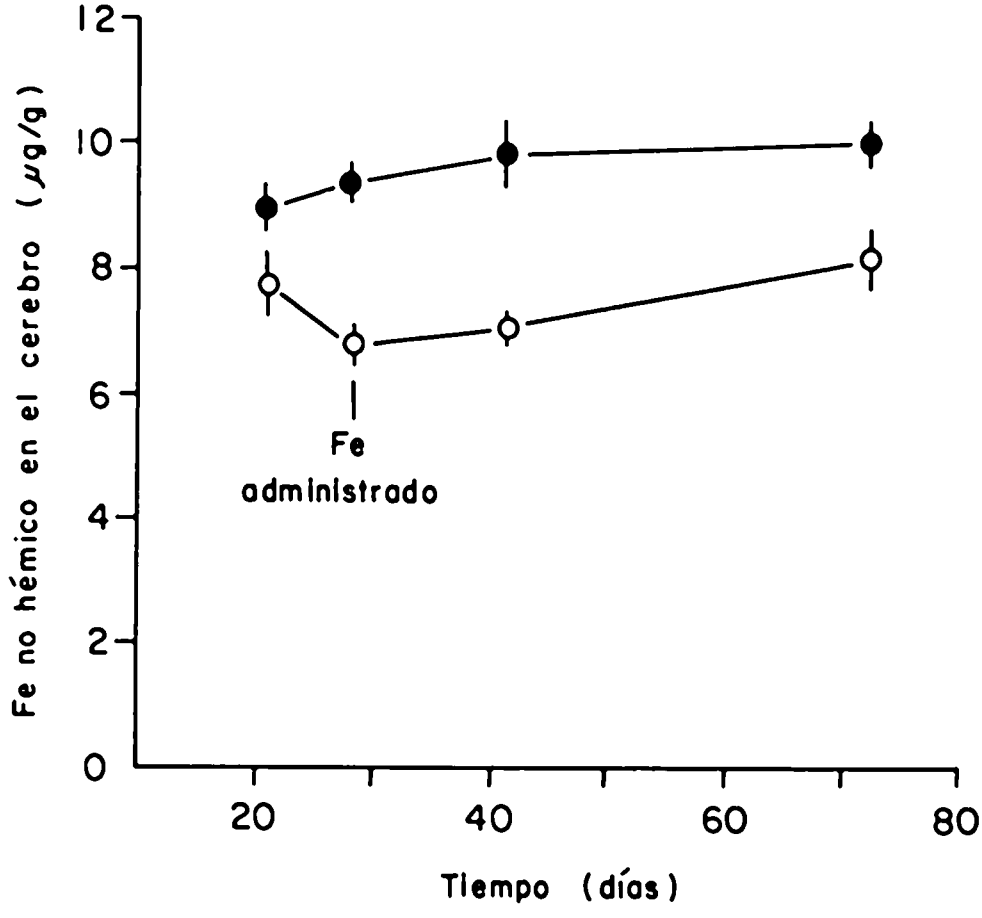

FIGURA 17

Hierro no hémico en el cerebro de ratas normales y deficientes en hierro en función de la edad. A los 28 días de vida se les administró hierro por vía i.m. a las ratas con deficiencia de hierro, prosiguiéndose con el régimen de los testigos. La figura muestra los errores estándar de los promedios. (Reproducción autorizada, tomada de Dallman y cols.[91].)

Existe un buen número de evidencias experimentales indicativas de que en los casos de deficiencia de hierro decrece la resistencia a las infecciones, viéndose afectadas tanto la función linfocítica como la granulocítica. Se ha informado que los niños con deficiencia de hierro

presentan porcentajes menores de linfocitos-T[208], trastornos de la transformación linfocítica[174,208] y menor incidencia de reacciones cutáneas positivas a los antígenos comunes[59,174,208]. Las anomalías granulocíticas que comprenden entre otras una reducida capacidad para destruir E. coli[275] y Staphylococcus aureus[59], han sido atribuídas a una deficiencia de mielo-peroxidasa[7,240] - enzima que contiene hierro - o a una desminuida activación del "shunt" hexosamonofosfato[325]. Estas alteraciones se corrigen rápidamente administrando hierro[59]. Aunque algunos estudios clínicos parecen confirmar los diversos hallazgos experimentales, no hay aún pruebas sólidas de que la deficiencia de hierro tenga real trascendencia clínica al respecto[50,204,280,306,307].

No faltan incluso razones para pensar que la carencia de hierro puede surtir un efecto protector contra las infecciones. Determinados organismos necesitan hierro para crecer[305], y por otra parte, se ha observado in vitro que el crecimiento bacteriano en plasma se inhibe cuando la concentración de hierro es baja[305]. Aun cuando este efecto podría deberse a la falta de disponibilidad de hierro para los microorganismos, la presencia de transferrina insaturada puede ser también importante, ya que está demostrado que esta proteína tiene propiedades antivíricas[214] y antimicóticas[183]. Resumiendo, los hallazgos actuales sobre la relación entre la deficiencia de hierro y las infecciones son confusos, por lo que deberán realizarse más estudios controlados al respecto.

El reconocimiento de la función del hierro en el mantenimiento de la temperatura corporal es de fecha reciente[97]. A diferencia de las ratas normales, las ratas deficientes en hierro son incapaces de mantener su temperatura corporal cuando se las expone a una temperatura de 4° C. Este fenómeno está relacionado con un menor consumo de oxígeno y un incremento compensatorio de descargas de catecolaminas[97].

La incapacidad para mantener la temperatura corporal se debe a un trastorno de la conversión de la triiodotironina en tiroxina[98], el cual se corrige en pocos días administrando hierro. Si bien no está aún clara la importancia que puedan tener estos resultados para el ser humano, no cabe duda de que señalan útiles líneas de futuras investigaciones clínicas.

V.

DIAGNOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La detección inicial de la deficiencia de hierro en un individuo suele efectuarse por el diagnóstico de anemia emitido por el laboratorio. Una vez establecida la existencia de anemia, se llevan a cabo pruebas adicionales para averiguar si se debe, en efecto, a deficiencia de hierro. Hay que subrayar, sin embargo, que la concentración hemoglobínica varía considerablemente en los sujetos normales, de manera que si no se recurre a otras determinaciones, la carencia de hierro de grado leve puede pasar inadvertidas. Los índices eritrocitarios ayudan a determinar si el paciente es anémico, pero para evaluar completamente el status del hierro es necesario realizar otras pruebas que aclaren si es adecuado el aporte de hierro a la médula eritroidea (saturación de transferrina y protoporfirina eritrocítica libre), así como la magnitud de los depósitos corporales de hierro (concentracion de ferritina sérica).

Definición de anemia

Aunque es práctica común establecer para los dos sexos en función de la edad límites arbitrarios de normalidad de las concentraciones hemoglobínicas, tales cifras sólo deben considerarse como guías aproximadas (tabla VII). Los resultados de los estudios de población indican que la distribución de los valores hemoglobínicos sigue la curva de Gauss, siendo la desviación estandar del 10% entre personas aparentemente normales y de alrededor del 7% si se excluye rigurosamente a las deficientes en hierro[120a]. La presencia de anémicos en poblaciones aparentemente normales se refleja en una desviación de la curva hacia la izquierda (fig. 18)[68]. Si se llevan a un mismo gráfico las curvas de distribución de frecuencia de la problacion normal y la anémica dentro de un grupo total, la superposición que se da es muy elocuente del traslape entre ambas. Sirvan de ejemplo los resultados obtenidos en el grupo de embarazadas (fig. 19). Resulta obvio

que la línea divisoria señalada por la OMS de 11 g/dl es arbitraria. Otra dificultad más en este grupo es la considerable variación del aumento del volumen plasmático durante la gravidez. Así pues no existe ninguna cifra mágica que separe la normalidad de la anormalidad y si bien es cierto que puede emplearse un valor concreto como punto de referencia para determinar la prevalencia aproximada de anemia en una población, la confiabialidad con la cual puede identificarse con base en dicho valor a un individuo anémico es una cuestión de probabilidad, basada en la curva de distribución de los valores hemoglobínicos de una muestra representativa de mujeres sanas. (La OMS ha explicado con algún detalle en un informe cómo pueden obtenerse tales muestras)[319]. Es evidente que la probabilidad de anemia se eleva en la medida en que disminuye la concentración hemoglobínica (fig. 20). Una mujer no embarazada cuya concentración hemoglobínica sea de 11 g/dl tiene una probabilidad del 20% de ser normal, en cuyo caso su valor anémico aparente constituye, de hecho, su norma fisiológica.

Para evaluar el significado de una determinada concentración hemoglobínica en un individuo es importante obtener información sobre las características morfológicas de los eritrocitos. Teniendo en cuenta que los contadores electrónicos miden directa y exactamente el tamaño de los eritrocitos y la concentración hemoglobínica, los dos índices más útiles son el volumen corpuscular medio (VCM) y la hemoglobina corpuscular media (HCM). Estos dos índices constituyen instrumentos de diagnóstico fiables de anemia por deficiencia de hierro, salvo cuando hay una población dimórfica de glóbulos pequeños y grandes (v.g.: deficiencia simultánea de hierro y folato). Gracias a los contadores electrónicos puede seguirse el proceso de depleción progresiva de hierro de la médula eritroidea. El índice más sensible lo constituyen un aumento del porcentaje de microcitos (figura 21)[111] y la disminución de HCM y VCM correlativa a la concentración hemoglobínica, hasta que, finalmente, se hace ostensible el cuadro de anemia microcitaria hipocrómica.

TABLA VII

CONCENTRACIONES HEMOGLOBINICAS POR DEBAJO DE LAS CUALES EXISTE PROBABILIDAD DE ANEMIA EN POBLACIONES AL NIVEL DEL MAR*

(Datos procedentes de la serie de informes técnicos

Nº 405 de la OMS [316])

	g/dl
Varones adultos	13
Mujeres adultas (no embarazadas)	12
Mujeres adultas (embarazadas)	11

*Modificación en función de la altitud: 0,3 g/dl por cada % de disminución de la saturación de oxígeno. (tomado de Hurtado[162]).

El diagnóstico de anemia acompañada de VCM y HCM bajos (<85 fl y <27 pg, respectivamente) suele significar que ha habido inhibición de la síntesis hemoglobínica debida a una reducción del aporte de hierro a la médula eritroidea, originada de ordinario por una auténtica deficiencia de hierro. Sin embargo, el aporte insuficiente de hierro también puede ser el resultado de un trastorno de la liberación de hierro del sistema reticuloendotelial al plasma, como es el caso en diversas afecciones crónicas[57]. En la talasemia menor se produce alteración de la síntesis hemoglobínica acompañada de trastornos morfológicos similares, posibilidad que ha de

asiático. Si bien es cierto que otras mediciones, como la de las concentraciones de hemoglobina fetal y hemoglobina A_2, pueden ser necesarias para distinguir una anomalía de la otra[265], fórmulas discriminantes sencillas empleando índices hematológicos habituales han demostrado ser útiles. Valga a título de ejemplo la siguiente: función discriminante = VCM - recuento eritrocitario - (5 x Hb) - 3,4. Un resultado positivo significa deficiencia de hierro; uno negativo sugiere tendencia a talasemia[109,110].

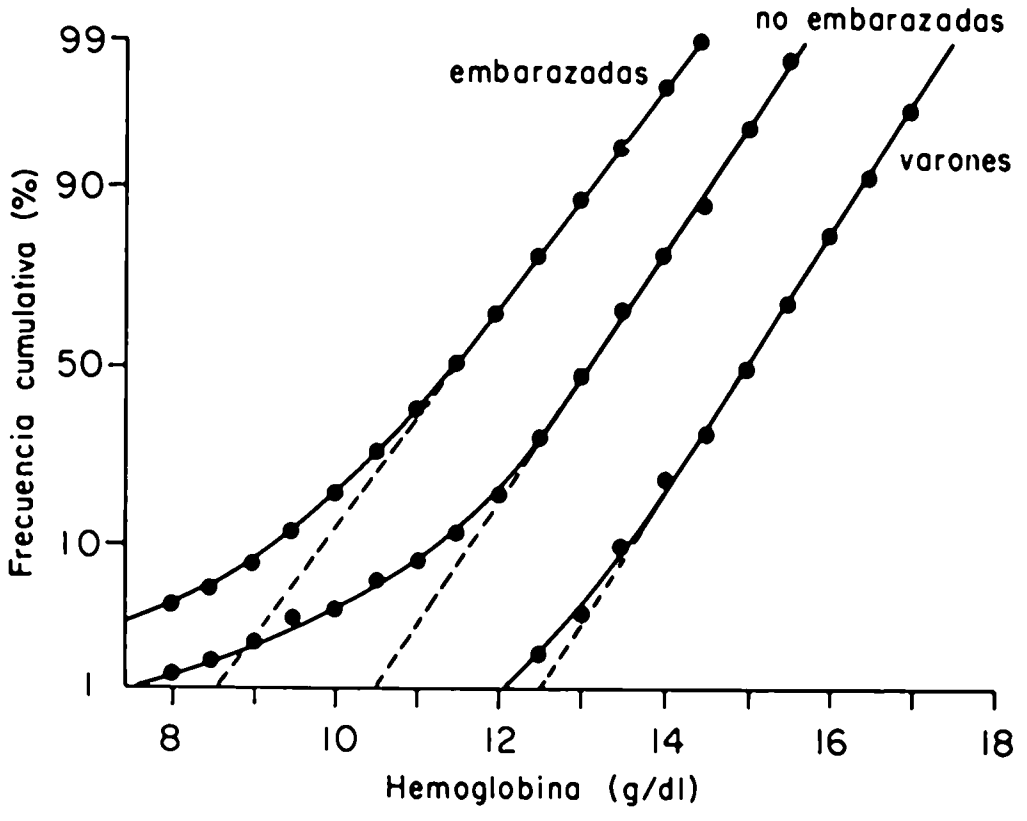

FIGURA 18

Curvas de probabilidad de las distribuciones de la frecuencia cumulativa correspondiente a las concentraciones hemoglobínicas en mujeres embarazadas y no embarazadas, así como varones residentes en Latinoamérica. Como puede apreciarse, los segmentos superiores siguen un modelo lineal típico de una distribución de Gauss única. La desviación fue mínima en los varones; en ambos grupos de mujeres, en cambio, una desviacion mayor es obvia. Esto refleja una población doble de valores hemoglobínicos en ambos grupos de mujeres. De las no embarazadas, el 88 % pertenecían a la población superior (hemoglobina media: 13,1 g/dl) y el 12 % restante se situaba en la distribución inferior (hemoglobina media: 10,6 g/dl). Las cifras correspondientes al tercer trimestre de embarazo eran: 78% (hemoglobina media: 11,8g/dl) y 22% (hemoglobina media: 9,8 g/dl), respectivamente. (Según Cook y cols.[68]. Reproducción autorizada por el editor de *Blood* (38: 591, 1971).)

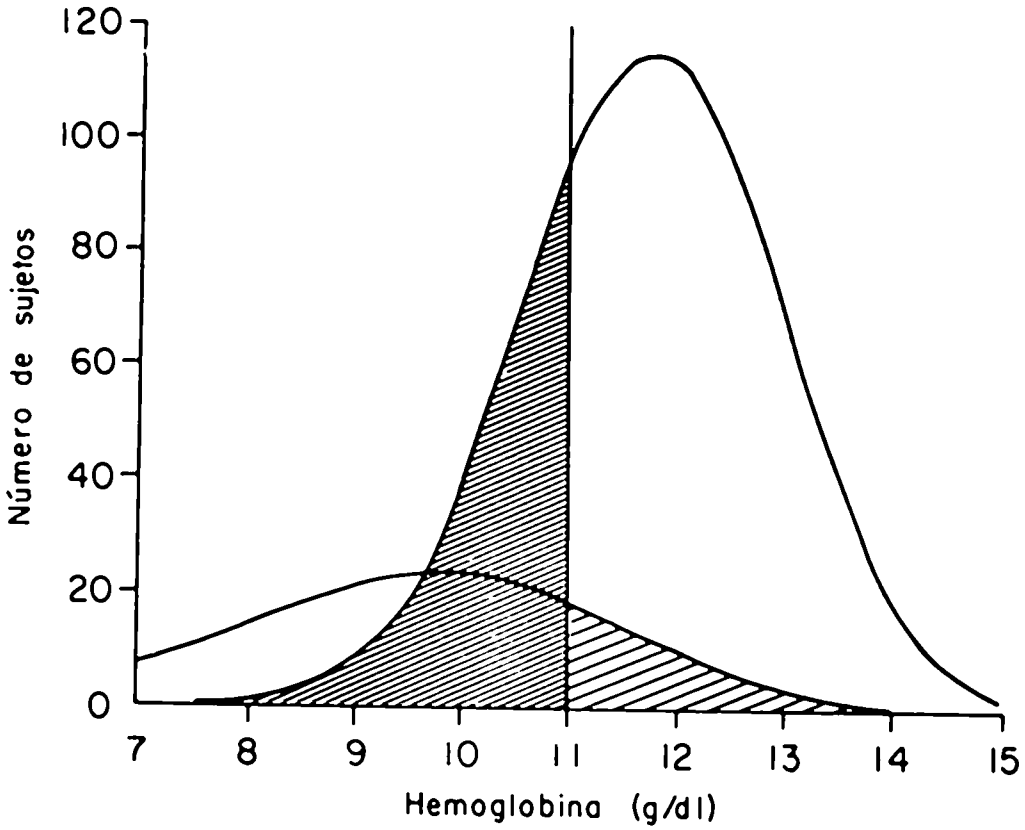

FIGURA 19

Población doble ajustada de concentraciones hemoglobínicas correspondientes a mujeres latinoamericanas en el tercer trimestre de embarazo. La línea vertical indica el valor de hemoglobina empleado para definir la anemia, según los criterios de la OMS. La curva superior representa la distribución de la población normal de embarazadas y la inferior, el grupo anémico (cf. figura anterior). El área rayada por encima de 11g/dl indica el número de mujeres anémicas según el análisis de distribución, pero consideradas normales de acuerdo con los criterios de la OMS. El área sombreada por debajo de 11g/dl representa la porción de la población considerada normal según el análisis de distribución, pero considerada anémica de acuerdo con los criterios de la OMS. (Según Cook y cols.[68]. Reproducción autorizada por el editor de *Blood* (38:591, 1971).)

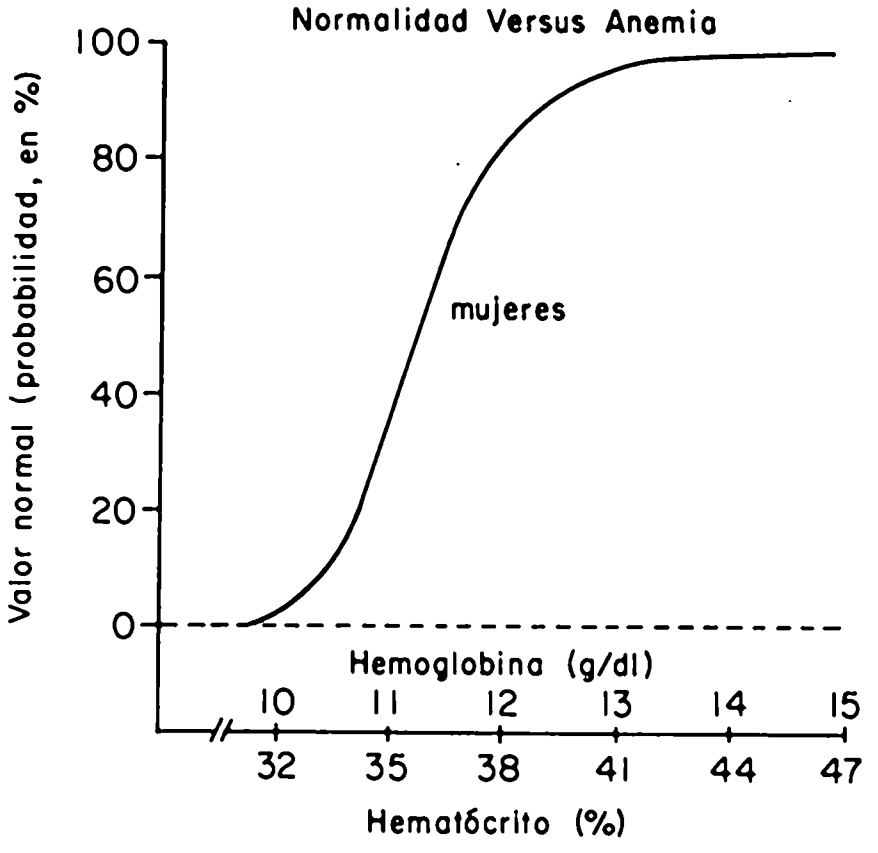

FIGURA 20

Distribución de los valores hemoglobínicos en una población teórica de mujeres con un valor medio de 13,5 g/dl (DE± 1 g/dl) y una supuesta frecuencia de anemia del 10%. En el eje vertical puede leerse la probabilidad de que sea normal una concentración hemoglobínica dada del individuo examinado. (Tomado de Hillman y Finch[157].)

Función eritropoyética en deficiencia de hierro

Para evaluar el grado de suficiencia del aporte de hierro destinado a la síntesis hemoglobínica se recurre a la determinación del porcentaje de saturación de la proteína plasmática fijadora de hierro, la transferrina, así como a la concentración eritrocitaria de protoporfirina. Cuando no llega suficiente hierro al plasma, la concentración normal de hierro plasmático (media: 115 µg/dl, DE ± 40 µg/dl) decrece progesivamente; cuando es inferior a 40 µg/dl, probablemente no se satisfacen las necesidades de la médula eritroidea. Sin

embargo, el aporte de hierro a la médula se correlaciona mejor con el porcentaje de saturación de transferrina, que disminuye paralelamente a la concentración de hierro plasmático. Esta disminución no se debe sólo a la menor concentración de hierro plasmático, sino también a un aumento concominante de la cantidad de transferrina[37]. La capacidad normal media de fijación de hierro plasmático es de unos 330 µg/dl (DE ± 25 µg/dl); en estado de deficiencia de hierro, la cantidad extra de transferrina suele elevar la capacidad de fijación a 370 - 580 µg/dl[189,245]. Las causas de este fenómeno no se conocen aún, pero lo cierto es que junto con la menor concentración de hierro plasmático, da lugar a que los valores normales de saturación de la transferrina desciendan del 30 - 40% a niveles más bajos. Cuando la saturación cae por debajo del 15%, compromete seriamente el suministro de hierro a la médula eritroidea[8]. Cuando el aporte de hierro a los eritrocitos en desarrollo en la médula no alcanza un nivel óptimo[229], no puede convertirse en hem toda la porfirina que está siendo sintetizada[86,185,187,286,292,299]. Como resultado, la concentración de protoporfirina en los eritrocitos circulantes se eleva por encima de lo normal. La cifra normal de protoporfirina eritrocitaria libre es de unos 40 µg/dl de eritrocitos, o sea algo menos de 1 mol por 20.000 moles de hem. Un valor encima de 70 µg/dl de eritrocitos, indica que el aporte de hierro a la médula eritroidea puede considerarse como sub-óptimo.

Evaluación de las reservas de hierro

Para evaluar las reservas corporales de hierro lo mejor es determinar la concentración plasmática de ferritina, ya que ésta revela el primer estado de una deficiencia de hierro, es decir la disminución de los depósitos. Actualmente se cuenta con abundante evidencia de que la concentración plasmática de ferritina está en relación lineal con los depósitos corporales de hierro[26,199,301], lo que constituye un indicador inapreciable del estado nutricional de hierro, y se ha utilizado con fines clínicos y epidemiológicos. Un µg de ferritina/l de plasma equivale a unos 10 mg de hierro en

depósito; cifras inferiores a 10-12 µg/l significan que los depósitos corporales de hierro están virtualmente agotados[71,170,199,321]. En fecha reciente se ha realizado un estudio epidemiológico en los EE.UU. sobre varones y mujeres normales (fig. 22)[72]. En las mujeres los valores estaban bajos hasta la menopausia, momento en el que comenzaban a elevarse, probablemente debido al cese del drenaje menstrual de hierro. Entre los varones se constató un aumento constante de la concentración de ferritina en la edad adulta. Considerando que las cifras correspondientes a edades más avanzadas denotan depósitos de hierro algo mayores que los hallados en estudios en autopsia[62], cabe suponer la existencia de otros factores que modifican a veces los resultados. Es de resaltar al respecto que en ciertos estados patológicos pueden registrarse concentraciones plasmáticas de ferritina falsamente elevadas, v.g.: en afecciones hepáticas, leucemia, linfomas, cáncer e infecciones[321]. Niveles muy bajos se dan, sin embargo, sólo en los casos de deficiencia de hierro, y cuando la concentración plasmática de ferritina es menor de 12 µg/l, indica que los depósitos están agotados o prácticamente agotados. Otra fuente de información similar a la procurada por la concentración plasmática de ferritina - pero mas directa - es el examen histológico de la médula ósea para evaluar la presencia de gránulos de hemosiderina en las células reticuloendoteliales[37]. Este método tradicional y probado de valorar la magnitud de los depósitos corporales de hierro sigue siendo útil para el diagnóstico en pacientes individuales, pero no es apropiado en estudios epidemiológicos.

Resumiendo, las pruebas mas útiles para evaluar el estado nutricional de hierro son a) la concentración plasmática de ferritina, b) el porcentaje de saturación de transferrina plasmática, c) la concentración eritrocitaria de protoporfirina y d) la concentración hemoglobínica. La figura 23 recoge el concepto actual de la relación de estas diversas mediciones entre sí y con respecto a otros índices, en varios estados de la depleción de hierro. Si el grado de la deficiencia es mínimo - de modo que no constituya mas que una reducción de las reservas corporales de hierro, - el único indicador conveniente

es la concentración plasmática de ferritina. Cuando la deficiencia de hierro alcanza la suficiente severidad como para afectar el aporte de hierro a la médula ósea, es mas conveniente valorarla por la caída del porcentaje de saturación de transferrina y el aumento de la concentración eritrocitaria de protoporfirina. Una mayor concentración eritrocitaria de protoporfirina denota que se está sintetizando menos hemoglobina de lo normal. Una concentración baja de ferritina plasmática o la ausencia de hierro teñible en la médula ósea demuestran que el deficiente suministro de hierro para la síntesis hemoglobínica se debe a una auténtica deficiencia de hierro y no a una insuficiente liberación de hierro en el plasma, como es el caso en ciertos trastornos crónicos. Para que una alteración de los índices eritrocitarios sea detectable es preciso que la deficiencia de hierro de grado considerable haya estado presente por suficiente tiempo para que una parte significativa de la población de eritrocitos presente ya los rasgos morfológicos característicos.

Hay varias maneras de distinguir una verdadera deficiencia de hierro de un aporte reducido ocasionado por inflamación crónica u otros trastornos[57] de naturaleza crónica. En casos de infeccion, la capacidad de fijación de hierro suele disminuir - más que elevarse -, la saturación es, de ordinario, menor del 15% y lo que es más importante, la concentración plasmática de ferritina usualmente excede los 100 µg/l[74,170,199,321]. En los casos de deficiencia concominante de hierro, la ferritina plasmática se sitúa entre 20 y 50 µg/l. No es difícil distinguir entre este estado de alteraciones y defectos en la síntesis porfirínica y globínica, ya que en este último caso la concentración plasmática de ferritina está normal o elevada, mientras que la saturación de transferrina y la protoporfirina eritrocítica están normales.

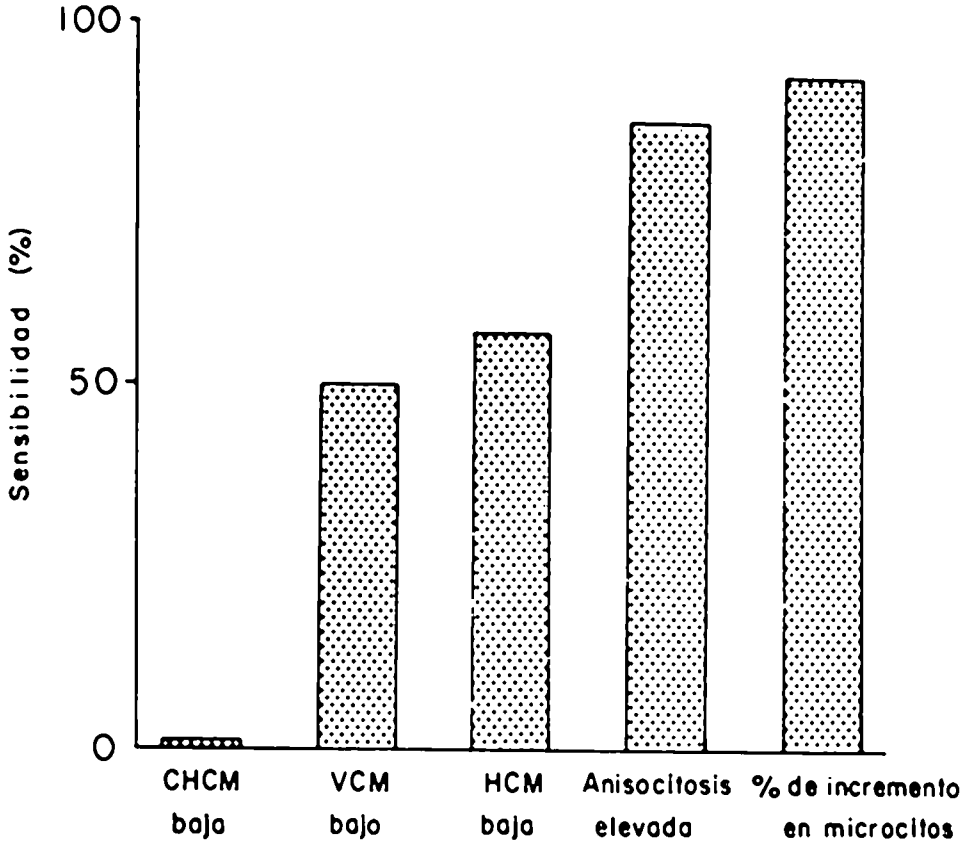

FIGURA 21

Sensibilidad de varias mediciones hematológicas en la detección de donantes de sangre con saturación baja de transferrina (<16%). (Datos de England y cols.[111]).

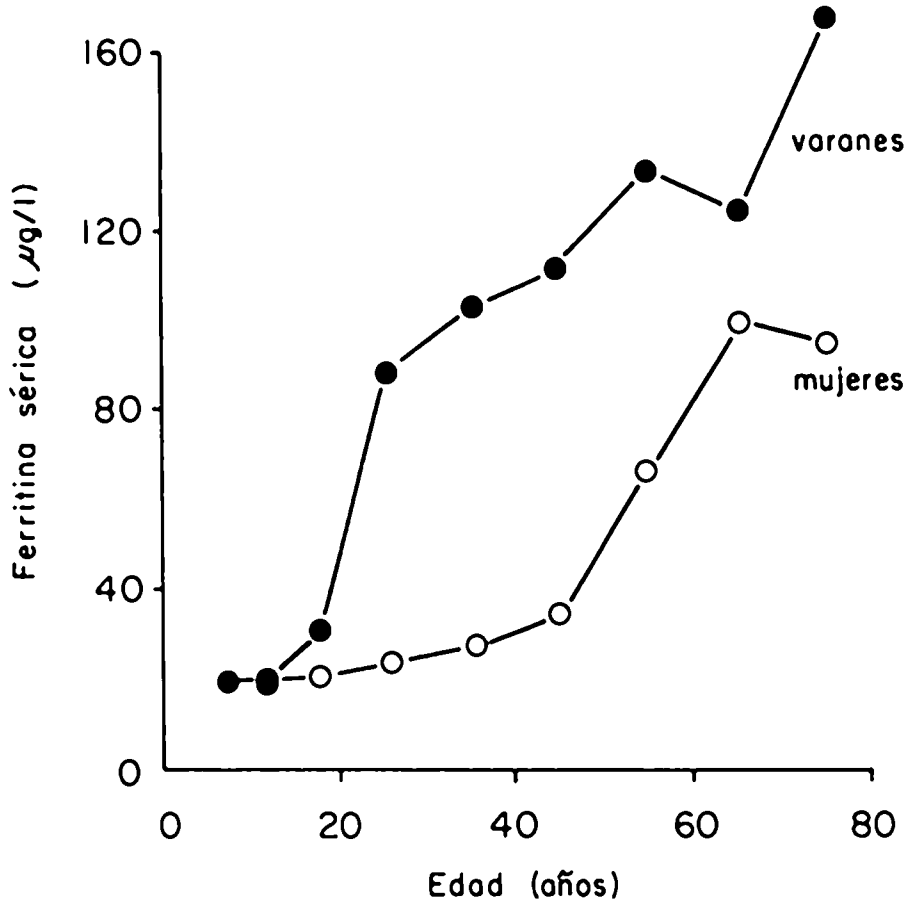

FIGURA 22

Valores medios de las concentraciones plasmáticas de ferritina correspondientes a varones y mujeres de edades diferentes. (Datos de Cook y cols.[72]. Reproducción autorizada por el editor de *Blood* (48:449, 1976).)

CAMBIOS SECUENCIALES EN EL DESARROLLO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

	Normal	Depleción de hierro	Eritropoyesis deficiente en hierro	Anemia por deficiencia de hierro
Depósitos de Fe →				
Hierro en el eritrón →				
Fe en médula ER (0-6)	2-3+	0-1+	0	0
CFH a la transferrina (µg/dl)	330±30	360	390	410
Ferritina plasmática (µg/l)	100±60	20	10	<10
Absorción de Hierro	Normal	↑	↑	↑
Hierro plasmático (µg/dl)	115±50	115	<60	<40
Saturación de transferrina (%)	35±15	30	<15	<10
Sideroblastos (%)	40-60	40-60	<10	<10
Protoporfirina eritrocitaria (µg/dl de eritrocitos)	30	30	100	200
Eritrocitos	Normal	Normal	Normal	microcíticos hipocrómicos

FIGURA 23

Secuencia de los cambios inducidos por una reducción gradual del contenido de hierro corporal. (Reproducción autorizada, tomado de *Iron Metabolism in Man*[37].)

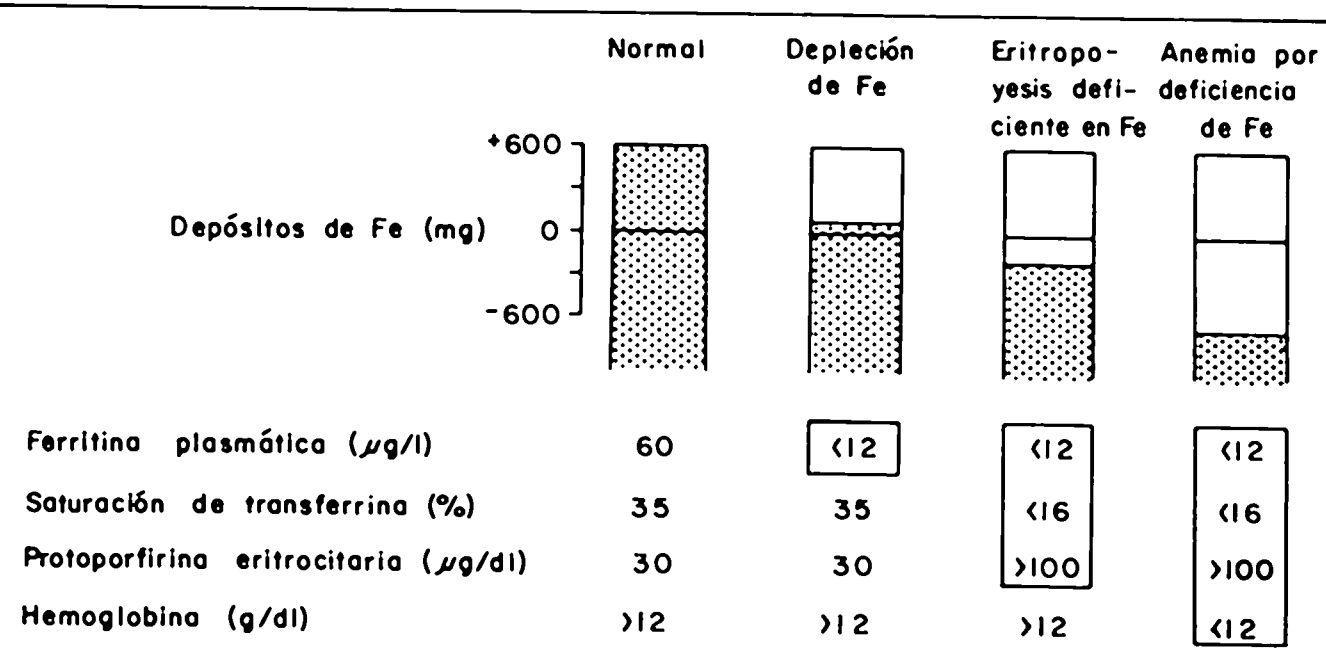

FIGURA 24

Parámetros del status de hierro en relación con los depósitos corporales (mg). Los depósitos negativos indican la cantidad de hierro que ha de reemplazarse en los eritrocitos circulantes antes de que puedan reponerse las reservas de hierro. (Datos de Cook y Finch[71]. Reproducción autorizada.)

Evaluación del status de hierro de una población

Como la sensibilidad y especificidad de las cuatro determinaciones del status de hierro difieren considerablemente, se ha tratado de integrarlas en su aplicación a fin de definir con mayor exactitud el nivel nutricional de hierro en una población dada. Esta información es particularmente necesaria para evaluar la eficacia de los programas de fortificación y suplementación con hierro[319,320]. En el pasado la práctica ha sido determinar el porcentaje de valores situados fuera de los límites normales. Al proceder así en un estudio, se observó que si solo una de las mediciones caía en la zona de deficiencia de hierro, la frecuencia de la anemia era poco mayor (10,9%) que en la población total (8,3%)[72]. Con dos valores anormales, la frecuencia de la anemia se elevaba al 28%, y con los tres, al 63%. Es difícil, sin embargo, relacionar tales cifras a otras poblaciones, ya que los resultados se ven afectados por la frecuencia de otras causas de anemia.

En un estudio reciente se trató de ponderar cada una de las mediciones del status de hierro a fin de estimar la distribución de los depósitos de hierro en la población dada[71]. Este modelo (fig. 24) reconoce cuatro grados del status nutricional de hierro:

1. Todas las mediciones son normales. Para determinar la reserva corporal de hierro en este grupo se acepta que 1 µg de ferritina/l de plasma equivale a 10 mg de hierro de depósito. Esta es, en realidad, la media calculada para esta relación, obtenida en varios estudios.[74,170,301,321] [Depósitos calculados (mg) = ferritina plasmática (µg/l) x 10].

2. Existe depleción de hierro de depósito cuando la concentración plasmática de ferritina es menor de 12 µg/l. Tratando de precisar más, puede asumirse que si la concentración hemoglobínica está por arriba de 12 g/dl y uno de los dos valores restantes - saturación de transferrina o

protoporfirina eritrocitaria - está anormal, las reservas de hierro se encuentran totalmente agotadas.

3. Existe déficit latente de hierro hemoglobínico cuando los hallazgos son similares a los expuestos en 2, salvo que ambas la saturación de transferrina y la protoporfirina eritrocitaria caen dentro de la zona de deficiencia de hierro. Se supone que esto implica un deficit de hierro hemoglobínico de 150 mg.

4. Existe claro déficit de hierro hemoglobínico cuando la concentración de hemoglobina es menor de 12 g/dl. El déficit puede calcularse partiendo de la suposición de que 1 g/dl de hemoglobina equivale a 150 mg de hierro en una mujer de 70 kg. Estimando la concentración hemoglobínica de una mujer normal en 14 g/dl, un nivel de 11-12 g/dl representa un déficit de hierro hemoglobínico de 300 mg; uno de 10-11 g/dl, un déficit de 450 mg, etc.

Teniendo en cuenta todos estos supuestos, se calculó la distribución de la frecuencia cumulativa de los depósitos de hierro en base a los datos obtenidos en un estudio epidemiológico realizado en el noroeste de los EE.UU. sobre 426 mujeres (fig. 25)[72]. El cálculo arrojó una mediana de hierro de depósito de 220 mg, siendo los percentiles décimo inferior y décimo superior de -240 mg y 700 mg, respectivamente.

Con este modelo se obtienen, sin duda, resultados plausibles; aunque se basa en una serie de supuestos de los cuales el principal es la relación cuantitativa existente entre la concentración plasmática de ferritina y la magnitud de los depósitos corporales de hierro. Así pues, los resultados alcanzados con dicho modelo deberán manejarse con precaución, hasta que haya sido sometido a pruebas adicionales. En este respecto, convendría evaluar en el futuro el efecto de suplementación con hierro y de estrategias de fortificación, no solo en base a indicadores individuales del status de hierro, sino también sobre la distribución de frecuencia cumulativa de los depósitos de hierro calculada a partir de los distintos

valores individuales. Sería importante evaluar además en tales estudios el efecto de fortificación de la dieta con hierro sobre los varones con depósitos de hierro ya repletos, pues el posible riesgo de sobrecarga de hierro ha desencadenado vivos debates en los países industrializados[37].

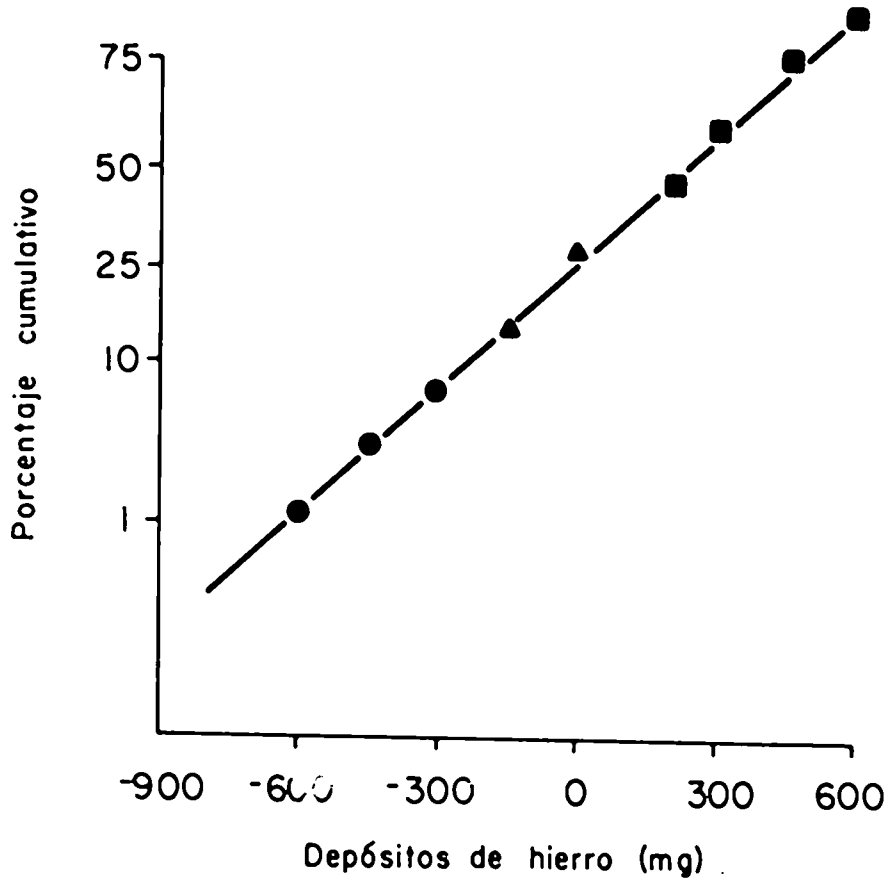

FIGURA 25

Frecuencia cumulativa de los depositos de hierro en 426 mujeres. En varias zonas de la curva, los puntos se derivan de la ferritina sérica, (■) la saturación de transferrina y/o la protoporfirina eritrocitaria libre (▲), y la concentración hemoglobínica (●), como se describe en el texto. (Según Cook y Finch[72]. Reproducción autorizada.)

VI.
PROFILAXIS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La deficiencia de hierro de origen nutricional puede prevenirse ya sea identificando a los miembros vulnerables de una población y administrándoles suplementos de hierro, o fortificando la dieta con hierro de modo que el impacto nutricional alcance a toda la población.

Suplementación con hierro

La suplementación con hierro implica su administración en forma medicinal. Frecuentemente, ésta es la única manera posible de abordar el problema cuando las necesidades de hierro son pronunciadas y el plazo para corregirlas breve, como ocurre durante el embarazo[13,166,320]. En los últimos años, se ha determinado en mujeres embarazadas en diversos países la frecuencia de la anemia con base en el criterio de OMS (concentración hemoglobínica menor de 11 g/dl) en el tercer trimestre[62,272,316,329]. Si bien las muestras examinadas procedían en su mayor parte de mujeres pertenecientes a estratos socio-económicos bajos, atendidas en hospitales o clínicas prenatales - por lo que no eran necesariamente representativas de toda la población -, la frecuencia de anemia en los grupos seleccionados mostró ser extremadamente alta en algunos países (Tabla VIII). Aunque en muchas regiones otras deficiencias - de folato, sobre todo - eran probablemente factores coadyuvantes de la anemia, es interesante observar que el 40-50% de las mujeres estudiadas presentaban saturación de transferrina menor del 15%[13]. Por consiguiente, estas cifras subrayan la necesidad de hierro suplementario durante el embarazo[266], así como que en numerosas regiones del mundo deberían administrarse suplementos de folato conjuntamente. Hay que destacar al respecto que aun cuando las mayores necesidades de hierro suplementario se registran en los países en vías de desarrollo, también existen en las sociedades prósperas como lo han puesto en manifiesto Svanberg y cols. en un estudio efectuado en Suecia (1975). En un grupo de mujeres que recibieron un placebo se produjo una disminución progresiva de

la concentración hemoglobínica y el hematocrito (fig. 26), acompañada de un descenso de la concentración de hierro plasmático y un incremento de la capacidad de fijación del hierro, lo que se tradujo en la disminución progresiva de la saturación de transferrina (fig. 27). Estas alteraciones fueron significativamente menores en las mujeres tratadas con 200 mg diarios de hierro ferroso. Hacia la mitad del embarazo descendieron ligeramente la concentración hemoglobínica y el hematócrito, pero se incrementaron de nuevo hacia el final de la gestación. La concentración plasmática de hierro permaneció virtualmente inalterada durante todo el embarazo; en cambio, decreció algo la saturación de transferrina. Esto se debió a que la capacidad total de fijación de hierro - que refleja la cantidad de transferrina circulante - se incrementó constantemente durante la gestación. Esta elevación probablemente sea el resultado de alteración hormonal y no de una carencia de hierro. Un estudio en el que se midió la concentración plasmática de ferritina en diversos estados del embarazo, ha procurado nueva información sobre los cambios que se producen durante éste (fig. 28)[114a]. En las mujeres que no recibieron suplementos de hierro se observó una disminución progresiva a partir de la duodécima semana, cayendo a un promedio de 13 µg/l en el momento del parto. Este decenso refleja probablemente la movilazación de hierro a partir de los depósitos. En cambio, un grupo que recibió 90 mg diarios de hierro ferroso presentaba todavía un valor medio de ferritina plasmática de 50 µg/l al cabo de los nueve meses.

TABLA VIII

PORCENTAJES DE EMBARAZADAS CON CONCENTRACIONES HEMOGLOBINICAS MENORES DE 11 g/dl EN EL TERCER TRIMESTRE

(Datos de Baker y DeMaeyer[13])

Polonia	22	India	
		-Vellore	56
Latinoamérica (7 países)	25	-Delhi	80
Venezuela	37	Israel	47
México	27	Burma (Rangoon)	84

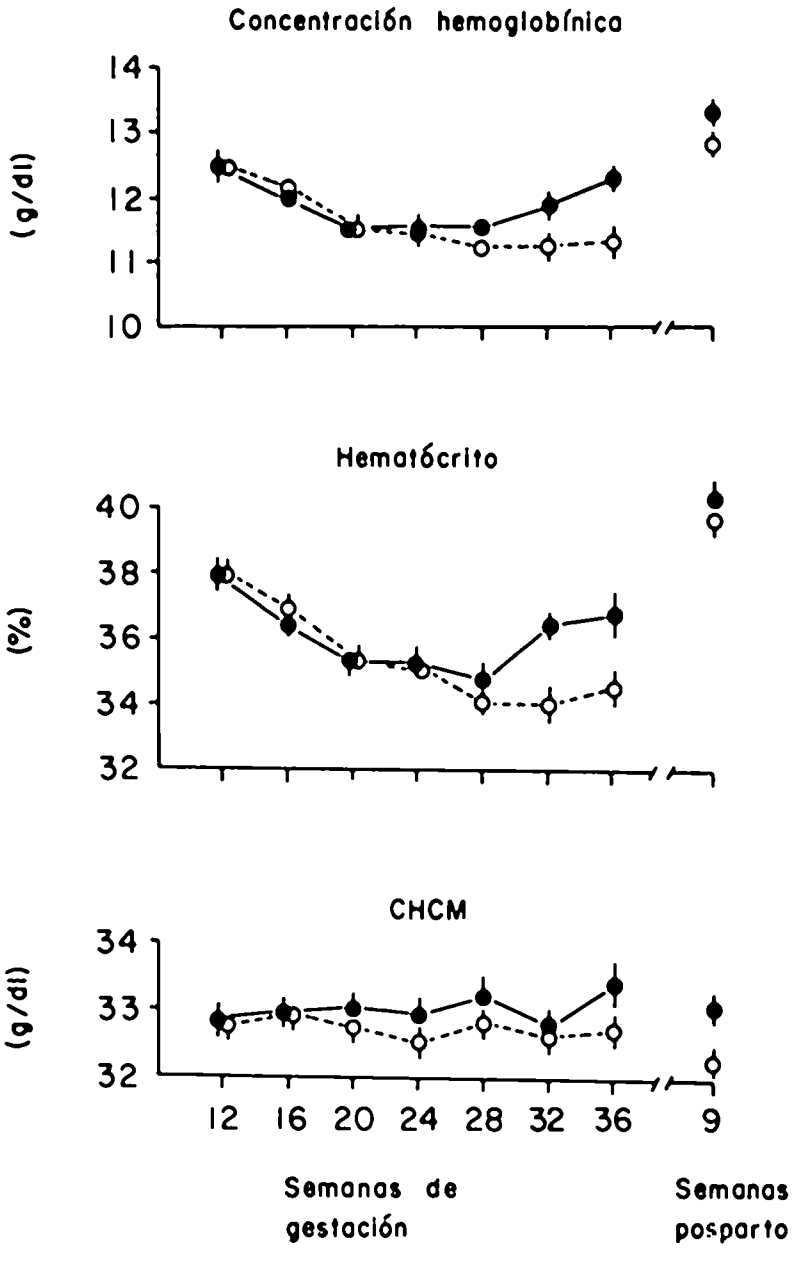

FIGURA 26

Concentración hemoglobínica media (±EE), hematócrito y CHCM en embarazadas tratadas con placebo (puntos blancos) ó 200 mg de hierro ferroso (puntos negros). (Según Svanberg y cols.[282].)

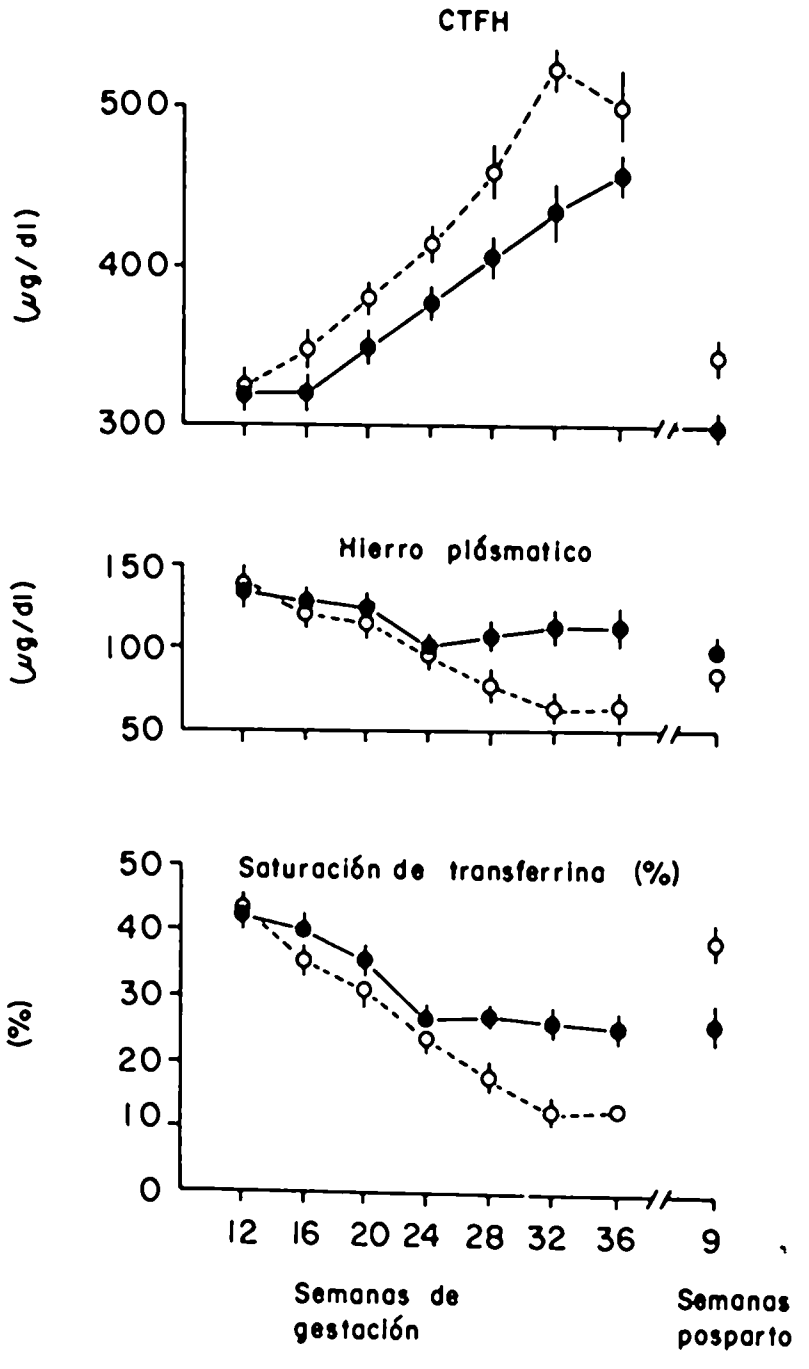

FIGURA 27

Capacidad total media de fijación del hierro (±EE), concentración de hierro plasmático y porcentaje de saturación de transferrina en embarazadas tratadas con placebo (puntos blancos) ó 200 mg diarios de hierro ferroso (puntos negros). (Según Svanberg y cols.[282])

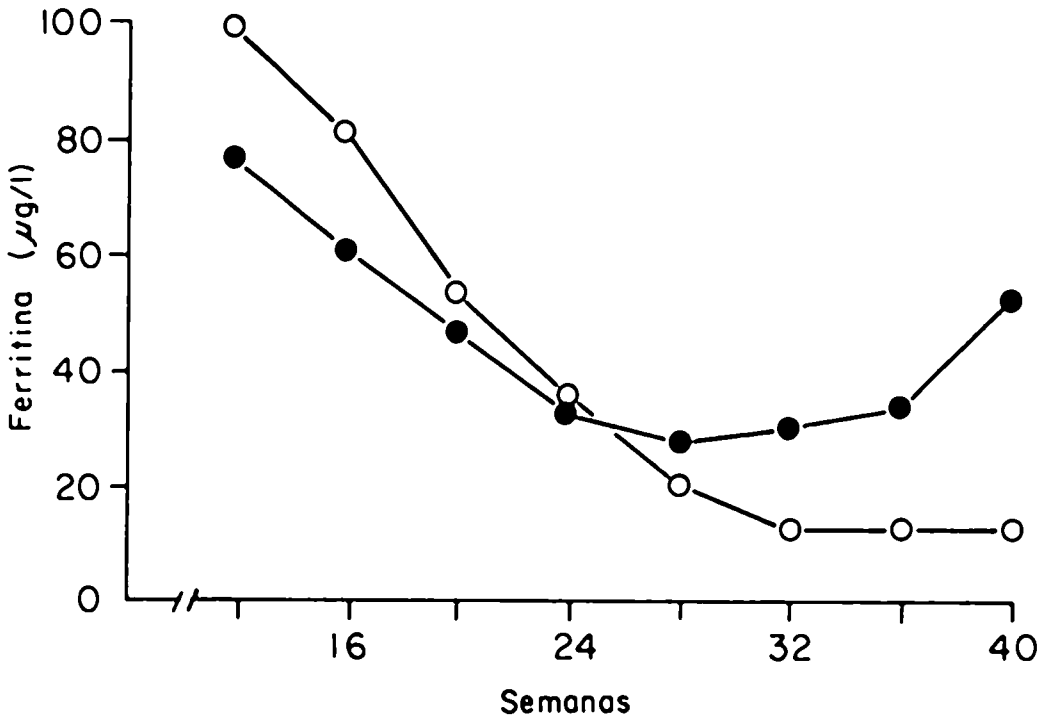

FIGURA 28

Concentración plasmática de ferritina en dos grupos de embarazadas. Un grupo (puntos blancos) no recibió suplementos de hierro; al otro (puntos negros) se le administraron diariamente 90 mg de hierro ferroso. (Datos de Fenton y cols.[114a].)

De estudios en los que se ha determinado la absorción de hierro en diversas fases del embarazo se han derivado ciertas pautas en lo concerniente a las dosis requeridas de hierro suplementario. En uno de estos estudios, se midió la absorción de una dosis baja de hierro ferroso (0,56 mg) en las diversas etapas de la gestación. Durante el primer trimestre la absorción varió poco, en cambio se incrementó extraordinariamente en el segundo y tercer trimestres (fig. 29). Svanberg y cols obtuvieron resultados algo diferentes en un estudio en el que midieron la absorción de una dosis de 30 mg de hierro ferroso, administrada con una comida estándar de 450 kcal en diversas fases del embarazo. En efecto, la absorción descendió durante el primer trimestre del 7,2% - porcentaje medio normal - al 1,5%. En el segundo trimestre alcanzó un 5,8%, y sólo en el tercero se elevó a un 14,6%. Según datos recientes, en los países industrializados

la ingestión de energía durante la gestación pasa de 1.700 a 2.100 kcal al día. Teniendo en cuenta que la cifra de 6 mg/1.000 kcal[19,323] de contenido de hierro de las dietas de tipo occidental permanece sumamente constantes, la ingestión total diaria se estima en 12,6 mg -incluídos 0,75 mg de hierro hémico - cantidad de la que presumiblemente se absorbe el 33%. De los cálculos realizados en base a estos tres datos se desprende que la absorción diaria total de hierro a partir de una dieta complementada con 30 mg de hierro ferroso alcanzaría

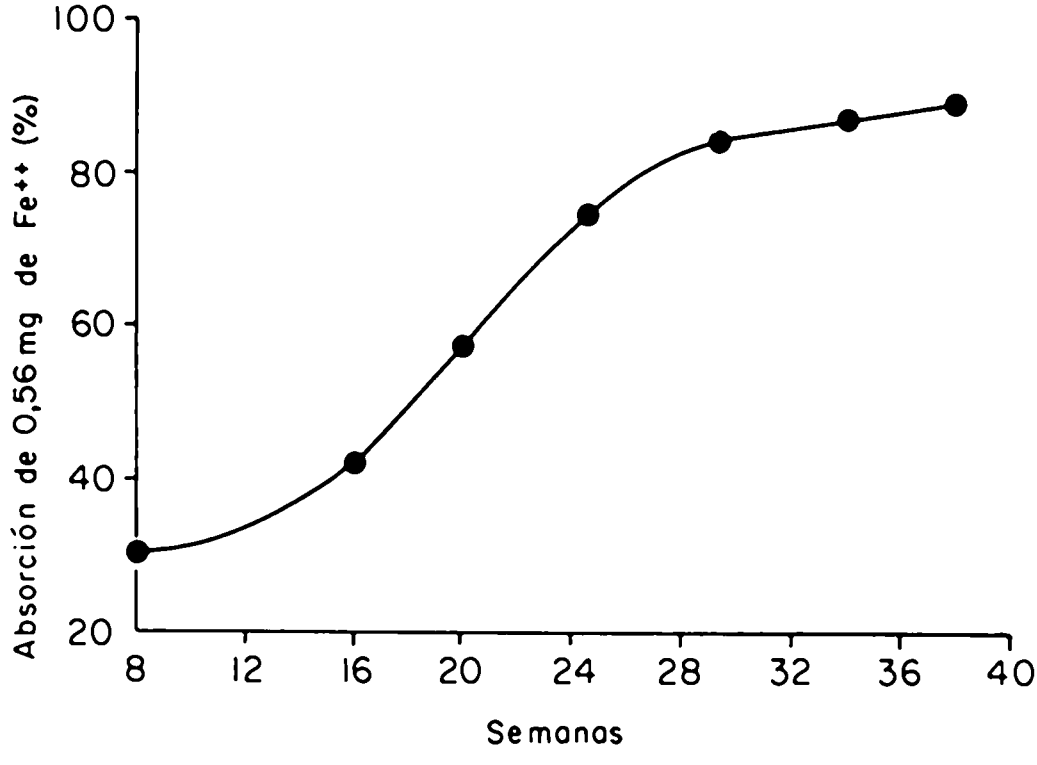

FIGURA 29

Evolución de la absorción de hierro durante el embarazo. (Datos de Heinrich y cols.[150].)

0,9 mg, 2,7 mg y 6,5 mg en los trimestres primero, segundo y tercero, respectivamente. Si bien es cierto que dichos cálculos se basan en una serie de supuestos, es indudable que de tales cifras puede inferirse que 30 mg diarios de hierro suplementario administrados con la comida - estudio de Svanberg y cols[282] - no bastarían para satisfacer las necesidades durante el embarazo, sobre todo en el segundo trimestre. Si los suplementos de hierro se ingiriesen entre comidas, en vez de con ellas, la absorción presumiblemente[42] se duplicaría pero la observancia sería menor, ya que es más fácil acordarse de tomar el suplemento con las comidas que entre ellas. Insuficiente observancia en la toma de las dosis prescritas es la causa más probable de los fracasos profilácticos y terapéuticos registrados con preparados a base de hierro. En un estudio, p. ej., se constató que sólo el 68% de las embarazadas estaban tomando los suplementos de hierro como se les había prescrito, y de las que presentaban concentraciones hemoglobínicas inferiores a 12 g/dl al final del embarazo, únicamente el 25% ingería los suplementos de acuerdo a lo ordenado[36].

En términos prácticos, hay que tener en cuenta una serie de factores que afectan la dosis diaria de hierro suplementario requerido durante la gestación. En los grupos de población con una frecuencia elevada de deficiencia de hierro son muchas las mujeres que padecen ya anemia de diverso grado al comenzar el embarazo. En tal situación, han de administrarse obviamente dosis elevadas de una sal de hierro fácil de absorber. En numerosos países industrializados, en cambio, la mayoría de las mujeres presentan al iniciarse el embarazo no sólo concentraciones hemoglobínicas normales, sino también reservas de hierro de 200 a 300 mg. En tales circunstancias se requieren suplementos menores, pues todo lo que se necesita es una dosis diaria que cubra los mayores requerimientos del embarazo, calculados en 5-6 mg diarios en los trimestres segundo y tercero. Esta cantidad debería ingerirse en una sola dosis, con una comida, para asegurar la máxima observancia. En los países escandinavos, la mayoría de las mujeres no anémicas reciben diariamente 100mg de sulfato ferroso (liberación lenta)

desde la mitad del embarazo hasta el parto. Este esquema posológico se justifica como sigue: en las clínicas prenatales es difícil saber si una determinada mujer padece deficiencia de hierro, ya que sólo suele determinarse el nivel hemoglobínico. Dada esta situación, parece sensato decidirse por una dosis suficiente para cubrir las necesidades del embarazo y corregir a la vez una posible deficiencia de hierro de grado leve. Como alternativa, puede administrarse una menor dosis diaria (40-60 mg) en forma de sal ferrosa, tomando en cuenta que los efectos secundarios influyen negativamente en la observancia y a la vez estos se presentan en función de la dosis.

Los suplementos de hierro desempeñan un papel importante en los países en vías de desarrollo donde la carencia de este elemento es frecuente. A nivel mundial sin embargo, hay muchas regiones en las que no pueden aplicarse los esquemas posológicos recomendados en Occidente, porque un elevado número de mujeres al comenzar el embarazo no sólo carecen de depósitos de hierro, sino que presentan también un déficit hemoglobínico. Es más, un gran número de mujeres no busca atención médica hasta muy avanzada la gestación, razón por la que el período de intervención se acorta sensiblemente. Dos estudios realizados en la India ilustran bien este fenómeno[3,272,273]. En el primero de ellos, se administraron bajo supervisión diversas dosis de hierro en forma de fumarato ferroso, a razón de una toma al día, durante doce semanas. (La mayoría de las mujeres recibieron también suplementos de folato y vitamina B_{12}[272].) Los mejores resultados se obtuvieron con una dosis diaria de 240 mg; sin embargo, la concentración hemoglobínica en el 50% de este último grupo no rebasó los 11 g/dl. La explicación de estos resultados, se basa que las necesidades diarias totales durante el período de administración del suplementos ascendían a 15 mg, es decir, más de lo que cabía esperar que podría absorberse de una dosis diaria única de hierro [229,282]. En el segundo estudio, una dosis diaria de 120 mg de hierro en forma de sulfato ferroso (Fersolate, Laboratorios Glaxo, India) durante 10-12 semanas, operó un incremento medio de la concentración hemoglobínica de 1,12 g/dl en un grupo de embarazadas indias al cabo de 26 ± 2 semanas de gestación. Los cálculos realizados con estos datos sugirieron que sólo 3,24 mg

del hierro administrado habían sido utilizados diariamente para la producción de hemoglobina, frente a 5,18 mg en los casos en que se administraron inyecciones i.m. repetidas de hierro-dextrano (Imferon, Tata Fison, India, S. Ltda.)[273]. Si bien es cierto que no se elucidó el por qué de la relativa malabsorción de hierro en estas mujeres, los resultados subrayan el peligro de extrapolar los hallazgos de un país a otro. Cuando hayar de administrarse suplementos de hierro, habrá que ensayar su eficacia bajo las condiciones reales dadas, sobre una muestra representativa del grupo que recibirá el tratamiento. Sólo de esta manera puede garantizarse una posología adecuada.

Aunque la vía parenteral constituye ciertamente una alternativa de la vía oral en las regiones donde los suplementos diarios requeridos durante el embarazo son grandes, esta medida no es muy práctica, pues tales preparados de hierro son caros y pueden desencadenar además severas reacciones. Lo que se necesita actualmente es alguna forma de hierro oral que pueda administrarse una única vez al día, se absorba bien y no tenga efectos colaterales desagradables[135]. Se ha calculado que una mujer de 50kg, cuyo nivel hemoglobínico a las 24 semanas de embarazo sea de 8 g/dl, necesitará para el resto de la gestación un total de unos 1.250 mg de hierro. Esto significa que si se la va a tratar durante un período de 100 días, necesitará absorber 12,5 mg al día[135]. Aun cuando puede alcanzarse este objetivo administrando diariamente un único suplemento diario de unos 175 mg de hierro en forma de sal ferrosa soluble, es de esperar que con este nivel posológico algunas mujeres acusarán efectos secundarios gastrointestinales[270]. Cuando éstos efectos colaterales comienzan, numerosas embarazadas dejan de tomar los comprimidos y algunas incluso no acuden más a las clínicas prenatales; por lo tanto, se necesitan planteamientos alternativos. Una de las propuestas actualmente en consideración es el empleo de algún preparado de liberación controlada, del que se esperen menos efectos secundarios. Aunque la eficacia de algunos de los preparados comercializados no está adecuadamente documentada, está probado que por lo menos uno de ellos se absorbe en el mismo grado que el sulfato ferroso si se ingiere en ayunas, y un 30% mejor si se toma con una comida[137,255]; además, provoca

significamente menos efectos secundarios[255]. En la actualidad, el mayor reto es desarrollar preparados eficaces que sean económicamente competitivos con los compuestos de hierro convencionales.

Fortificación con hierro

El término "fortificación" se usa aquí para describir "el proceso de agregar nutrientes a los alimentos para mantener o mejorar la calidad de la dieta de un grupo, una comunidad o una población"[318]. Se trata de un proceso aplicable a bajo costo a grandes grupos de población, con la ventaja de que no se requiere la identificación y cooperación de las personas con deficiencia real o potencial, como es el caso con la suplementación. Sin embargo, son muchos los problemas prácticos y teóricos que plantean estos programas, especialmente con hierro. En los últimos años se han publicado diversos trabajos sobre este tema, proponiéndose a la vez pautas para la planificación y realización de dichos programas[13,166,316,320]. Si el objetivo es enriquecer la dieta de manera eficaz, han de darse una serie de pasos concretos (tabla IX).

Antes de embarcarse en un programa de fortificación, ha de determinarse el nivel nutricional de hierro en la población. Al respecto, es particularmente importante conocer la frecuencia de deficiencia de hierro en las embarazadas, pues éste constituye un indicador muy útil sobre el estado de nutrición de hierro en la población total. Si dicha frecuencia justifica la intervención, es preciso recoger más información sobre los factores etiológicos y sobre otros estados carenciales. En este contexto, se puede distinguir claramente entre países industrializados y aquellos en vías de desarrollo. En los primeros, la nutrición de hierro se halla en estrecha relación con la ingestión total de calorías, ya que el contenido de hierro de las dietas mixtas de tipo occidental es muy constante (unos 6 mg/1000 kcal)[19,323]. En los países en vías de desarrollo, sin embargo, ha de prestarse especial

TABLA IX

PASOS PARA UNA EFICAZ FORTIFICACION DE LA DIETA CON HIERRO

1.- Determinar el estado nutricional de hierro en la población.

2.- Seleccionar un compuesto de hierro adecuado.

3.- Elegir un vehículo apropiado.

4.- Determinar la aceptabilidad del aspecto, sabor y estabilidad del vehículo fortificado y de las comidas típicas que lo contienen.

5.- Determinar la absorción de hierro a partir de comidas que contengan el vehículo fortificado.

6.- Examinar la eficacia de la fortificación mediante ensayos en condiciones reales de campo.

7.- Controlar el estado nutricional de hierro después de la introduction del vehículo fortificado.

atención a las pérdidas de hierro no fisiológicas, p. ej.: la anquilostomiasis, así como al tipo de dieta, ya que la deficiencia nutricional puede deberse a ingestión insuficiente de hierro, a baja biodisponibilidad del hierro alimentario o a ambas[258,320]. Si el origen de la deficiencia de hierro es en gran medida uncinariasis, los resultados esperados de la fortificación con hierro pueden quedar parcialmente contrarrestados por el hecho de que el incremento de la absorción de hierro y por ende, de la formación de hemoglobina,

se acompañan de una mayor pérdida intestinal de hierro hemoglobínico. Si el problema es la biodisponibilidad, ha de distinguirse entre el hierro contenido intrínsecamente en la dieta y el de contaminación, p. ej.: en forma de suciedad. Algunas dietas contienen mucho hierro contaminante, no absorbible, pero la biodisponibilidad del restante, intrínseco, puede ser buena[138]. En un caso tal, la fortificación de la dieta con hierro puede ser eficaz. Por otra parte, si la biodisponibilidad del hierro intrínseco es baja - p. ej.: en las dietas a base de maíz -, no es probable que la fortificación sea eficaz, debido a que la absorción del hierro añadido será tan escasa como la del hierro intrínseco[37]. Dadas estas circunstancias, sería más conveniente tratar de mejorar la absorción del hierro intrínseco de la dieta, por ejemplo, ingiriendo más ácido ascórbico. Este, como se ha demostrado, refuerza la absorción del hierro intrínseco de la dieta, siempre y cuando no se haya destruído al preparar la comida; aunque resiste la ebullición, se oxida y pierde su eficacia con las altas temperaturas del horno[258]. El ácido ascórbico es, sin embargo, relativamente caro, por lo que se está tratando en la actualidad de encontrar alternativas apropiadas pero menos costosas.

La elección de un <u>compuesto</u> adecuado <u>de hierro</u> es de capital importancia. Hay pruebas de que muchos de los empleados en el pasado, como el hierro reducido en partículas grandes, el ortofosfato férrico y el pirofosfato férrico, se absorben en escasa medida[75,106]. Para valorar el grado de efectividad de un compuesto dado conviene comparar su eficacia con la del sulfato ferroso, cuya biodisponibilidad es elevada. Los métodos empleados para ello han variado[196]. En la experimentación animal se ha recurrido ampliamente a polluelos y ratas para ensayar la biodisponibilidad relativa de diferentes compuestos de hierro[236,237,238]; ahora bien, las diferencias entre las especies y las dificultades metodológicas han complicado la interpretación de los datos obtenidos, de manera que en la actualidad se está prestando atención a pruebas <u>in vitro</u> para determinar la solubilidad relativa de una serie de compuestos de hierro y de hierro alimentario en ácido

clorhídrico[27,31,239], mezclas de pepsina con ácido clorihídrico[227] y jugo gástrico[27,202]. La prueba definitiva de todo compuesto es sin embargo, la medición directa de su biodisponibilidad en seres humanos cuando se administra con las dietas representativas de la población en cuestión. La tabla X recoge los compuestos empleados hoy día[167].

Los datos existentes al presente indican que el hierro proveniente de la mayor parte de estas fuentes se absorbe relativamente bien. Los problemas sobre la absorción del hierro en polvo se han superado en su mayor parte reduciendo el tamaño de las partículas, alterando su area superficial. Por ejemplo, si el tamaño de las partículas de hierro reducido es suficientemente pequeño, su absorción de panecillos horneados es tan buena como la del hierro en forma de sulfato ferroso[75]. Se ha demostrado asimismo que el tamaño de las partículas repercute de modo similar en la absorción de hierro en forma de ortofosfato férrico[134]. Existe evidencia, sin embargo, de que no es el tamaño de las partículas per se el factor principal determinante de la cantidad que se absorbe de un compuesto determinado de hierro. El área de la superficie reactiva y la tasa de disolución en ácido clorhídrico son indicadores mejores[31]. Al elegir un determinado compuesto ha de atenderse a otras consideraciones importantes relativas a las posibles reacciones con el vehículo al cual se incorpore o con otros compuestos de la dieta. Puede resultar difícil distribuir homogéneamente los polvos de hierro de densidad elevada en los alimentos en polvo; además el hierro metálico puede ser atrapado por los imanes empleados para atrapar los contaminantes de metal en el proceso de la elaboración del alimento[166,196]. Por otra parte, los compuestos más reactivos, como el sulfato ferroso, pueden producir alteraciones inconvenientes en los alimentos, tales como colores, olores o sabores extraños. De los compuestos ensayados recientemente, la sal sódica - férrica de EDTA es prometedor. Tiene las ventajas de ser estable, intercambiarse con hierro alimentario no hémico y, dado que es menos sensible a los ligandos inhibitorios de las dietas "pobres", se absorbe más hierro

TABLA X

COMPUESTOS USADOS PARA LA FORTIFICACION CON HIERRO (INCLUIDOS COSTOS RELATIVOS*)[166]

COMPUESTOS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS

Sulfato ferroso (1,0)

Hierro en polvo
- a) hierro reducido (2,3)
- b) hierro electrolítico (4,5)
- c) hierro carbonílico (4,9)

Ortofosfato férrico (2,5)

COMPUESTOS DE EMPLEO MENOS FRECUENTE

Fumarato ferroso (3,5)

Gluconato ferroso (5,0)

Pirofosfato de sodio y hierro (2,9)

Citrato ferroso (11,0)

Glicerofosfato férrico (17,6)

COMPUESTO EXPERIMENTAL DE HIERRO

Sal sódica - férrica de EDTA (4,2)

---

*Al evaluar el costo se ha tenido en cuenta la biodisponibilidad relativa de los compuestos de hierro.

procedente del "pool" común de hierro presente en la comida que en el caso del sulfato ferroso[121,191,209,216,294,295].

La elección del vehículo al cual se agregará el compuesto de hierro depende de diversos factores. Tiene que ser, evidentemente, un componente alimentario consumido por amplios sectores de la población e idealmente, debería fabricarse en relativamente pocos centros para facilitar el control de la adición del fortificante. En Occidente los productos cuya fortificación está más extendido son los cereales; está demostrado que 88 mg de hierro reducido por kg de harina de trigo no afectan su sabor ni su estabilidad[3]. En Gran Bretaña, el consumo medio de harina es de 1,5 kg semanales por persona; en los EE.UU., en cambio, aproximadamente sólo la mitad[52,119]. La fortificación con hierro en diversas formas de muchos alimentos y leches en polvo para niños lactantes es rutinaria. La biodisponibilidad del hierro agregado se incrementa substancialmente en presencia de ácido ascórbico (fig. 30)[92,95,258]. Las bebidas no alcohólicas pueden servir también de vehículos del hierro. Tienen la ventaja de que el aditivo puede limitarse a grupos concretos (que suelen tomar una bebida dada). En algunos países pueden surgir problemas, debido a que la producción de alimentos está descentralizada, o bien porque los cereales de mayor consumo no se prestan fácilmente para la fortificación con hierro. Por ejemplo, el arroz es a menudo lavado antes de cocerlo, lo que puede arrastras el hierro añadido. Otros posibles vehículos son la sal de mesa y el azúcar. El problema que plantea la sal es su tendencia a colorearse cuando está fortificada con hierro, con ácido ascórbico o con ambos, sobre todo en las regiones climáticas cálidas y húmedas[258,259,260]. Este fenómeno se produce particularmente con la sal de cocina gruesa no refinada. Sin embargo, tal problema puede ser superable, al menos en parte[226,260]. En este contexto, ya se han dado a conocer dos ensayos preliminares empleando sal fortificada con hierro[225,281]. El agregado usual de azúcar al té o el café restringe la elección de compuestos de hierro, ya que la reacción del hierro con los taninos produce un color negro o azul[101]. Con el café, el hierro-EDTA no presenta esta

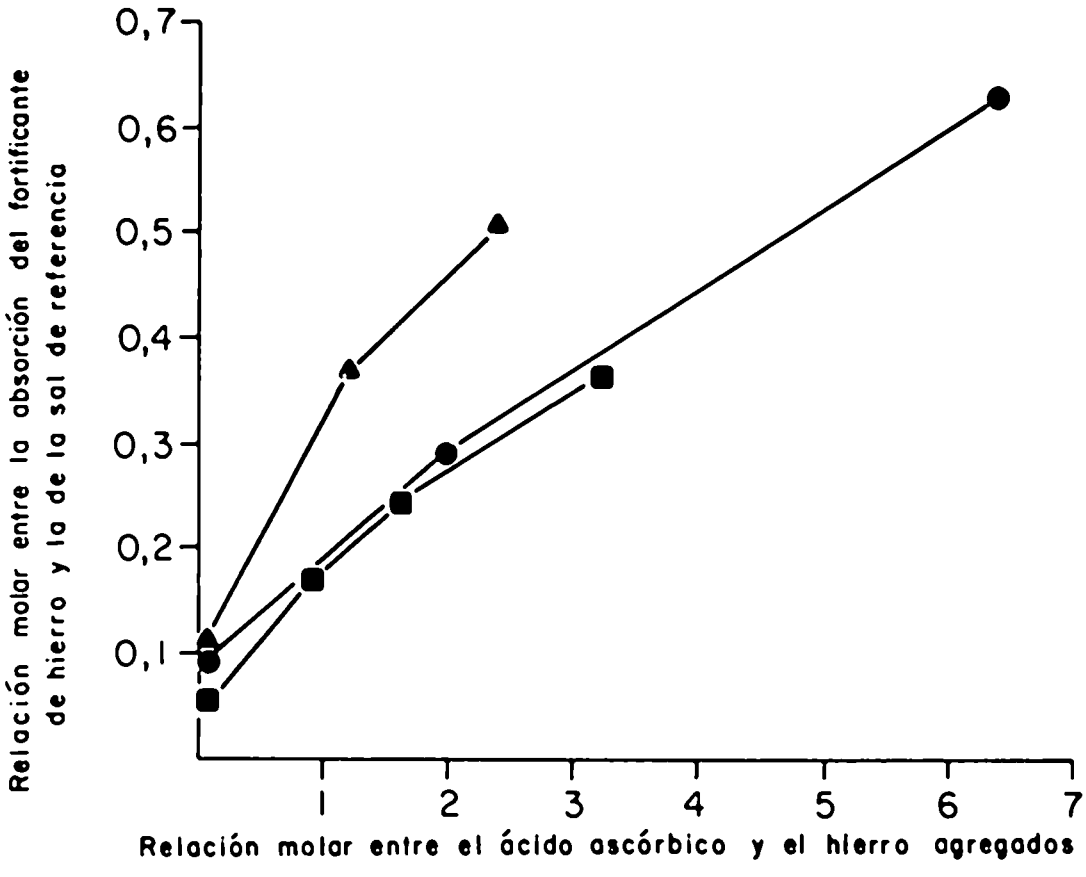

FIGURA 30

Incremento de la absorción de los fortificantes de hierro al elevar la proporción entre el ácido ascórbico y el hierro. Como medida de la absorción de hierro se tomó la relación entre la cantidad de hierro absorbida proveniente de los alimentos fortificados y la cantidad absorbida de una dosis estándar de ascorbato ferroso, pues dicha relación corrige las variaciones individuales debidas el estado nutricional. (● : formula para infantes; ▲ : cereal para niños B; ■ : cereal para niños C.) (Según Derman y cols.[95])

desventaja. En Tailandia ha tenido éxito la fortificación de una salsa de pescado con hierro-EDTA; pero su consumo varía considerablemente de una región a otra[121]. Las costumbres dietéticas locales, incluído el empleo de condimentos como el glutamato monosódico y el curry indio son otras posibilidades para la fortificación. Antes de tomar una decisión, deberían considerarse todas las posibilidades existentes. Como ya se ha dicho, la elección final dependerá no sólo del grado de absorción del hierro añadido, sino también de la aceptación por parte del consumidor del vehículo fortificado - incluídos el aspecto y sabor de las comidas típicas que lo contengan - y su estabilidad. Aparte de las reaciones con tanatos y otros compuestos fenólicos, puede producirse una coloración negra resultante de reacciones con compuestos que contienen azufre; además, pueden catalizarse diversas reacciones oxidativas dando lugar a olores, sabores y colores inaceptables[166,320].

Si la selección del compuesto y del vehículo son adecuadas, cabe esperar que la biodisponibilidad del hierro añadido será similar a la del hierro alimentario no hémico contenido en la dieta, ya que el hierro añadido entra al "pool" común. Sin embargo, esto ha de determinarse formalmente, primero mediante estudios isotópicos y despúes en un ensayo sobre la población en cuestión[33,73]. El ensayo sobre la población servirá para definir la eficiencia del sistema de distribución y si el nivel de fortificación es suficiente para contrarrestar la deficiencia de hierro. Después de iniciada la fortificación, será esencial efectuar un control prolongado del estado nutricional de hierro para cerciorarse de que el programa es eficaz.

En todo programa de fortificación tiene que considerarse finalmente, su <u>inocuidad</u>. Los controles subsiguientes han de tener, pues, una doble función. Atenderán no sólo a la parte de la población - incluídos niños y mujeres - que más probablemente va a beneficiarse de la fortificación de la dieta, sino también y con igual cuidado, a la población de varones adultos con una previa mayor repleción, a fin de

asegurarse de que no acumularán cantidades excesivas de hierro. Dos son los grupos que corren particular riesgo, a saber: sujetos que han heredado el gene mutante que conduce a la acumulación de grandes cantidades de hierro, hemocromatosis idioática, y los pacientes afectados por talasemia[37]. La fuente de hierro en los casos de talasemia mayor depende del enfoque terapéutico. En los países industrializados, se origina primordialmente en las transfusiones sanguíneas ya que la política actual es mantener la concentración hemoglobínica por encima de los 10 g/dl[37]. Aplicando este procedimiento decrece de manera considerable la absorción de hierro[154]. En los países en vías de desarrollo sin embargo, el hierro procede en primer lugar - cuando no exclusivamente - del tracto intestinal, dado que comunmente no se practican transfusiones. En tales circunstancias, los pacientes fallecen a temprana edad y no es probable que la fortificación con hierro pueda cambiar significativamente el curso de los acontecimientos. Más peligro corren los individuos que padecen talasemia intermedia y otros síndromes talasémicos que están menos gravemente afectados desde el punto de vista hematológico y que sin embargo, absorben cantidades excesivas de hierro[235]. En Tailandia, por ejemplo, la incidencia de la talasemia tipo α es del 20-30%, en tanto que se observa talasemia β en el 3-9%, hemoglobina E en el 13% y hemoglobina Constant Spring en por lo menos el 4% de la población[301a]. En base a estos datos se ha calculado que en el citado país hay unas 500.000 personas con síndromes de talasemia mayor, siendo los más frecuentes las enfermedades de hemoglobina H y talasemia β/hemoglobina E. Los pacientes que presentan ambos síndromes acumulan hierro, en particular los casos de talasemia β/hemoglobina E (concentración media de ferritina en plasma de 2.158 μg/l en 174 pacientes)[301a]. Estas cifras ponen de manifiesto las dificultades que surgen al tratar de sopesar los pros y los contras de una campaña de fortificación con hierro en los países donde la deficiencia de hierro es frecuente, pero a la vez una proporción significativa de la población es portadora de genes acumuladores de este elemento. Por lo que hace a la hemocromatosis idiopática, la situación ha sido tratada ya en detalle[30]. Resumiendo, según los conocimientos actuales sobre el equilibrio de hierro, es probable que en los países

occidentales una mayor fortificación con hierro de la dieta pueda provocar manifestaciones clínicas a una edad más temprana en las personas homocigotas respecto al gene (figura 31). Los depósitos de hierro en los heterocigotos también serían mayores, pero el equilibrio del hierro contenido en el cuerpo se produciría al parecer, bastante antes de llegar a la acumulación masiva en los depósitos. Hay que admitir, sin embargo, el carácter conjetural de esta deducción, por lo que es necesario controlar cuidadosamente las concentraciones del hierro de depósito cuando se incrementa el nivel de fortificación de hierro. Los métodos existentes en la actualidad para determinar la concentración de ferritina plasmática - que refleja la magnitud de los depósitos corporales de hierro - facilitan por fortuna, dicha tarea. Además, la reciente demostración de que los familiares heterocigotos y homocigotos de pacientes con hemocromatosis diagnosticada pueden ser identificados determinando el tipo según el locus del gene HL-A hace posible prever las consecuencias para unos y otros[58,268]. Se trae a consideración este punto en vista de que en los EE.UU. fue rechazada una propuesta de fortificar la harina hasta 88 mg/kg basándose en varias razones, una de las cuales era la de la inocuidad. La argumentación se basa en que todo programa de fortificación destinado a satisfacer las necesidades de una parte vulnerable de la población - v.g.: mujeres en edad de procrear - expone a los varones en estado de repleción de hierro a la ingestión de este elemento en cantidades significativamente mayores que sus limitadas necesidades, ya que éstos ingieren más calorías y por ende, más hierro, que las mujeres[19]. Es interesante observar al respecto que la ingestión de hierro en Suecia durante los últimos años ha sido considerablemente superior a la que habría podido obtenerse con la fortificación propuesta en los EE.UU., sin que exista hasta el momento indicación alguna de mayor incidencia clínica de hemocromatosis idiopática en el oeste de Suecia[135], y aun cuando se han registrado algunos casos de sobrecarga de hierro en el norte de este país[232a], no está clara su relación con el programa de fortificación de hierro. El aspecto positivo es que ha podido demostrarse un extraordinario descenso en la incidencia de la anemia por carencia de hierro entre las mujeres suecas en el mismo

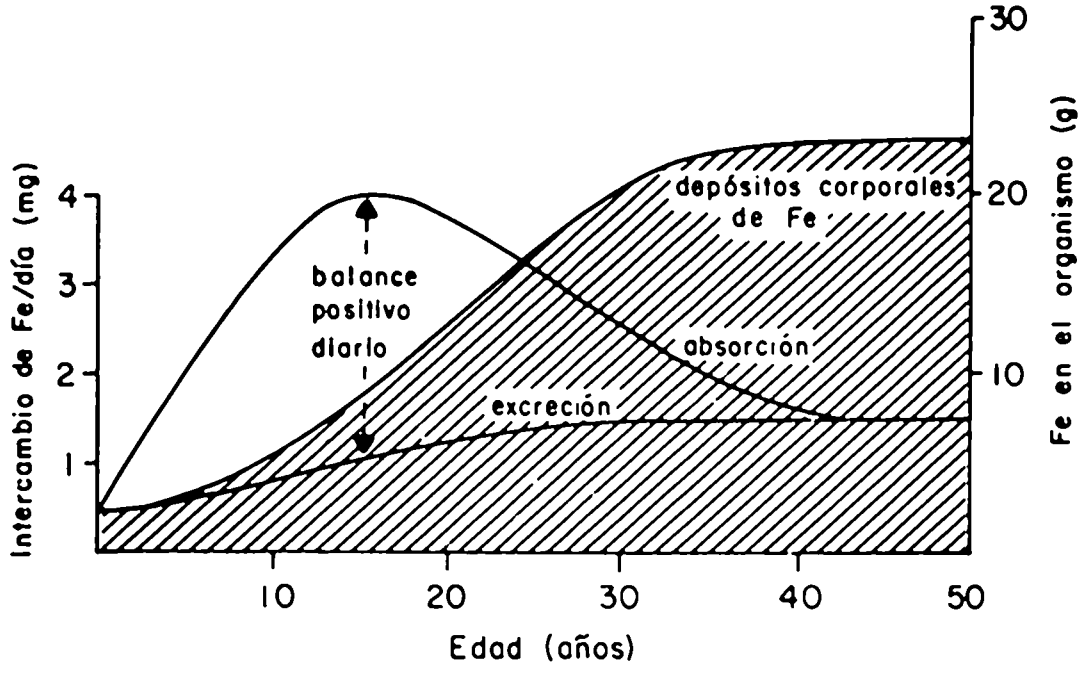

FIGURA 31

Representación ideal esquematizado de cómo se incrementa la cantidad de hierro en el cuerpo a lo largo de los años en la hemocromatosis idiopática. Obsérvese que la tasa de absorción de hierro decrece cuando los depósitos alcanzan proporciones masivas, en tanto que la de excreción se eleva, pero en menor grado. Al final se alcanza el equilibrio, pero para entonces el contenido de hierro en el organismo es muy elevado. Es de suponer que fortificando la dieta con hierro las tasas iniciales de absorción serían más altas, alcanzándose, por ende, el equilibrio final a una edad más temprana. Como consecuencia, las manifestaciones clínicas se presentarían antes. Probablemente, los mismos principios generales son aplicables a las personas heterocigotas respecto del gene mutante anómalo; ahora bien, como sus despósitos, cuando mas, se incrementan en grado moderado con las dietas actuales de tipo occidental, la fortificacion con hierro tendría un efecto muy limitado; se incrementarían algo los depósitos de hierro, pero estarían muy lejos de alcanzar los niveles que presentan los individuos homocigotos. (Datos de Bothwell y cols.[38], asi como Bezwoda y cols.[25].)

período. Es evidente sin embargo, que la fortificación con hierro no ha sido el único factor determinante; antes bien, han contribuido también una mayor ingestión de comprimidos de hierro, un incremento en el empleo de píldoras anticonceptivas y una elevación en el consumo de comprimidos de ácido ascórbico (fig. 32). Estos resultados subrayan la importancia de identificar las numerosas variables que pueden repercutir sobre los resultados de cualquier programa de fortificación con hierro.

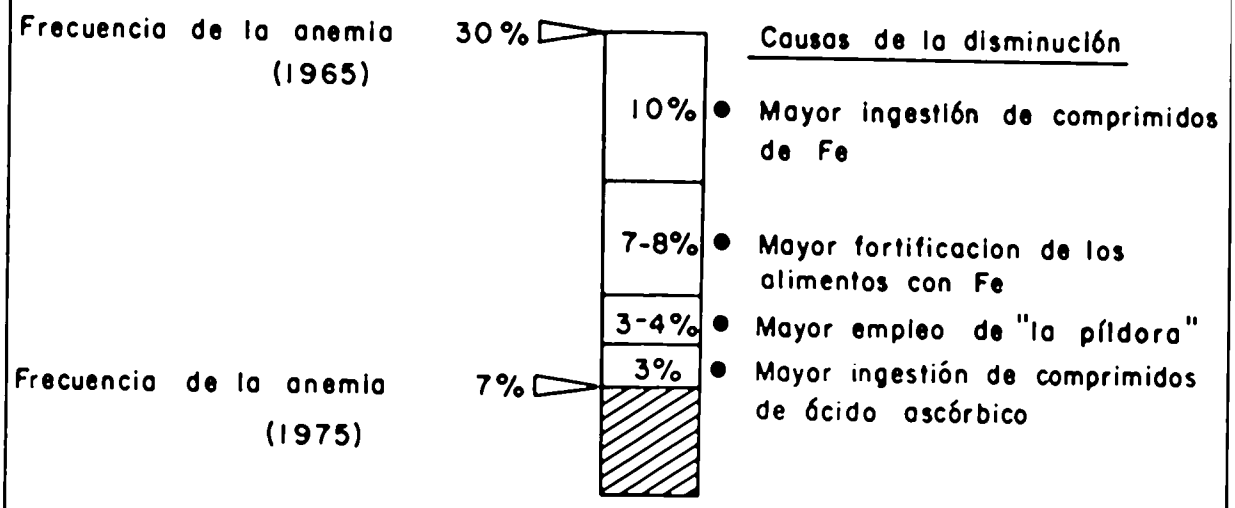

FIGURA 32

Causas de la disminución de la frequencia de anemia entre mujeres suecas en edad de procrear. (Según Hallberg y cols.[135].)

VII.
TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

En el capítulo anterior se han tratado aspectos epidemiológicos de la carencia de hierro tanto en lo concerniente a su presentación como al tratamiento. Este último capítulo se centra en los principios terapéuticos aplicables al paciente individualmente considerado. En primer lugar, es esencial subrayar que el médico ha de esclarecer el origen de la anemia por deficiencia de hierro en la paciente y, en caso de deberse a hemorragias patológicas, identificar la procedencia de la pérdida sanguínea e instituir el tratamiento adecuado. En las mujeres premenopáusicas la carencia de hierro suele tener un origen nutricional, aun cuando no ha de olvidarse que también pueden producirse hemorragias patológicas en este grupo de edad. Ya se ha mencionado en un capítulo anterior que con frecuencia las mujeres no tienen noción de la magnitud de sus pérdidas menstruales (en caso de duda, ya existe un método ideado para cuantificarlas[140]). Después de la menopausia la nutrición con respecto al hierro mejora, debido al cese del drenaje menstrual. Como consecuencia, los depósitos de hierro tienden a aumentar en las posmenopáusicas[72], incluso en los lugares donde es común la deficiencia de hierro (fig. 33)[210]. No ha de suponerse por consiguiente, que la anemia por carencia de hierro es de origen nutricional en una mujer posmenopáusica; al contrario, deben hacerse esfuerzos para eliminar la posibilidad de pérdida sanguínea patológica.

Elección de la terapia

Una vez elucidado el origen de la deficiencia de hierro y diseñado el tratamiento adecuado a la causa de cualquier hemorragia patológica, puede emprenderse dicho tratamiento. Esta es una de las actividades terapéuticas más satisfactorias. Muchos son los preparados de hierro para administración oral eficaces y baratos, y si no surgen complicaciones - v.g.: infección, carencia concomitante de folato -, sólo hay tres razones por las que su administración pueda ser ineficaz en

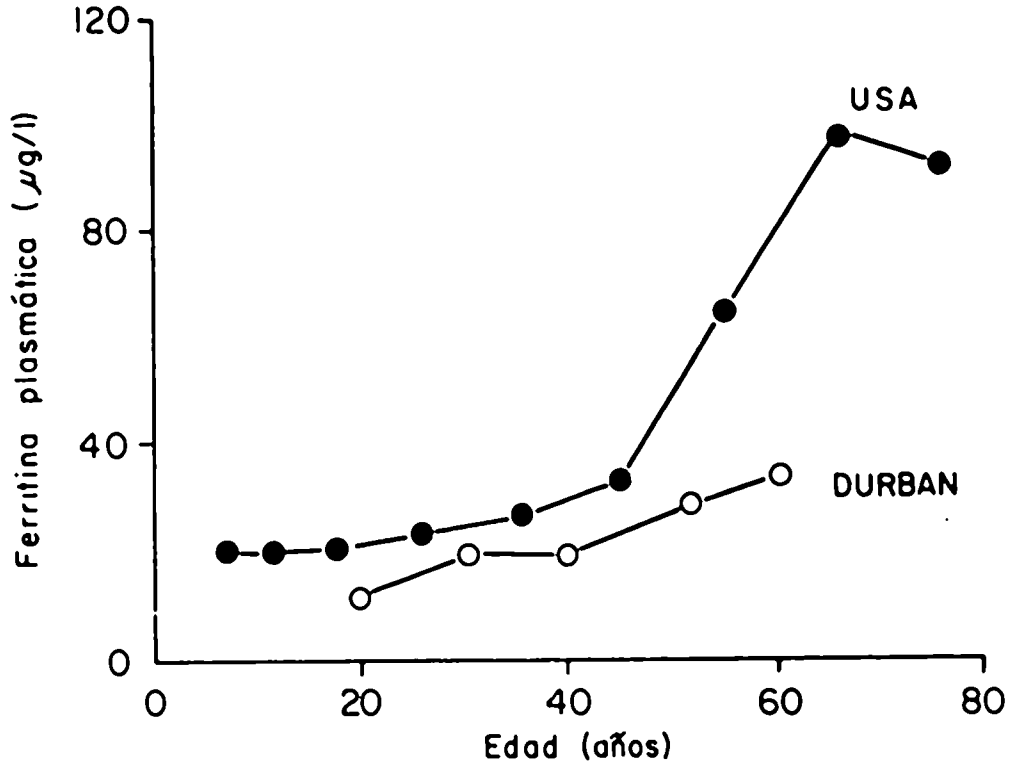

FIGURA 33

Concentraciones plasmáticas medias de ferritina en dos grupos de mujeres, uno del noroeste estadounidense y el otro de Chatsworth, Durban. (Datos de Cook y cols.[72], así como de MacPhail y cols.[211].)

combatir la deficiencia. El más probable es que la paciente no esté tomando el medicamento, lo que debería averiguarse inmediatamente interrogándola de manera apropiada y controlando en cada consulta el número de comprimidos no usados. (Si persistiese aún la duda, puede examinarse la presencia de hierro no absorbido en las heces mediante la reacción con azul de Prusia[36].) La segunda posibilidad es que alguna hemorragia aun prosiga a un nivel superior al que pueda compensar la médula eritroidea. Una hemorragia tal es, sin embargo, fácilmente detectable. La tercera y menos probable posibilidad

es que no se está absorviendo el hierro. No habiendo duda sobre la biodisponibilidad del preparado de hierro en cuestión, esta malabsorción se debe casi siempre a esteatorrea idiopática o esprue tropical.

El hierro también puede inyectarse. Este modo de administración elimina el problema de escasa observancia por parte de la paciente y el - más raro - de malabsorción; por otra parte, no es más eficaz contra la anemia que el tratamiento oral, pero sí más caro y presenta mas riesgos. Al acercarse a concentraciones hemoglobínicas normales, decrece la tasa de absorción, pero si se desea reponer las reservas corporales de hierro además de corregir la anemia, ha de proseguirse el tratamiento oral durante varios meses más. La administración parenteral de hierro hace posible reponer sin demora los depósitos de este elemento; ahora bien, esta terapia es cara y da lugar a veces a efectos secundarios potencialmente serios. Otra desventaja menos seria de los preparados de hierro parenterales es que obstaculizan las determinaciones de laboratorio de la concentración plasmática de hierro durante varios días, así como la evaluación de los depósitos reticuloendoteliales de este elemento durante muchos meses. Por estas diversas razones el tratamiento debería efectuarse con preparados orales en la mayoría de las pacientes, recurriendo a la vía parenteral solo cuando haya malabsorción, o en los casos menos frecuentes cuando no se tolere la administración oral o no pueda confiarse absolutamente en la paciente. La posibilidad de irritación gastrointestinal puede hacer desaconsejable el tratamiento oral en las pacientes con ileítis regional, colitis ulcerativa y úlcera péptica, aunque de hecho, la mayoría de tales pacientes lo toleran sorprendentemente bien.

En contadas ocasiones, puede tratarse inicialmente la anemia por deficiencia de hierro mediante transfusiones sanguíneas. Estas están indicadas cuando la gravedad de la anemia pone en peligro la vida de la paciente, cuestión que queda al arbitrio del médico. En cualquier caso, nunca deberían realizarse sin buena razón pues no están libres de riesgos.

Respuesta de la médula ósea a la deficiencia de hierro

La capacidad de la médula eritroidea para incrementar la tasa de síntesis de hemoglobina cuando ésta disminuye en la sangre depende de la cantidad de hierro disponible a los precursores eritrocitarios, la cual es función de la concentración plasmática de hierro: si puede mantenerse a lo largo de las 24 horas por encima de 70 µg/dl, la eritropoyesis puede hasta cuadruplicarse, pero si la cantidad absorbida no es suficiente sólo se duplicará o triplicará[158]. La absorción diaria de 40-50 mg de hierro hace posible una tasa de producción eritrocitaria unas tres veces superior a la normal, y si no existe ninguna hemorragia, la concentración hemoglobínica se elevará a razón de un promedio de 0,2 g.dl/día[37], si bien las cifras pueden ser algo inferiores cuando la anemia es muy leve.

Tasa de absorción de hierro durante el tratamiento

La tasa de absorción de hierro depende de la severidad de la anemia. A los diez días de iniciado el tratamiento de un grupo de sujetos con anemia por deficiencia de hierro, la absorción era alrededor del 20% de los 100 mg de hierro ferroso administrados tres veces al día en forma de sulfato ferroso[229]. En ese momento, la concentración hemoglobínica media era de 9,5 g/dl. Transcurridos 30 días, cuando la concentración hemoglobínica se había elevado a más de 12 g/dl, la tasa de absorción había descendido al 11% (fig. 34). La cantidad de hierro absorbida depende también, obviamente, de la ingerida. Con tres tomas diarias de 74 mg de hierro se absorbe aproximadamente un 60% más que con la mitad de dicha dosis[132]. Otra importante variable es el momento de ingestión del preparado de hierro: en ayunas o después de las comidas. En un estudio se constató que la absorción de una dosis de 30 mg tomada en ayunas era un 40% más elevada que tomada después de las comidas[42]. El grado en que los alimentos inhiben la absorción depende de la composición de las comidas[137]. En un estudio la absorción se redujo a sólo un tercio o incluso menos con un desayuno estándar[105]; en otro, a menos de un quinto con

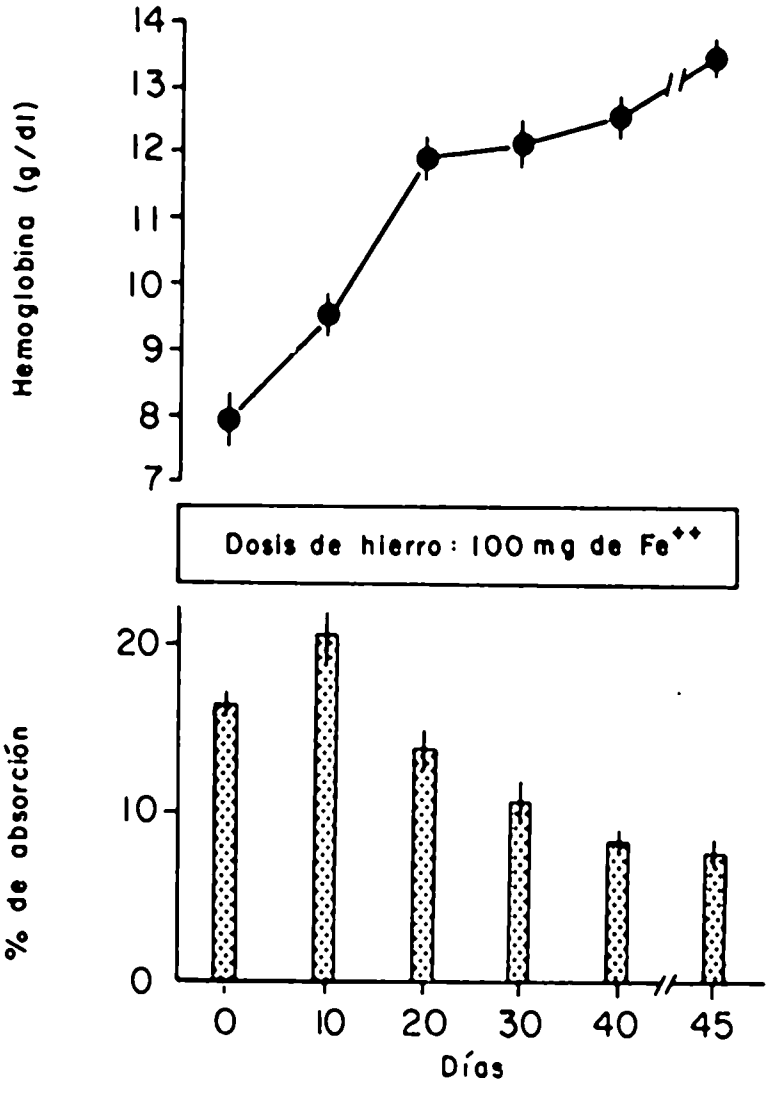

FIGURA 34

Absorción de hierro (media ± EE) durante el tratamiento continuado de pacientes con anemia por carencia de hierro. Se administró el hierro en forma de sulfato ferroso con las comidas; la dosis fue de 100 mg tres veces al día. (Según Norrby y Sölvell[229].)

una comida a base de vegetales[92]. Sin embargo, al comparar directamente la absorción de un comprimido de hierro de 100 mg administrado con diferentes comidas, la absorción de hierro terapéutico fué mayor con un menú a base de arroz que con otro

que contenía carne[137]. Dada la significativa inhibición operada por los alimentos sobre la absorción de hierro terapéutico, es preferible en general, tomar el hierro en ayunas, aunque es posible que haya que reducir la dosis a causa de efectos secundarios gastrointestinales. Si bien es cierto que los alimentos y los antiácidos permiten ingerir dosis mayores, la absorción decrece correlativamente y es mucho menos previsible.

El tipo de preparado para administración oral influye también en la biodisponibilidad del hierro y por consiguiente, en la cantidad absorbida de una dosis dada. Está demostrado que la absorción de una dosis de 30 mg de hierro es unas tres veces mayor en la forma de sal ferrosa que en estado férrico[44] (con dosis más elevadas la diferencia es aún más pronunciada). El tipo de anión unido al catión ferroso no parece importar mucho; el sulfato, el lactato, el fumarato, el glicin-sulfato, el glutamato y el gluconato se absorben en grado aproximadamente igual, aún cuando existe evidencia de que el succinato puede absorberse un 30% mejor (fig. 35)[44,46,84,142,144] y que se obtiene un efecto reforzador similar añadiendo ácido succínico a una sal ferrosa[46]. Agregando ácido ascórbico en cantidad suficiente (200 mg o más) se incrementa la absorción en un 30% como mínimo, probablemente porque mantiene el estado reducido del hierro y porque forma complejos solubles con él[44]. Sin embargo, la mayor biodisponibilidad se acompaña también de un incremento significativo de los efectos secundarios[143,145], y si se tiene en cuenta que el ácido ascórbico es más caro que el sulfato ferroso y que su inclusión en el preparado no ofrece mayores ventajas que las que se logran con el aumento en la dosis de sulfato ferroso, su valor es cuestionable. Con dosis muy elevadas de manitol, sorbitol y D-xilosa se ha conseguido también incrementar en algo la absorción pero éstos producen efectos secundarios inaceptabales. Se han ensayado asimismo otros carbohidratos, agentes con actividad de superficie, sales inorgánicas, aminoácidos y vitaminas, pero sin resultado muy positivo[43,45].

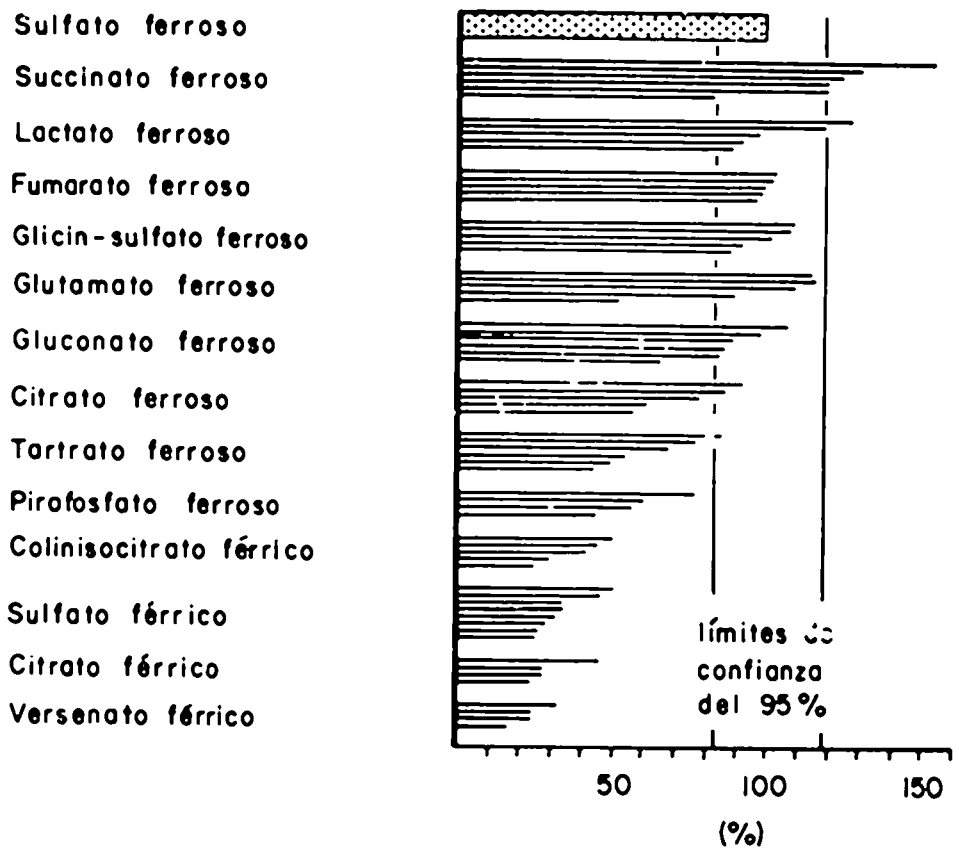

FIGURA 35

Comparación de las tasas de absorción con sales de hierro diferentes. En estos estudios se alternó durante 10 días una dosis diaria de 30 mg de hierro en forma de sulfato ferroso con otra sal de hierro en dosis similar marcada con un segundo isótopo. (Según Brise y Hallberg[44].)

Elección de un compuesto de hierro para administración oral

A pesar de la plétora de preparados comercializados que pueden confundir al médico, la elección es bastante simple. Con concentraciones hemoglobínicas de 10 g/dl o inferiores pueden absorberse fácilmente los 40-60 mg diarios de hierro

requeridos para que se triplique la producción eritrocitaria si se toman 36-74 mg de hierro en forma de sal ferrosa tres veces al día. La absorción se incrementará significativamente con una cuarta toma por la noche.

El principal obstáculo del tratamiento oral son los efectos secundarios gastrointestinales. Cierto número de pacientes se queja de náuseas, molestias y distención epigástricas, acidez, diarrea o constipación. No cabe duda de que el hierro puede dar lugar a náuseas y dolor epigástrico en función de la dosis, pero también es cierto que es convincente la evidencia del origen psicológico de los síntomas en algunas personas. Así, en catorce de dieciséis pacientes desaparecieron los síntomas que sentían mientras tomaban comprimidos verdes de sulfato ferroso al cambiar éstos por comprimidos blancos de sulfato ferroso[124]. En otro estudio, comprimidos de lactosa etiquetados "píldoras de hierro" produjeron síntomas en el mismo porcentaje de sujetos que comprimidos auténticos de hierro etiquetados "comprimidos de hierro", en tanto que comprimidos auténticos de lactosa etiquetados "comprimidos de control" no causaron síntomas[181]. Que el hierro no es inocuo está igualmente claro. Por ejemplo, en un estudio en Suecia tipo "a ciegas" en el que se compararon preparados de diversas sales ferrosas que contenían 200 mg de hierro, con comprimidos inertes, se dieron efectos secundarios en el doble de pacientes que tomaban la sal de hierro[143], y cuando se elevó la dosis de este elemento, el porcentaje de sujetos con efectos secundarios se incrementó proporcionalmente (fig. 36). Teniendo en cuenta las serias repercusiones negativas en la observancia causadas por los efectos secundarios asociados a la dosis, parece razonable modificar la táctica terapéutica en las personas que sólo presenten anemia leve. En tales casos puede obtenerse una respuesta hematológica lenta pero satisfactoria con un único comprimido diario de 36-74 mg de hierro.

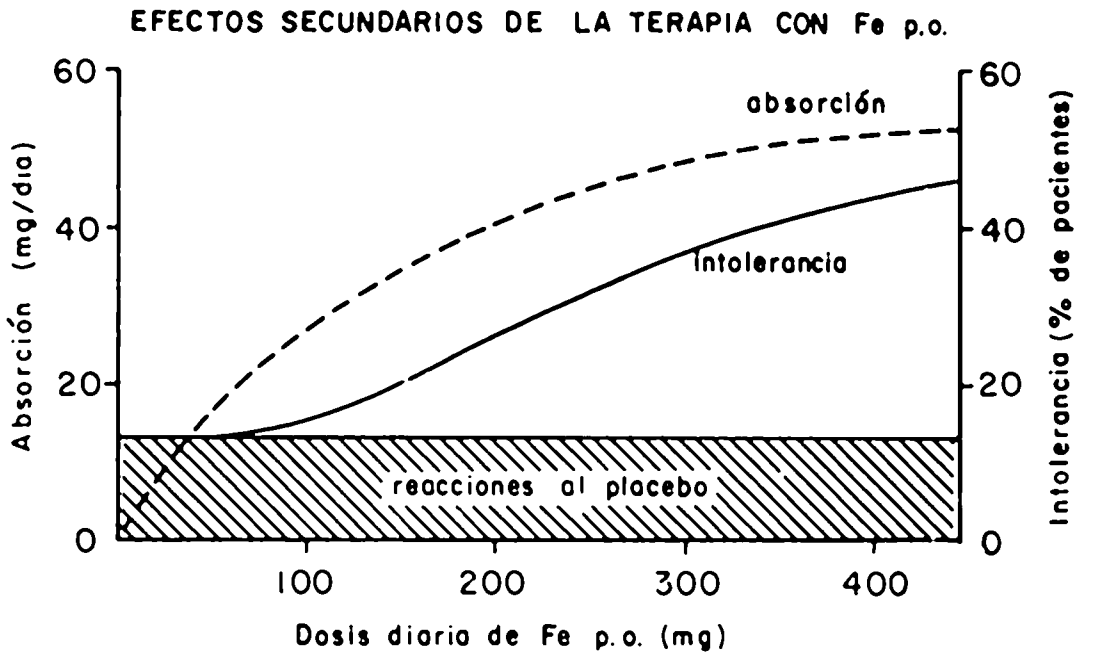

FIGURA 36

Incremento de la frecuencia de efectos secundarios (línea continua) con la absorción creciente de hierro terapéutico (línea discontinua). (Datos de Sölvell, 1979.)

Dado que la irritación gástrica - causa de las náuseas y el dolor epigástrico - está en función de la dosis y que la absorción de hierro se localiza predominantemente en el duodeno proximal, los fabricantes de productos farmacéuticos han tenido que aguzar el ingenio para idear un preparado de hierro que haga posible una absorción máxima sin irritación gástrica. Varios son los preparados de liberación lenta comercializados a lo largo de los años, pero los ensayos efectuados con algunos revelaron por lo general, que su absorción no era tan elevada como la de preparados de rápida disolución[11,23,40,54,85]. Cierto es, sin embargo, que hay excepciones ya que también se han descrito respuestas clínicas satisfactorias con algunos de ellos[51,108]. De hecho, existe evidencia de que la absorción de dos de los preparados de liberación lenta actualmente

adquiribles es idéntica a la del sulfato ferroso en ayunas y algo mejor si se administran cuando se toman con alimentos[67,137,255]. Más aún, se ha informado que la incidencia de efectos colaterales con uno de ellos es menor[255]. En el pasado tales preparados eran muchos más caros que los compuestos de hierro tradicionales; en la actualidad sin embargo, hay casos en que la diferencia de precio es bastante pequeña[37,134]. Sobre estas bases, es perfectamente posible que en determinadas ocasiones ofrezcan ventajas especiales. Un ejemplo - mencionado ya en un capítulo anterior - lo constituyen las embarazadas anémicas que no consultan al doctor hasta comenzada la segunda mitad de la gravidez y que para corregir la anemia necesitan dosis elevadas de hierro durante un tiempo relativamente corto[135]. Por lo general sin embargo, no es necesario apresurarse demasiado para curar la deficiencia de hierro, de modo que si la dosis normal de comprimidos corrientes de hierro ferroso originan síntomas, puede reducirse la dosis.

Apesar de que los preparados que contienen hierro y folato son útiles profilácticamente durante el embarazo, para el tratamiento de la anemia sólo deberían usarse combinaciones cuando el origen sea la carencia de más de un nutriente. Tal es, de hecho, la situación en el embarazo, ya que el aporte de hierro y folato es a menudo subóptimo. Aunque muchos preparados de hierro contienen otros "hematínicos", la administración de tales combinaciones priva al médico de la confirmación de su diagnóstico, la que podría obtener con un estudio terapéutico específico. Una respuesta positiva al tratamiento puede definirse como un incremento diario de la concentración hemoglobínica superior a 0,1 g/dl a partir del cuarto día del tratamiento.

Terapia con hierro por vía parenteral

Cuando la vía oral pruebe ser inapropiada para una determinada paciente, la parenteral puede ser igualmente eficaz. En un estudio sobre un grupo grande de mujeres

puerperales con carencia de hierro, el tratamiento por las vías oral, intravenosa e intramuscular produjo un incremento medio diario del nivel de hemoglobina de 0,14, 0,15 y 0,13 g/dl, respectivamente[78]. Otros estudios han arrojado resultados similares[207,243,278].

De los diversos preparados parenterales de hierro comercializados a lo largo del tiempo, el de hierro-dextrano es el de mayor aceptación. Se trata de un complejo de hidróxido férrico con dextranos de peso molecular entre 5.000 y 7.000 dalton. Se presenta como solución coloidal con 50 mg de hierro por ml, y puede inyectarse por vía intramuscular o intravenosa. Tras la inyección intramuscular, el 50-90% del hierro se moviliza del punto de inyección en el plazo de 4-5 días; pero a continuación, sólo se moviliza muy poco más durante un período de hasta 100 días[122,310]. La permanencia en el músculo de este hierro restante ha dado lugar a preocupación en relación con los informes sobre sarcomas en ratas a las que se les habían inyectado dosis masivas por vía intramusuclar[56,129,248]. En asociación con su uso en seres humanos se ha informado de por lo menos ocho casos de sarcoma; recientemente sin embargo, se ha puesto en duda la importancia de tales hallazgos y, en ciertos casos, la exactitud del diagnóstico[308]. Aunque el preparado en cuestión fue retirado del mercado durante cierto tiempo, está de nuevo a la venta, habiéndose administrado ya varios millones de dosis. En cualquier caso, parece preferible elegir siempre que sea posible la vía intravenosa - y no la intramuscular -, pues de este modo pasa todo el hierro inyectado al sistema reticuloendotelial. Otros inconvenientes de la vía intramuscular son el dolor en el punto de inyección y la posibilidad de formación de manchas cutáneas que duran hasta dos años. Otras reacciones adversas asociadas con la administración de hierro-dextrano son anafilaxis, cefalagias, malestar, fiebre, linfadenopatía regional o general, artralgias y urticarias[21,285]; además puede exacerbar la artritis reumatoidea[240]. Por otra parte, hay que destacar que el índice terapéutico es bueno. En un estudio sobre 2.400 sujetos con deficiencia de hierro, la inyección i.v. de hierro-dextrano produjo efectos secundarios en sólo el 1-2%[298].

La administración intravenosa obliga a precaverse particularmente contra la posibilidad de reacción anafiláctica. En los EE.UU. lo común es administrar una pequeña dosis inicial de prueba y esperar cinco minutos. Al alcance de la mano han de tenerse epinefrina, glucocorticosteroides inyectables y aminofilina, además de un equipo de resucitación. En caso de no producirse reacción, pueden administrarse 500 mg a lo largo de 5-10 minutos. Esta dosis puede repetirse a intervalos de algunos días. Como alternativa, puede diluirse la cantidad total en solución salina normal hasta una concentración no superior al 5% y administrarla a lo largo de varias horas[35]. Cuando se elija este procedimiento, la administración deberá ser muy lenta durante los primeros minutos, pues existe riesgo de respuesta anafiláctica. La cantidad de hierro que debe inyectarse puede calcularse aplicando la fórmula siguiente:

Cantidad total de hierro requerida (mg) =

$$\frac{\text{déficit hemoglobínico (g/dl)}}{100} \times \text{volumen sanguíneo estimado} \times 3{,}4$$

Este aporte de hierro será suficiente para normalizar la concentración hemoglobínica. Si se desea reponer las reservas corporales de hierro, son necesarios 500-1.000 mg más. La vida media plasmática del hierro-dextrano asciende a 3-4 días[314], pero es muy limitado el efecto sobre la capacidad insaturada de fijación del hierro, dado que prácticamente todo el hierro permanece ligado al dextrano[176]. Después de haber pasado a las células del sistema reticuloendotelial, parte del hierro queda disponible para ser ligado a la transferrina plasmática y transportado hacia la médula ósea. En el primer mes tras la administración sólo alrededor del 50% es utilizado para la síntesis hemoglobínica[309,310,314], y en las semanas subsiguientes se reduce gradualmente el ritmo de la hematopoyesis[155]. Transcurridos tres a cinco meses, el 30% del hierro inyectado no ha sido aún utilizado[233], pero

eventualmente se moviliza virtualmente todo el hierro[180]. No se sabe con certeza el por qué de esta limitada biodisponibilidad del hierro-dextrano. Se le puede ver en las células reticuloendoteliales por coloración con ferrocianuro potásico; la coexistencia de anemia por deficiencia de hierro y depósitos de hierro aparentemente normales puede crear problemas de diagnóstico, a menos que se considere la posibilidad de utilización y liberación retardadas.

VIII.

RESUMEN

1. La deficiencia de hierro es considerada la más frecuente deficiencia nutricional. Afecta más a las mujeres que a los varones, porque sus requerimentos de hierro son mayores y su ingestión de este elemento es inferior como consecuencia del menor consumo de alimentos.

2. El hierro adicional requerido por las mujeres, es utilizado para reponer las pérdidas que ocasiona la menstruación y para el embarazo. En Suecia y Gran Bretaña, la mediana de la pérdida menstrual de sangre agrega 0,4-0,5 mg de hierro a los 0,7-0,8 mg diarios perdidos por otras vías. En un 10% de las mujeres normales, la menstruación equivale a una pérdida diaria superior a 1 mg. La gestación reduce las necesidades de hierro durante el primer trimestre, porque cesa la menstruación, pero durante el segundo y el tercero se necesitan diariamente 5-6 mg para proveer al feto y para la expansión de la masa eritrocitaria materna. Durante el parto y con los loquios durante el puerperio, se pierde una cantidad variable de sangre, pero ésta queda compensada en parte mediante la recuperación del hierro extra en la hemoglobina materna al recobrar la masa eritrocitaria sus dimensiones previas al embarazo. El costo neto del embarazo en hierro es de unos 500 mg.

3. El hierro hémico alimentario se absorbe bien, sea cual fuere la composición de la dieta. La biodisponibilidad del hierro no hémico suele ser menor; además, está expuesto a la acción de diversos promotores e inhibidores de la absorción. Importantes promotores son la carne, el pescado y el ácido ascórbico; importantes inhibidores, los taninos y el salvado. Durante la digestión la mayor parte del hierro no hémico pasa a un "pool" común, de modo que su biodisponibilidad la determinan los varios ligandos presentes en la comida. La absorción del hierro contenido en productos como el trigo, el arroz y el maíz es escasa, pero su biodiosponibilidad se incrementa notablemente si se ingieren con cantidades adecuadas de carne,

pescado o ácido ascórbico. Sin embargo, éstos son relativamente caros, lo que se traduce en dietas con muy poco hierro absorbible para muchas mujeres, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

4. Si la nutrición es adecuada, se deposita una reserva de hierro en los tejidos en forma de ferritina y hemosiderina. Esta reserva sirve para compensar cualquier déficit, v.g.: en el embarazo, cuando - como suele ocurrir - la dieta no proporciona hierro suficiente para la expansión de la masa hemoglobínica y además abastecer al feto. El nivel de las reservas corporales de hierro constituye un índice del estado nutricional respecto al hierro. La mejor manera de determinarlas es medir la concentración de ferritina plasmática. La depleción o agotamiento de los depósitos indica un estado de deficiencia de hierro. Cuando la deficiencia de hierro alcanza un grado en el que compromete el suministro a la médula ósea, la concentración plasmática de transferrina se eleva y la de hierro disminuye, decreciendo, por consiguiente, el porcentaje de saturación de transferrina. Además, la concentración de protoporfirina libre eritrocitaria se eleva, y, finalmente, la concentración hemoglobínica decrece. En personas normales, los niveles de concentración hemoglobínica varían de modo considerable, lo que dificulta la detección de anemias leves, a no ser que, además de determinar la concentración hemoglobínica, se realicen las pruebas para determinar si el aporte de hierro para la eritropoyesis es adecuado.

5. La anemia severa durante el embarazo incrementa la mortalidad materna. La deficiencia de hierro restringe la capacidad de trabajo; esto se debe, por un lado, a una deficiencia enzimática del músculo estriado que se traduce en disfunción, y por otro, a un aporte insuficiente de oxígeno causado por la deficiencia hemoglobínica. También se han documentado lesiones bioquímicas en otros tejidos, pero su importancia clínica no está bien establecida.

6. La deficiencia de hierro puede prevenirse suministrando hierro suplementario a los miembros vulnerables de la población, o bien fortificando la dieta de manera que mejore la nutrición de hierro de toda la población. Las clínicas prenatales son un lugar excelente para llevar a cabo la suplementación. La dosis requerida depende primero, del momento de la administración - a) con las comidas (absorción menor) o b) en ayunas (observancia irregular) -; segundo, del estado nutricional de hierro de la persona y tercero, de la etapa gestacional. La fortificación de la dieta garantiza que el hierro llegue a todos los individuos vulnerables, pero incrementa de modo innecesario la ingestión de hierro por parte de quienes ya presentan repleción de este elemento, sobre todo en aquellas personas predispuestas genéticamente a sobrecarga de hierro. Si se adopta esta vía, es fundamental evaluar la nutrición de hierro en los diversos sectores de la población a fin de garantizar la inocuidad para tales sujetos y evaluar el progreso obtenido contra la deficiencia. Para que un programa de fortificación tenga éxito, ha de hallarse un vehículo adecuado. Este deberá ser un componente de la dieta consumido por toda la población, distribuído por pocos centros y que no se altere en su conservación, sabor y aspecto al ser fortificado. El hierro agregado tiene que ser, por supuesto, de bajo precio y de absorción fácil. Considerando que el hierro agregado probablemente va a pasar al "pool" común del hierro alimentario no hémico durante la digestión, quedando así expuesto a los mismos ligandos inhibitorios, la fortificación con un promotor de la absorción de hierro - como el ácido ascórbico - puede ser recomendable en ciertas circunstancias.

IX.

BIBLIOGRAFIA

1. B. S. Anand, S. T. Callender & G. T. Warner: Absorption of Inorganic and Haemoglobin Iron in Coeliac Disease. Brit. J. Haemat. 37:409, 1977

2. H. T. Andersen & H. Barkve: Iron Deficiency and Muscular Work Performance. An Evaluation of the Cardio-Respiratory Function of Iron-deficient Subjects with and without Anaemia. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 25(Suppl 114):3,1970

3. R. A. Anderson, C. Vojnovich & G. N. Bookwalter: Iron Enrichment of Dry-milled Corn Products. Cereal Chem. 53:937, 1976

4. S. V. Apte. & L.Iyengar: Absorption of Dietary Iron in Pregnancy. Amer J. Clin. Nutr. 23:73, 1970

5. J. Badenoch & S. T. Callender: Iron Metabolism in Steatorrhea. The Use of Radioactive Iron in Studies of Absorption and Utilization. Blood 9:123, 1954

6. J. Badenoch & S. T. Callender: Effect of Corticosteroids and Gluten-free Diet on Absorption of Iron in Idiopathic Steatorrhea and Coeliac Disease. Lancet i:192, 1960

7. R. B. Baggs & S. A. Miller: Defect in Resistance to Salmonella Typhimurium in Iron Deficient Rats. J. Infect. Dis. 130:409, 1974

8. D. F. Bainton & C. A. Finch: The Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. Amer. J. Med 37:62. 1964

9. I. M. Baird, E. K. Blackburn & G. M. Wilson: The Pathogenesis of Anaemia after Partial Gastrectomy. I. Development of Anaemia in Relation to Time after Operation, Blood Loss, and Diet. Quart. J. Med. 28:21, 1959

10. I. McL. Baird, D. J. B. St. John & S. S. Nasser: Role of Occult Blood Loss in Anaemia after Partial Gastrectomy. Gut 11:55, 1970

11. I. McL. Baird, R. L. Walters & R. D. Sutton: Absorption of Slow-release Iron and Effects of Ascorbic Acid in Normal Subjects and after Partial Gastrectomy. Brit. Med. J 4:505, 1974

12. S. J. Baker, M. Ignatius, V. I. Mathan, S. K. Vaish & C. C. Chacko: In: Intestinal Biopsy. T. E. W. Wolstenholme, & M. P. Cameron, Editors, p. 84, Churchill, London, 1962

13. S. J. Baker & E. M. DeMaeyer: Nutritional Anemia: Its Understanding and Control with Special Reference to the Work of the World Health Organization. Amer. J. Clin. Nutr. 32:368, 1979

14. S. P. Balcerzak, W. W. Peternel & E. W. Heinle: Iron Absorption in Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 53:257, 1967

15. R. M. Bannerman, B. R. Beveridge & L. J. Witts: Anaemia Associated with Unexplained Occult Blood Loss. Brit. Med. J. i:1417, 1964

16. W. J. R . Barly, J. M. Coles & W. P. Cregor: Factitious Anaemia Ann. Int. Med. 58:533. 1963

17. S. S. Basta, M. S. Soekirman, D. Karyadi & N. S. Scrimshaw: Iron Deficiency Anemia and the Productivity of Adult Males in Indonesia. Amer. J. Clin. Nutr. 32:916, 1979

18. W. L. Beeken: Effect of Salicylates on Gastrointestinal Protein Loss in Normal Subjects. Gastroenterology 53:894, 1968

19. G. H. Beaton: The Epidemiology of Iron Deficiency. In: Iron in Biochemistry and Medicine. A. Jacobs and M. Worwood, Editors, p. 477, Academic Press, New York, 1974

20. G. H. Beaton, M. Thein, H. Milne & M. J. Veen: Iron Requirements of Menstruating Women. Amer. J. Clin. Nutr. 23:275, 1970

21. D. Ben-Ishay: Toxic Reactions to Intramuscular Administration of Iron Dextran. Lancet. i:476, 1961

22. J. Bernard, Y. Najean, N. Alby & J. D. Rain: Les Anémies Hypochromes dues à des Hémorragies Volontairement Provoquées. Presse Med. 75:2087, 1967

23. E. Beutler & G. Meerkreebs: Correspondence. New Engl. J. Med. 274:1152, 1966

24. B. R. Beveridge, R. M. Bannerman, J. M. Evanson & L. J. Witts: Hypochromic Anaemia. A Retrospective Study and Follow-up of 378 In-patients. Quart. J. Med. (New Series) 34:145, 1965

25. W. R. Bezwoda, T. H. Bothwell, D. P. Derman, A. P. MacPhail, J. D. Torrance & R. W. Charlton: Effect of Diet on the Rate of Iron Accumulation in Idiophatic Haemochromatosis. South Afr. Med. J. In press.

26. W. R. Bezwoda, T. H. Bothwell, J. D. Torrance, A. P. MacPhail, R. W. Charlton, G. Kay & J. Levin: The Relationship between Marrow Iron Stores, Plasma Ferritin Concentrations and Iron Absorption. Scand. J. Haemat. 22:113, 1979

27. W. Bezwoda, R. Charlton, T. Bothwell, J. Torrance & F. Mayet: Gastric Hydrochloric Acid and Iron Absorption. J. Lab & Clin. Med. 92:108, 1978

28. E. Björn-Rasmussen: Iron Absorption from Wheat Bread. Influence of Various Amounts of Bran. Nutr. Metabol. 16:101, 1974

29. E. Björn-Rasmussen & L. Hallberg: Iron Absorption From Maize Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption from Maize Supplemented with Ferrous Sulphate. Nutr. Metabol. 16:94, 1974

30. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg, B. Isaksson & B. Arvidsson: Food Iron Absorption in Man. Applications of the Two-pool Extrinsic Tag Method to Measure Heme and Non-heme Iron Absoprtion from the Whole Diet. J. Clin. Invest. 53:247, 1974

31. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg & L. Rossander: Absorption of 'Fortification' Iron. Brit. J. Nutr. 37:375, 1977

32. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg & R. B. Walker: Food Iron Absorption in Man. I. Isotopic Exchange between Food Iron and Inorganic Iron Salts Added to Food: Studies on Maize, Wheat and Eggs. Amer. J. Clin. Nutr. 25:317, 1972

33. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg & R. B. Walker: Food Iron Absorption in Man. II. Isotopic Exchange of Iron between Labelled Foods and between a Food and an Iron Salt. Amer. J. Clin. Nutr. 26:1311, 1973

34. G. Blix: A Study on the Relation between Total Calories and Single Nutrients in Swedish Foods. Acta Sociomedica Uppsaliensis 70:117, 1965

35. J. Bonnar: Anaemia in Obstetrics: An Evaluation of Treatment by Iron Dextran Infusion. Brit. Med. J. 2:1030, 1965

36. J. Bonnar & A. Goldberg: The Assessment of Iron Deficiency in Pregnancy. Scottish Med. J. 14:209, 1969

37. T. H. Bothwell, R. W. Charlton, J. D. Cook & C. A. Finch: Iron Metabolism in Man, pp. 1-576, Blackwell, Oxford, 1979

38. T. H. Bothwell, D. Derman, W. R. Bezwoda, J. D. Torrance & R. W. Charlton: Can Iron Fortification of Flour Cause Damage to Genetic Susceptibles (Idiopathic Haemochromatosis and β-Thalassemia Major)? Human Genet. Suppl. 1:131, 1978

39. T. H. Bothwell, A. P. MacPhail & M. Gillooly: Unpublished Data.

40. T. H. Bothwell, G. Pirzio-Biroli & C. A. Finch: Iron Absorption. I. Factors Influencing Absorption. J. Lab. & Clin. Med. 51:24, 1958

41. T. H. Bothwell, W. F. Pribilla, W. Mebust & C. A. Finch: Iron Metabolism in the Pregnant Rabbit; Iron Transport across the Placenta. Amer. J. Physiol. 193:615, 1958

42. H. Brise: Influence of Meals on Iron Absorption in Oral Iron Therapy. Acta Med. Scand. 171 (Suppl. 376):39, 1962

43. H. Brise: Effect of Surface-Active Agents on Iron Absorption. Acta Med. Scand. 171 (Suppl. 376):47, 1962

44. H. Brise & L. Hallberg: Absorbability of Different Iron Compounds. Acta Med. Scand. 171 (Suppl. 376):23, 1962

45. H. Brise & L. Hallberg: Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption. Acta Med. Scand 171 (Suppl. 376):51,1962

46. H. Brise & L. Hallberg: Effect of Succinic Acid on Iron Absorption. Acta Med. Scand. 171 (Suppl. 376):59, 1962

47. W. D. Brown & P. G. Dyment: Pagophagia and Iron Deficiency Anemia in Adolescent Girls. Pediatrics 49:766, 1972

48. B. Brozovich, W. R. Cattell, M. F. Cottrall, M. M. Gwyther, J. M. McMillan, J. S. Malpas, A. Salsbury & N. G. Trott: Iron Metabolism in Patients Undergoing Regular Dialysis Therapy. Brit. Med. J. 1:695, 1971

49. C. M. Bruhn & R. M. Pangborn: Reported Incidence of Pica among Migrant Families. J. Amer. Dietet. Assoc. 58:417, 1971

50. D. Burman: Haemoglobin Levels in Normal Infants Aged 3 to 24 Months, and the Effect of Iron. Arch. Dis. Child 47:261, 1972

51. S. T. Callender: Quick and Slow-Release Iron: A Double-Blind Trial with a Single Daily Dose Regimen. Brit. Med. J. 4:531, 1969

52. S. T. Callender: Fortification of Food with Iron--Is it Necessary or Effective? In: Nutritional Problems in a Changing World. D. Hollingsworth and M. Rusell, Editors, pp. 205-210, John Wiley and Sons, New York, 1973

53. S. T. Callender & G. T. Warner: Iron Absorption from Bread. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1170, 1968

54. S. T. Callender & G. T. Warner: Absorption of "Slow Fe" Measured with a Total Body Counter. Curr. Ther. Res. 13:391, 1971

55. D. H. Calloway & J. J. McMullen: Fecal Excretion of Iron and Tin by Men Fed Stored Canned Foods. Amer. J. Clin. Nutr. 18:1, 1966

56. R. L. Carter, B. C. V. Mitchley & F. J. C. Row: Induction of Tumours in Mice and Rats with Ferric Sodium Gluconate and Iron Dextran Glycerol Glycoside. Brit. J. Cancer 22:521, 1968

57. G. E. Cartwright: The Anemia of Chronic Disorders. Semin. Hematol. 3:351, 1966

58. G. E. Cartwright, C. Q. Edwards, K. Kravitz, M. Skolnick, D. B. Amos, A. Johnson & L. Buskjaer: Hereditary Hemochromatosis: Phenotypic Expression of the Disease. New Engl. J. Med. 301:175, 1979

59. R. K. Chandra: Reduced Bactericidal Capacity of Polymorphs in Iron Deficiency. Arch. Dis. Child 48:864, 1973

60. R. W. Charlton, D. Derman, B. Skikne, S. R. Lynch, M. H. Sayers, J. D. Torrance & T. H. Bothwell: Iron Stores, Serum Ferritin and Iron Absorption. In: Proteins of Iron Metabolism. E. B. Brown, P. Aisen, J. Fielding, & R. R. Crichton, Editors, pp. 387-392, Grune and Stratton Inc., New York, 1977

61. R. W. Charlton, D. Derman, B. Skikne, J. D. Torrence, S. R. Lynch, M. H. Sayers, S. Zwi, H. I. Goldman, A. van As, G. Margo, J. T. Schneider & T. H. Bothwell: Anaemia, Iron Deficiency and Exercise: Extended Studies in Human Subjects. Clin. Sci. Mol. Med. 53:537, 1977

62. R. W. Charlton, D. M. Hawkins, W. O. Mavor & T. H. Bothwell: Hepatic Storage Iron Concentrations in Different Population Groups. Amer. J. Clin. Nutr. 23:358, 1970

63. S. K. Cole, W. Z. Billewicz & A. M. Thomson: Sources of Variation in Menstrual Blood Loss. J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonwealth 78:933, 1971

64. C. A. Coltman, Jr: Pagophagia and Iron Lack. J. Amer. Med. Assoc. 207:513, 1969

65. M. E. Conrad: Factors Affecting Iron Absorption. In: Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. G. Harwerth, & A. Vannotti, Editors, pp. 87-114, Academic Press, London & New York, 1970

66. M. E. Conrad, B. I. Benjamin, H. L. Williams & A. L. Foy: Human Absorption of Hemoglobin Iron. Gastroenterology 53:5, 1967

67. J. D. Cook: Unpublished data

68. J. D. Cook, J. Alvarado, A. Gutnisky, M. Jamra, J. Labardini, M. Layrisse, J. Linares, A. Loria, V. Maspes, A. Restrepo, C. Reynafarje, L. Sanchez-Medal, H. Velez & Viteri: Nutritional Deficiency and Anemia in Latin America: A Collaborative Study. Blood 38:591, 1971

69. J. D. Cook, G. M. Brown & L. S. Valberg: The Effect of Achylia Gastrica on Iron Absorption. J. Clin. Invest. 43:1185, 1964

70. J. D. Cook & C. A. Finch: Iron Nutrition. West. J. Med. 122:474, 1975

71. J. D. Cook & C. A. Finch: Assessing Iron Status of a Population. Amer. J. Clin. Nutr. 32:2115, 1979

72. J. D. Cook & C. A. Finch & N. Smith: Evaluation of the Iron Status of a Population. Blood 48:449, 1976

73. J. D. Cook, M. Layrisse, C. Martinez-Torres, R. Walker, E. Monsen & C. A. Finch: Food Iron Absorption Measured by an Extrinsic Tag. J. Clin. Invest. 51:805, 1972

74. J. D. Cook, D. A. Lipschitz, L. E. M. Miles & C. A. Finch: Serum Ferritin as a Measure of Iron Stores in Normal Subjects. Amer. J. Clin. Nutr. 27:681, 1974

75. J. D. Cook, V. Minnich, C. V. Moore, A. Rasmussen, W. B. Bradley & C. A. Finch: Absorption of Fortification Iron in Bread. Amer. J. Clin. Nutr. 26:861, 1973

76. J. D. Cook & E. R. Monsen: Food Iron Absorption in Human Subjects. III Comparison of the Effect of Animal Proteins on Non-Heme Iron Absorption. Amer. J. Clin. Nutr. 29:859, 1976

77. J. D. Cook & E. R. Monsen: Food Iron Absorption in Man. II The Effect of EDTA on Absorption of Dietary Non-Heme Iron. Amer. J. Clin. Nutr. 29:614, 1976

78. W. Cope, R. C. Gillhespy & R. W. Richardson: Treatment of Iron Deficiency Anaemia. Comparison of Methods. Brit. Med. J. 2:638, 1956

79. B. Cowan, V. K. Satija & A. Zacharia: The Small Intestine in Anaemia in Punjabis. J. Assoc. Phys. India 16:605, 1968

80. A. C. Cox, H. E. Hutchinson & C. A. J. Wardrop: Blood Changes Eight Years after Vagotomy with Gastrojejunostomy Compared with Those after Polya Partial Gastrectomy. Gut 9:411, 1968

81. D. N. Croft & P. H. Woods: Gastric Mucosa and Susceptibility to Occult Gastrointestinal Bleeding Caused by Aspirin. Brit. Med. J. 1:137, 1967

82. W. H. Crosby: Control of Iron Absorption by Intestinal Luminal Factors. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1189, 1968

83. W. H. Crosby: Pica. J. Amer. Med. Assoc. 235:1765, 1976

84. P. Crossland-Taylor: Discussion. In: Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. -G. Harwerth & A. Vannotti, Editors, pp. 562-566, Academic Press, London & New York, 1970

85. P. Crossland-Taylor, D. H. Keeling & B. W. Cromie: A Trial of Slow-Release Tablets of Ferrous Sulphate. Curr. Ther. Res. 7:244, 1965

86. J. H. Dagg, A. Goldberg & A. Lochhead: Value of Erythrocyte Protoporphyrin in the Diagnosis of Latent Iron Deficiency (Sideropenia). Brit. J. Haemet. 12:326, 1966

87. P. R. Dallman: Tissue Effects of Iron Deficiency. In: Iron in Biochemistry and Medicine. A. Jacobs & M. Worwood, Editors, pp. 437-475, Academic Press, New York, 1974

88. P. R. Dallman, E. Beutler & C. A. Finch: Effect of Iron Deficiency Exclusive of Anaemia. Brit. J. Haemat. 40:179, 1978

89. P. R. Dallman & J. R. Goodman: The Effects of Iron Deficiency on the Hepatocyte: A Biochemical and Ultrastructural Study. J. Cell. Bio. 48:79, 1971

90. P. R. Dallman, & H. C. Schwartz: Myoglobin and Cytochrome Response During Repair of Iron Deficiency in the Rat. J. Clin. Invest. 44:1631, 1965

91. P. R. Dallman, M. A. Siimes & E. C. Manies: Brain Iron: Persistent Deficiency Following Short Term Iron Deprivation in the Young Rat. Brit. J. Haemat. 31:209, 1975

92. P. R. Dallman, M. A. Siimes & A. Stekel: Iron Deficiency in Infancy and Childhood. Amer. J. Clin. Nutr. 33:86, 1980

93. C. T. M. Davies, A. C. Chukwemeka & J. P. M. van Haaren: Iron Deficiency Anaemia: Its Effect on Maximum Aerobic Power and Responses to Exercise in African Males Aged 17-40 Years. Clin. Sci. 44:555, 1973

94. N. K. W. DeLeeuw, L. Lowenstein & Y-S. Hsieh: Iron Deficiency and Hydremia in Normal Pregnancy. Medicine (Baltimore) 45:291, 1966

95. D. P. Derman, T. H. Bothwell, A. P. MacPhail, J. D. Torrance, W. R. Bezwoda, R. W. Charlton, & F. G. H. Mayet: Importance of Ascorbic Acid in the Absorption of Iron from Infant Foods. Scand. J. Haemat. 25:193, 1980

96. D. Derman, M. Sayers, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, & F. Mayet: Iron Absorption from a Cereal Diet Containing Cane Sugar Fortified with Ascorbic Acid. Brit. J. Nutr. 38:261, 1977

97. E. Dillman, D. G. Johnson, J. Martin, B. Mackler, & C. Finch: Catecholamine Elevation in Iron Deficiency. Amer. J. Phyisol. 297, 1979

98. E. Dillman, C. Gale, W. Green, D. G. Johnson, B. Mackler, & C. Finch: Hypothermia in Iron Deficiency due to Impaired T^4 to T^3 Conversion. Amer. J. Physiol. 239:377, 1980

99. P. B. Disler, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker, & F. Mayet: Studies on the Fortification of Cane Sugar with Iron and Ascorbic Acid. Brit. J. Nutr. 34:141, 1975

100. P. B. Disler, S. R. Lynch, R. W. Charlton, J. D. Torrance, & T. H. Bothwell: The Effect of Tea on Iron Absorption. Gut 16:193, 1975

101. P. B. Disler, S. R. Lynch, J. D. Torrance, M. H. Sayers, T. H. Bothwell & R. W. Charlton: The Mechanism of the Inhibition of Iron Absorption by Tea. S. Afr. J. Med. Sci. 40:109-116, 1975

102. Documenta Geigy Scientific Tables, 7th Edition. K. Diem & C. Lentner, Editors, J. R. Geigy S. A., pp. 1-809, Basle, Switzerland, 1970

103. V. R. Edgerton, S. L. Bryant, C. A. Gillespie & G. W. Gardner: Iron Deficiency Anaemia and Physical Performance and Activity of Rats. J. Nutr. 102:381, 1972

104. V. R. Edgerton, G. W. Gardner, Y. Ohira, D. A. Gunawardena, & B. Senewiratne: Iron Deficiency Anaemia and Its Effect on Worker Productivity and Activity Patterns. Brit. Med. J. 2:154, 1979

105. G. Ekenved: Absorption from Different Types of Iron Tablets - Correlation between Serum Iron Increase and Total Absorption of Iron. Scand J. Haemat. (Suppl. 28) 51, 1976

106. P. C. Elwood: Radio-Active Studies of the Absorption by Human Subjects of Various Iron Preparations from Bread. In: Iron in Flour. Ministry of Health Reports on Public Health and Medicines Subjects No. 117, Her Majesty's Stationery Office, pp. 1-50, London, 1968

107. P. D. Elwood, D. Newton, J. D. Eakins & D. A. Brown: Absorption of Iron from Bread. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1162, 1968

108. P. C. Elwood & G. A. Williams: A Comparative Trail of Slow-Release and Conventional Iron Preparations. Practitioner 204:812, 1970

109. J. M. England & P. M. Fraser: Differentiation of Iron Deficiency from Thalassaemia Trait by Routine Blood Count. Lancet 1:449, 1973

110. J. M. England & P. Fraser: Discrimination between Iron Deficiency and Heterozygous - Thalassaemia Syndromes in Differential Diagnosis of Microytosis. Lancet 1:145, 1979

111. J. M. England, S. M. Ward & M. C. Down: Microcytes, Anisocytosis and the Red Cell Indices in Iron Deficiency. Brit. J. Haemat. 34:589, 1976

112. V. F. Fairbanks, J. L. Fahey & E. Beutler In: Clinical Disorders of Iron Metabolism. Grune and Stratton, New York & London, 1971

113. Z. Farid, S. Bassily, A. R. Schubert, J. H. Nichols, & S. Guindi: Blood Loss in Chronic Schistosoma Mansoni Infections in Egyptian Farmers. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 61:621, 1967

114. Z. Farid, V. N. Patwardhan & W. J. Darby: Parasitism and Anemia. Amer. J. Clin. Nutr. 22:498, 1969

114a. V. Fenton, I. Cavill & J. Fisher: Iron Stores in Pregnancy. Brit. J. Haemat. 37:145-149, 1977

115. C. A. Finch, P. D. Gollnick, M. P. Hlastala, L. R. Miller, E. Dillman & B. Mackler: Lactic Acidosis as a Result of Iron Deficiency. J. Clin. Invest. 64:129, 1979

116. C. A. Finch & C. Lenfant: Oxygen Transport in Man. New Engl. J. Med. 286:407, 1972

117. C. A. Finch, L. R. Miller, A. R. Inamdar, R. Person, K. Seiler & B. Mackler: Iron Deficiency in the Rat. Physiological and Biochemical Studies of Muscle Dysfunction. J. Clin. Inves. 58:447, 1976

118. B. Flanagan, F. P. Muldowney & P. J. Cannon: The Relationships of Circulating Red Cell Mass, Basal Oxygen Consumption and Lean Body Mass during Normal Human Pregnancy. Clin. Sci. 30:439, 1966

119. Food and Nutrition Board. Proposed Fortification Policy for Cereal-Grain Products. National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1974

120. W. Forth & W. Rummel: Iron Absorption. Physiol. Rev. 53:724, 1973

121. L. Garby, L. Irnell & I. Werner. 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

121a. L. Garby, & S. Areekul: Iron Supplementation in Thai Fish-Sauce. Ann. Trop. Med. Parasitol. 68:467, 1974

122. L. Garby & S. Sjölin: Some Observations on the Distribution Kinetics of Radioactive Colloidal Iron (Imferon and Ferric Hydroxide). Acta Med. Scand. 157:310, 1957

123. G. W. Gardner, V. R. Edgerton, B. Senewiratne, R. J. Barnard & Y. Ohira: Physical Work Capacity and Metabolic Stress in Subjects with Iron Deficiency Anemia. Amer. J. Clin. Nutr. 30:910, 1977

124. R. H. Girdwood: Treatment of Anaemia. Brit. Med. J. 1:599, 1952

125. A. Goldberg, A. C. Lockhead, & J. H. Dagg: Histamine-fast Achlorhydria and Iron Absorption. Lancet 1:848, 1963

126. E. Göltner: Iron Requirement and Deficiency in Menstruating and Pregnant Women. In: Iron Metabolism and its Disorders. Proceedings of the 3rd Workshop Conference, Hoechst, Schloss Reisenburg, Exerpta Medica, p. 159, Amsterdam & Oxford, 1975

127. R. Green, R. W. Charlton, H. Seftel, T. Bothwell, F. Mayet, B. Adams, C. Finch & M. Layrisse: Body Iron Excretion in Man. A Collaborative Study. Amer. J. Med. 45:336, 1968

128. J. Guillebaud, J. Bonner, J. Morehead & A. Matthews: Menstrual Blood Loss with Intrauterine Devices. Lancet, 1:387, 1976

129. A. Haddow & E. S. Horning: On the Carcinogenicity of an Iron-Dextran Complex. J. Nat. Cancer Inst. 34:109, 1960

130. O. Hagermark & S. Hoglund: Iron Metabolism in Tetracycline-Treated Acne Patients. Acta Dermat. (Stockholm) 54:45, 1974

131. J. A. E. Halkett, T. Peters & J. F. Ross: Studies on the Deposition and Nature of Egg Yolk Iron. J. Biol. Chem. 231:187, 1958

132. L. Hallberg: Oral Iron Therapy - Factors Affecting the Absorption. In: Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. G. Harwerth & A. Vannotti, Editors, Academic Press, pp. 551-572. London & New York, 1970

133. L. Hallberg: Iron Nutrition in Industrialized Countries. European Society of Nutrition. In press

134. L. Hallberg. Unpublished data

135. L. Hallberg, S. J. Baker, C. O. Chichester, J. D. Cook, E. M. DeMaeyer, H. Newmark, H. L. Shapiro & L. J. Teply: Iron Deficiency: a Challenge to the Pharmaceutical Industry. Pharmaceut. Technol. Oct., 1979

136. L. Hallberg & E. Björn-Rasmussen: 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, 1972

137. L. Hallberg, E. Björn-Rasmussen, G. Ekenved, L. Garby, L. Rossander, R. Pleehachinda, R. Suwanik, & B. Arvidsson: Absorption of Iron Tablets Given with Different Meals. Scand. J. Haemat. 21:215, 1978

138. L. Hallberg, E. Björn-Rasmussen, L. Garby, R. Pleehachinda & R. Suwanik: Iron Absorption from South-East Asian Diets and the Effect of Iron Fortification. Amer. J. Clin. Nutr. 31:1403, 1978

139. L. Hallberg, A. -M. Högdahl, L. Nilsson & G. Rybo: Variation in Iron Loss in Women. In: Occurrence, Causes and Prevention of Nutritional Anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation, VI, 1967, pp. 115-120, Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1968

140. L. Hallberg, L. -M. Högdahl, L. Nilsson & G. Rybo: Menstrual Blood Loss - A Population Study. Variation at Different Ages and Attempts to Define Normality. Acta Obstet. Gynaec. Scand. 45:320, 1966

141. L. Hallberg & L. Nilsson: Determination of Menstrual Blood Loss. Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 16:244, 1964

142. L. Hallberg, A. Norrby & L. Sölvell: Oral Iron with Succinic Acid in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia. Scand. J. Haemat. 8:104, 1971

143. L. Hallberg, L. Ryttinger & L. Sölvell: Side Effects of Oral Iron Therapy. A Double Blind Study of Different Iron Compounds in Tablet Form. Acta Med. Scand. 18 (Suppl. 459): 3, 1966

144. L. Hallberg & L. Sölvell: Succinic Acid as Absorption Promoter in Iron Tablets. Absorption and Side-Effects. Acta Med. Scand. 181 (Suppl. 459): 23, 1966

145. L. Hallberg, L. Sölvell & H. Brise: Search for Substances Promoting the Absorption of Iron. Studies on Absorption and Side-Effects. Acta Med. Scand. 181 (Suppl. 459): 11, 1966

146. L. Hallberg, L. Sölvell & B. Zederfelfdt: Iron Absorption after Partial Gastrectomy. A Comparative Study on the Absorption from Ferrous Sulphate and Haemoglobin. Acta Med. Scan. (Suppl. 445):269, 1966

147. J. A. Halsted: Geophagia in Men. Its Nature and Nutritional Effects. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1384, 1968

148. R. C. Hartman, D. E. Jenkins Jr., L. D. McKee & R. M. Heyssel: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Clinical and Laboratory Studies Relating to Iron Metabolism and Therapy with Androgen and Iron. Medicine. (Baltimore) 45:331, 1966

149. D. M. Hegsted, C. A. Finch & T. D. Kinney: The Influence of Diet on Iron Absorption II: The Interrelationship of Iron and Phosphorous. J. Exper. Med. 90:147, 1949

150. H. C. Heinrich, H. Bartels, B. Heinisch, K. Hausmann, R. Kuse, W. Humke & H. J. Mauss: Intestinale ^{59}Fe-resorption und Prälantenter Eisenmangel Während der Gravidität des Menschen. Klin. Wschr. 46:199, 1968

151. H. C. Heinrich, Ch. Bender-Götze, E. E. Gabbe, H. Bartels & K. H. Oppitz: Absorption of Inorganic Iron ($^{59}Fe^{2+}$) in Relation to Iron Stores in Pancreatic Exocrine Insufficiency due to Cystic Fibrosis. Klin. Wschr, 55:587, 1977

152. H. C. Heinrich, J. Brüggemann, E. E. Gabbe & M.Gläser: Correlation between Diagnostic $^{59}Fe^{2+}$Absorption and Serum Ferritin Concentration in Man. Z. Naturforsch 32c:1023, 1977

153. H. C. Heinrich, & E. E. Gabbe: Whole Body ^{59}Fe-Elimination Rates and Corresponding Blood Losses in Patients with Factitious Anemia Induced by Self-Blood Letting. Klin. Wschr. 56:1057, 1978

154. H. C. Heinrich, E. E. Gabbe, K. H. Oppitz, D. H. Whang, Ch. B. Götze, K. H. Schäfer, W. Schröter, & A. A. Pfau: Absorption of Inorganic and Food Iron in Children with Heterozygous and Homozygous Beta-Thalassemia. Z. Kinderheilk 115:1, 1973

155. P. A. Henderson, & R. S. Hillman: Characteristics of Iron Dextran Utilization in Man. Blood 34:357, 1969

156. C. M. Hershko, L. Karsai, L. Eylon & G. Izak: The Effect of Chronic Iron Deficiency on Some Biochemical Functions of the Human Hemopoietic Tissue. Blood 36:321, 1970

157. R. S. Hillman & C. A. Finch: Red Cell Manual, Ed. 4, F. A. Davis Company, pp. 1-84, Philadelphia, Pa., 1974

158. R. S. Hillman & P. A. Henderson: Control of Marrow Production by Relative Iron Supply. J. Clin. Invest. 48:454, 1969

159. H. Hoensch, D. H. Woo, S. B. Raffin & R. Schmid: Oxidative Metabolism of Foreign Compounds in Rat Small Intestine: Cellular Localization and Dependence on Dietary Iron. Gastroenterology 70:1063, 1976

160. A. V. Hoffbrand, K. Ganeshaguru, J. W. L. Hooton, & M. H. N. Tattersall: Effect of Iron Deficiency and Desferrioxamine on DNA Synthesis in Human Cells. Brit. J. Haemat. 33:517, 1976

161. J. M. Holt, M. W. L. Gear & G. T. Warner: The Role of Chronic Blood Loss in the Pathogenesis of Postgastrectomy Iron Deficiency Anaemia. Gut 11:847, 1970

162. A. Hurtado: Some Clinical Aspects of Life at High Altitudes. Ann. Int. Med. 53:247, 1960

163. R. Hussain, R. B. Walker, M. Layrisse, P. Clark & C. A. Finch: Nutritive Value of Food Iron. Amer. J. Clin. Nutr. 16:465, 1965

164. F. E. Hytten, G. A. Cheyne & A. J. Klopper: Iron Loss in Menstruation. J. Obst. Gyn. Brit. Empire. 71:255, 1964

165. Inter-Departmental Committee on Nutrition for National Defense Nutrition Surveys 1956-1963, U. S. Department of Defense.

166. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG): Guidelines for the Eradication of Iron Deficiency Anemia. A Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group, The Nutrition Foundation, pp. 1-29, New York & Washington, 1977

167. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG): Iron Deficiency in Infancy and Childhood. A Report Prepared for INACG by P. R. Dallman, A. M. Siimes & A. Stekel for the Nutrition Foundation, pp. 1-49, New York & Washington, 1979

168. A. Jacobs: Tissue Changes in Iron Deficiency. Brit. J. Haemat. 16:1, 1969

169. A. Jacobs & D. A. Greenman: Availability of Food Iron. Brit. Med. J. i:673, 1969

170. A. Jacobs, E. Miller, M. Worwood, M. R. Beamish & C. A. Wardrop: Ferritin in the Serum of Normal Subjects and Patients with Iron Deficiency and Iron Overload. Brit. Med. J. 4:206, 1972

171. P. Jacobs, T. H. Bothwell & R. W. Charlton: Role of Hydrochloric Acid in Iron Absorption. J. Appl. Physiol. 19:187, 1964

172. J. Jarvis & A. Jacobs: Morphological Abnormalities in Lymphocyte Mitochondria Associated with Iron Deficiency Anaemia. J. Clin. Path. 27:973, 1974

173. H. D. Johnson, T. A. Khan, R. Srivatsa, F. H. Doyle, & R. B. Welbourn: The Late Nutritional and Haematological Effects of Vagal Section. Brit. J. Surg. 56:4, 1969

174. D. H. M. Joynson, A. Jacobs, D. Murray-Walker & A. E. Dolby: Defect of Cell-Mediated Immunity in Patients with Iron Deficiency Anaemia. Lancet ii:1058, 1972

175. J. M. Judisch, J. L. Naiman & F. A. Oski: The Fallacy of the Fat Iron-Deficient Child. Pediatrics 37:987, 1966

176. T. Karlefors & A. Norden: Studies on Iron-Dextran Complex. Acta Med. Scand. 163 (Suppl. 342):1, 1958

177. H. Kavin, R. W. Charlton, P. Jacobs & T. H. Bothwell: Effect of the Exocrine Pancreatic Secretions on Iron Absorption. Gut 8:556, 1967

178. A. M. Kelly, D. J. MacDonald & A. N. McDougall: Observations on Maternal and Foetal Ferritin Concentrations at Term. Brit. J. Obstet. Gynaec. 85:338, 1978

179. K. A. Kelly, A. Turnbull, E. E. Commock, L. M. Nyhus, H. M. Harkins & C. A. Finch: Iron Absorption after Gastrectomy: An Experimental Study in the Dog. Surgery 62:356, 1967

180. L. M. Kernoff, J. Domonisse & E. D. du Toit: Utilization of Iron Dextran in Recurrent Iron Deficiency Anaemia. Brit. J. Haemat. 30:419, 1975

181. D. N. S. Kerr & S. Davidson: Gastrointestinal Intolerance to Oral Iron Preparations. Lancet 2:489, 1958

182. C. Kimber, J. F. Patterson & L. R. Weintraub: The Pathogenesis of Iron Deficiency Anaemia Following Partial Gastrectomy. J. Amer. Med. Assoc. 202:935, 1967

183. R. D. King, H. A. Khan, J. C. Foye, J. H. Greenberg & H. E. Jones: Transferrin, Iron and Dermatophytes, I. Serum Dermatophyte Inhibitory Component Definitively Identified as Unsaturated Transferrin. J. Lab. & Clin. Med. 86:204, 1975

184. F. A. Klipstein, I. M. Samloff & E. A. Schenck: Tropical Sprue in Haiti. Ann. Inter. Med. 64:575, 1966

185. M. E. Koller, I. Romslo, P. H. Finne, F. Brockmeier & I. Tyssebotn: The Diagnosis of Iron Deficiency by Erythrocyte Protoporphyrin and Serum Ferritin Analyses. Acta Paediat. Scand. 67:361, 1978

186. I. N. Kuhn, E. R. Monser, J. D. Cook & C. A. Finch: Iron Absorption in Man. J. Lab. & Clin. Med. 71:715, 1968

187. E. E. Langer, R. G. Haining, R. F. Labbe, P. Jacobs, E. F. Crosby & C. A. Finch: Erythrocyte Protoporphyrin. Blood 40:112, 1972

188. P. Lanzkowsky: The Influence of Maternal Iron Deficiency Anemia on the Hemoglobin of The Infant. Arch. Dis. Child 36:205, 1961

189. C. B. Laurell: Plasma Iron and the Transport of Iron in the Organism. Pharmacol. Rev. 4:371, 1952

190. M. Layrisse, J. D. Cook, C. Martinez, M. Roche, I. N. Kuhn, R. B. Walker & C. A. Finch: Food Iron Absorption: A Comparison of Vegetable and Animal Foods. Blood 33:430, 1969

191. M. Layrisse & C. Martinez-Torres: Fe (III)-EDTA Complex as Iron Fortification. Amer. J. Clin. Nutr. 30:116, 1977

192. M. Layrisse, C. Martinez-Torres, J. D. Cook, R. Walker & C. A. Finch: Iron Fortification of Food: Its Measurement by the Extrinsic Tag Method. Blood 41:333, 1973

193. M. Layrisse, C. Martinez-Torres & M. González: Measurement of the Total Daily Dietary Iron Absorption by the Extrinsic Tag Method. Amer. J. Clin. Nutr. 27:152, 1974

194. M. Layrisse, C. Martinez-Torres & M. Roche: The Effect of Interaction of Various Foods on Iron Absorption. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1175, 1968

195. M. Layrisse & M. Roche: The Relationship between Anemia and Hookworm Infection. Amer. J. Hyg. 79:279, 1964

196. K. Lee & F. M. Clydesdale: Iron Sources Used in Food Fortification and Their Changes due to Food Processing. CRC Crit. Rev. in Food Sci. and Nutr. 11:117, 1979

197. R. Leibel, D. Greenfield & E. Pollitt: Biochemical and Behavioural Aspects of Sideropenia. Brit. J. Haemat. 41:145, 1979

198. J. Lindenbaum, T. H. Kent & H. Sprinz: Malabsorption and Jejunitis in American Peace Corps Volunteers in Pakistan. Ann. Int. Med. 65:1201, 1966

199. D. A. Lipschitz, J. D. Cook & C. A. Finch: A Clinical Evaluation of Serum Ferritin. New Engl. J. Med. 290:1213, 1974

200. D. A. Lipschitz, K. M. Simpson, J. D. Cook & E. R. Morris: Absorption of Monoferric Phytate by Dogs. J. Nutr. 109:1154, 1979

201. D. Llewellyn-Jones: Severe Anaemia in Pregnancy. Austral. New. Zeal. J. Obstet. Gynaec. 5:191, 1965

202. S. Lock & A. E. Bender: Measurement of Chemically-Available Iron in Foods by Incubation with Human Gastric Juice in vitro. Brit. J. Nutr. 43:413, 1980

203. L. Lowenstein, Y. S. Hsieh, L. Brunton, N. K. de Leeuw & B. A. Cooper: Nutritional Deficiency and Anemia in Pregnancy. Postgrad. Med. 31:72, 1962

204. J. N. Lukens: Iron Deficiency and Infection: Fact or Fable. Amer. J. Dis. Child. 129:160, 1975

205. C. J. Lund & J. C. Donovan: Blood Volume during Pregnancy. Amer. J. Obst. Gyn. 98:393, 1967

206. M. G. McCall, G. E. Newman, J. R. P. O'Brien & L. J. Witts: Studies on Iron Metabolism. 2. The Effects of Experimental Iron Deficiency in the Growing Rat. Brit. J. Nutr. 16:305, 1962

207. P. R. McCurdy: Oral and Parenteral Iron Therapy. A Comparison. J. Amer. Med. Assoc. 191:859, 1965

208. L. G. MacDougall, R. Anderson, G. M. McNab & J. Katz: The Immune Response in Iron Deficient Children: Impaired Cellular Defense Mechanisms with Altered Humoral Components: J. Ped. 86:833, 1975

209. A. P. MacPhail, T. H. Bothwell, J. D. Torrance, D. P. Derman, W. R. Bezwoda & R. W. Charlton: Factors Affecting the Absorption of Iron From Fe(III)-EDTA. Brit. J. Nutr. In press

210. A. P. MacPhail, R. W. Charlton, T. H. Bothwell & J. D. Torrance: The Relationship between Maternal and Infant Iron Status. Scand. J. Haemat. 25:141-150, 1980

211. A. P. MacPhail, T. H. Bothwell, J. D. Torrance, D. P. Derman, W. R. Bezwoda, R. W. Charlton & F. G. H. Mayet: Iron Nutrition in Indian women at Different Ages. South Afr. Med. J. In press

212. B. Mackler, R. Person, L. R. Miller, A. R. Inamdar, & C. A. Finch: Iron Deficiency in the Rat: Biochemical Studies of Brain Metabolism. Pediatr. Res. 12:217, 1978

213. B. E. O. Magnusson: Iron Absorption after Antrectomy with Gastro-duodenostomy. Scand. J. Haemat. (Suppl. 26):1, Munksgaard, Copenhagen, 1976

214. C. M. Martin, J. H. Jandl & M. Finland: Enhancement of Acute Bacterial Infections in Rats and Mice by Iron and Their Inhibition by Human Transferrin. J. Infect. Dis. 112:158, 1963

215. C. Martinez-Torres & M. Layrisse: Nutritional Factors in Iron Deficiency: Food Iron Absorption. In: Clinics in Haematology. Vol. 2. S. T. Callender, Editor, pp. 339-352, W. B. Saunders and Co., Philadelphia, Toronto, 1973

216. C. Martinez-Torres, E. L. Romano, M. Renzi & M. Layrisse: Fe(III)-EDTA Complex as Iron Fortification: Further Studies. Amer. J. Clin. Nutr. 32:809, 1979

217. T. A. Miller: Hookworm Infection in Man. Advances in Parasitology 17:315, 1979

218. V. Minnich, A. Okcuoglu, Y. Tarcon, A. Arcasoy, S. Cin, O. Yorukoglu, F. Renda & B. Demirag: Pica in Turkey. II. Effects of Clay upon Iron Absorption. Amer. J. Clin. 21:78, 1968

219. E. R. Monsen, L. Hallberg, M. Layrisse, D. M. Hegsted, J. D. Cook, W. Mertz, & C. A. Finch: Estimation of Available Dietary Iron. Amer. J. Clin. Nutr. 31:134, 1978

220. E. R. Monsen, I. N. Kuhn & C. A. Finch: Iron Status of Menstruating Women. Amer. J. Clin. Nutr. 20:842, 1967

221. C. V. Moore: Iron Metabolism and Nutrition. In: Harvey Lect. 1959-1960. Academic Press, Vol. 55, pp. 67-101, New York, 1961

222. C. V. Moore: Iron Nutrition and Requirements. Scand. J. Haemat. Series Hematologica 6:1, 1965

223. E. R. Morris, K. N. Simpson & J. D. Cook: Dephytinized versus Non-Dephytinized Wheat Bran and Iron Absorption in Man. Amer. J. Clin. Nutr. 33:941, 1980

224. M. J. Murray, A. B. Murray, N. J. Murray & M. B. Murray: The Effect of Iron Status of Nigerian Mothers on That of Their Infants at Birth and 6 Months, and on the Concentration of Fe in Breast Milk. Brit. J. Nutr. 39:627, 1978

225. H. A. Nadiger, K. A. V. R. Krishnamachari, A. Nadamuni Nardu, B. S. Narasinga Rao & S. G. Srikantia: The Use of Common Salt (sodium chloride) Fortified with Iron to Control Anaemia: Results of a Preliminary Study. Brit. Nutr. 43:45, 1980

226. B. S. Narasinga Rao, S. Prasad & S. V. Apte: Iron Absorption in Indians Studied by Whole Body Counting: A Comparison of Iron Compounds Used in Salt Fortification. Brit. J. Haemat. 2:281, 1972

227. B. S. Narasinga Rao & T. Prabharanthi: An in vitro Method for Predicting the Bio-Availability of Iron from Foods. Amer. J. Clin. Nutr. 31:169, 1978

228. L. Nilsson & L. Sölvell: Clinical Studies on Oral Contraceptives - A Randomized Double-Blind Crossover Study of Four Different Populations. Acta Obstet. Gynaec. Scand. 46 (Suppl. 8):1, 1967

229. A. Norrby, & L. Sölvell: Iron Absorption and Haemoglobin Regeneration in Posthaemorrhagic Anaemia - Studies on the Absorption Pattern during Oral Iron Therapy. Scand. J. Haemat. (Suppl. 20):75, 1974

230. Y. Ohira, V. R. Edgerton, G. W. Gardner, B. Senewiratne, R. J. Barnard & D. R. Simpson: Work Capacity, Heart Rate and Blood Lactate Responses to Treatment. Brit. J. Haemat. 41:365, 1979

231. A. Okcuoglu, A. Arcasoy, V. Minnich, Y. Tarcon, S. Cin, O. Yorukoglu, B. Demirag & F. Renda: Pica in Turkey. I. The Incidence and Association with Anemia. Amer. J. Clin. Nutr. 19:125, 1966

232. E. Olson, B. Isaksson, A. Norrby, & L. Sölvell: Food Iron Absorption in Iron Deficiency. Amer. J. Clin. Nutr. 31:106, 1978

232a. K. S. Olsson, P. A. Heedman & F. Staugard: Preclinical Hemochromatosis in a Population on a High-Iron-Fortified Diet. J. Amer. Med. Assoc. 239:1999, 1978

233. K. S. Olsson & A. Weinfeld: Availability of Iron Dextran for Haemoglobin Synthesis. Acta Med. Scand. 192:543, 1972

234. A. A. Paul & D. A. T. Southgate: In: The Composition of Foods, pp. 1-418, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York & Oxford, 1976

235. M. J. Pippard, G. T. Warner, S. T. Callender & D. J. Weatherall: Iron Absorption and Loading in β-Thalassaemia Intermedia. Lancet ii:819, 1979

236. G. W. Pla & J. C. Fritz: Availability of Iron. J. Ass. Offic. Anal. Chem. 53:791, 1970

237. G. W. Pla & J. C. Fritz: Collaborative Study of the Hemoglobin Repletion Test in Chicks and Rats for Measuring Availability of Iron. J. Ass. Offic. Anal. Chem. 54:13, 1971

238. G. W. Pla, B. N. Harrison & J. C. Fritz: Comparison of Chicks and Rats as Test Animals for Studying Bio-Availability of Iron, with Special Reference to Use of Reduced Iron in Enriched Bread. J. Ass. Offic. Anal. Chem. 56:1369, 1973

239. G. W. Pla, J. C. Fritz & C. L. Rollinson: Relationship between Biological Availability and Solubility Rate of Reduced Iron. J. Ass. Offic. Anal. Chem. 59:582, 1976

240. J. S. Prasad: Leucocyte Function in Iron Deficiency Anemia. Amer. J. Clin. Nutr. 32:550, 1979

241. A. S. Prasad, J. A. Halsted, & M. Nadimi: Syndrome of Iron Deficiency, Anemia, Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism and Geophagia. Amer. J. Med. 31:532, 1961

242. J. A. Pritchard: Changes in the Blood Volume during Pregnancy and Delivery. Anaesthesiology 26:393, 1965

243. J. A. Pritchard: Hemoglobin Regeneration in Severe Iron Deficiency Anemia. Response to Orally and Parenterally Administered Iron Preparation. J. Amer. Med. Assoc. 195:717, 1966

244. S. B. Raffin, C. H. Woo, K. T. Roost, D. C. Price, & R. Schmid: Intestinal Absorption of Hemoglobin Iron-Heme Cleavage by Mucosal Heme Oxygenase. J. Clin. Invest. 54:1344, 1974

245. W. N. M. Ramsay: Plasma Iron. Advanc. Clin. Chem. 1:1, 1958

246. P. S. Reddy, & M. Lewis: The Adverse Effect of Intravenous Iron-Dextran in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 12:454, 1969

247. R. D. Reynolds, H. J. Binder, M. B. Miller, W. W. Y. Chang, & S. Horan: Papophagia and Iron Deficiency Anemia. Ann. Int. Med. 69:435, 1968

248. H. G. Richmond: Introduction of Sarcoma in the Rat by Iron-Dextran Complex. Brit. Med. J. 1:947, 1959

249. E. Rios, D. A. Lipschitz, J. D. Cook & N. J. Smith: Relationship of Maternal and Infant Iron Stores as Assessed by Determination of Plasma Ferritin. Pediatrics 55:694, 1975

250. M. Roche, & M. Layrisse: The Nature and Causes of Hookworm Anemia. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 15:1029, 1966

251. L. Rossander, L. Hallberg & E. Björn-Rasmussen: Absorption of Iron from Breakfast Meals. Amer. J. Clin. Nutr. 32:2482, 1979

252. J. J. Rovinsky, & H. Jaffin: Cardiovascular Hemodynamics in Pregnancy. I. Blood and Plasma Volumes in Multiple Pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 93:1, 1965

253. P. K. Rusell, M. A. Aziz, N. Ahmad, T. H. Kent & E. J. Gangarosa: Enteritis and Gastritis in Young Asymptomatic Pakistani Men. Amer. J. Dig. Dis. 11:296, 1966

254. G. Rybo: Physiological Causes of Iron Deficiency in Women: Menstruation and Pregnancy. Clinics in Haematology 2:269, 1973

255. G. Rybo & L. Sölvell: Side Effect Studies on a New Sustained Release Iron Preparation. Scand. J. Haemat. 8:257, 1971

256. U. M. Saarinen, M. A. Siimes & P. R. Dallman: Iron Absorption in Infants: High Bio-Availability of Breast Milk Iron as Indicated by the Extrinsic Tag Method of Iron Absorption and by the Concentration of Serum Ferritin. J. Pediatr. 91:36, 1977

257. G. Sayers, D. A. Lipschitz, M. Sayers, H. C. Seftel, T. H. Bothwell & R. W. Charlton: The Relationship between Pica and Iron Nutrition in Johannesburg Bantu Adults. S. Afr. J. Nutr. 48:53, 1974

258. M. H. Sayers, S. R. Lynch, P. Jacobs, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker & F. Mayet: The Effects of Ascorbic Acid Supplementation on the Absorption of Iron in Maize, Wheat and Soya. Brit. J. Haemat. 24:209, 1973

259. M. H. Sayers, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker & F. Mayet: Iron Absorption from Rice Meals Cooked with Fortified Salt Containing Ferrous Sulphate and Ascorbic Acid. Brit. J. Nutr. 31:367, 1974

260. M. H. Sayers, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker & F. Mayet: The Fortification of Common Salt with Ascorbic Acid and Iron. Brit. J. Haemat. 28:483, 1974

261. S. G. Schade, R. J. Cohen, & M. E. Conrad: Effect of Hydrochloric Acid on Iron Absorption. New Engl. J. Med. 279:672, 1968

262. J. T. Scott, I. H. Porter, S. M. Lewis, & A. St. J. Dixon: Studies in Gastrointestinal Bleeding Caused by Corticosteroids, Salicylates and Other Analgaesics. Quart. J. Med. 30:167, 1961

263. B. G. Shah, A. Giroux & B. Belonje: Specifications for Reduced Iron as a Food Additive. J. Agric. Food Chem. 25:592, 1977

264. L. M. Sharpe, W. C. Peacock, R. Cooke & R. S. Harris: The Effect of Phytate and Other Food Factors on Iron Absorption. J. Nutr. 41:433, 1950

265. I. Shine & S. Lal: A Strategy to Detect β-Thalassemia Minor. Lancet 1:692, 1977

266. R. J. Shott & B. F. Andrews: Iron Status of A Medical High Risk Population at Delivery. Amer. J. Dis. Child 124:369, 1972

267. M. A. Siimes, E. Vuouri, & P. Kuitunen: Breast Milk Iron - A Declining Concentration during the Course of Lactation. Acta Paediat. Scand. 68:29, 1979

268. M. M. Simon, B. Bourel, B. Genetet, & R. Fauchet: Idiopathic Hemocromatosis. Demonstration of Recessive Transmission and Early Detection by Family HLA Typing. New Engl. J. Med. 297:1017, 1977

269. P. N. Singla, S. Chand, K. Sushia & K. N. Agarwal: Effect of Maternal Anaemia on the Placenta and the New Born Infant. Acta Paed. Scand. 67:645, 1978

270. L. Sölvell: Oral Iron Therapy - Side Effects. In: Iron Deficiency - Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. -G. Harwerth & A. Vannotti, Editors, pp. 573-583, Academic Press, London & New York, 1970

271. B. L. Soni, & D. C. Sharma: Total and Ionizable Iron in Common Indian Cooked Foods. Amer. J. Clin. Nutr. 27:455, 1974

272. S. K. Sood, K. Ramachandran, M. Mathur, K. Gupta, V. Ramalingaswami, C. Swarnabai, J. Ponniah, V. I. Mathan & S. J. Baker: World Health Organization-Sponsored Collaborative Studies on Nutritional Anaemia in India. Quart. J. Med. 44:241, 1975

273. S. K. Sood, K. Ramachandran, K. Rani, V. Ramalingaswami, V. I. Mathan, J. Ponniah & S. J. Baker: World Health Organization-Sponsored Collaborative Studies on Nutritional Anaemia in India. The Effect of Parenteral Iron Administration in the Control of Anaemia of Pregnancy. Brit. J. Nutr. 42:399, 1979.

274. A. J. Sproule, J. H. Mitchell & W. F. Miller: Cardiopulmonary Physiological Responses to Heavy Exercise in Patients with Anemia J. Clin. Invest. 39:378, 1960

275. S. G. Srikantia, J. S. Prasad, C. Bhaskaram & K. A. V. R. Krishnamachari: Anaemia and Immune Response. Lancet I:1307, 1976

276. A. R. Stevens, Jr., G. Pirzio-Biroli, H. N. Harkins, L. M. & C. A. Finch: Iron Metabolism in Patients after Partial Gastrectomy. Ann. Surg. 149:534, 1959

277. W. D. Stone: Gastric Secretory Response to Iron Therapy. Gut 9:99, 1968

278. I. D. Strickland, C. DeSaintouge, F. E. Boulton, B. Francis, J. Ronbikova & J. I. Waters: The Therapeutic Equivalence of Oral and Intravenous Iron in Renal Dialysis Patients. Clin. Nephrol. 7:55, 1977

279. J. L. Sulzer, H. H. Wesley & F. Leonig: Nutrition and Behavior in Head Start Children: Results from the Tulane Study. In: Nutrition, Development and Social Behavior. D. J. Kallen, Editor, pp. 73-242, Department of Health, Education and Welfare, Publication No. (NIH), Washington, D. C., 1973

280. M. Sussman: Iron and Infection. In: Iron in Biochemistry and Medicine. A. Jacobs & M. Worwood, Editors, pp. 649-679, Academic Press, London, 1974

281. R. Suwanik: Iron and Iodine Fortification in Thailand. J. Med. Assoc. Thailand 62 (Suppl. 1):21, 1979

282. B. Svanberg, B. Arvidsson, A. Norrby, G. Rybo & L. Sölvell: Absorption of Suppplemental Iron during Pregnancy - A Longitudinal Study with Repeated Bone-Marrow Studies and Absorption Measurements. In: Absorption of Iron in Pregnancy. Acta Obstet. et Gynaec. Scand. (Suppl. 48):87, 1975

283. Pasricha Swaran: A Survey of Dietary Intake in a Group of Pregnant and Lactating Women. Indian J. Med. Res. 46:605, 1958

284. A. L. Symes, T. L. Fourkes, M. B. H. Youdim, G. Gregoriadis & H. Boinbaum: Decreased Monoamine Oxidase Activity in Liver of Iron Deficient Rats. Can. J. Biochem. 47:999, 1969

285. G. Theodoropoulos, A. Makkous, & M. Constantoulakis: Lymph Node Enlargement after a Single Massive Infusion of Iron-Dextran. J. Clin. Path. 21:492, 1968

286. W. J. Thomas, H. M. Koening, A. L. Lightsey & R. Green: Free Erythrocyte Porphyrin: Hemoglobin Ratios, Serum Ferritin, and Transferrin Saturation Levels during Treatment of Infants with Iron Deficiency Anaemia. Blood 49:455, 1977

287. W. B. Thorsen, D. Western, Y. Tanaka & J. F. Morrissey: Aspirin Injury to the Gastric Mucosa. Arch. Int. Med. 121:499, 1968

288. L. A. Turnberg: The Absorption of Iron after Partial Gastrectomy. Quart. J. Med. (New Series) 35:107, 1966

289. A. L. Turnbull: The Absorption of Radioiron Given with a Standard Meal after Polya Partial Gastrectomy. Clin. Sci. 28:499, 1965

290. A. L. Turnbull, F. Cleton & C. A. Finch: Iron Absorption. IV. The Absorption of Hemoglobin Iron. J. Clin. Invest. 41:1898, 1962

291. United States Department of Health, Education and Welfare Publication No. 72-8131: Ten-State Nutrition Survey, 1972

292. H. G. Van Eijk, W. F. Wiltink & G. Bos: The Relation of Erythrocyte Porphyrins to Haemoglobin, Haematocrit, Transferrin and Serum Iron. Clin. Chim. Acta 53:35, 1974

293. S. Vestemark & B. Andersen: Iron Determination in Human Milk. Danish Med. Bull. 13:8, 1966

294. F. E. Viteri: In: Control of Nutritional Anaemia with Special Reference to Iron Deficiency. World Health Organization Technical Report Series no. 580, p. 58, Geneva, 1975

295. F. E. Viteri, R. Garcia-Ibánez, & B. Torún: NaFe EDTA as an Iron Fortification Compound in Central America. Absorption Studies. Amer. J. Clin. Nutr. 31:961, 1978

296. F. E. Viteri & B. Torún: Anaemia and Physical Work Capacity. In: Clinics in Haematology. Vol. 3. No. 3. L. Garby, Editor, pp. 609-626, W. B. Saunders Co. Ltd., London, Philadelphia, Toronto, 1974

297. E. Vuori: Intake of Copper, Iron, Manganese and Zinc by Healthy, Exclusively-Breast-Fed Infants during the First 3 Months of Life. Brit. J. Nutr. 41:407, 1979

298. R. O. Wallerstein: Intravenous Iron-Dextran Complex. Blood 32:690, 1968

299. J. R. Walsh & M. Fredrickson: Serum Ferritin, Free Erythrocyte Protoporphyrin and Urinary Iron Excretion in Patients with Iron Disorders. Amer. J. Med. Sci. 273:293, 1977

300. G. O. Walters, A. Jacobs, M. Worwood & D. Trevett: Iron Absorption in Normal Subjects and Patients with Idiophatic Haemochromatosis: Relationship with Serum Ferritin Concentration. Gut 16:188, 1975

301. G. O. Walters, F. M. Miller & M. Worwood: Serum Ferritin Concentration and Iron Stores in Normal Subjects. J. Clin. Path. 26:770, 1973

301a. P. Wasi & P. Pootrakul: Personal Communication

302. M. G. T. Webb, M. R. H. Taylor & P. B. B. Gatenby: Iron Absorption in Coeliac Disease of Childhood and Adolescence. Brit. Med. J. 2:152, 1967

303. T. E. Webb & F. A. Oski: Iron Deficiency Anemia and Scholastic Achievement. J. Pediatr. 82:827, 1973

304. T. E. Webb & F. A. Oski: Behavioral Status of Young Adolescents with Iron Deficiency Anemia. J. Special Med. 8:153, 1974

305. E. D. Weinberg: Metallic Ions and Host-Parasite Interactions. Bacterial Rev. 30:136, 1966

306. E. D. Weinberg: Iron and Susceptibility to Infectious Disease. Science 184:952, 1974

307. E. B. Weinberg: Iron and Infection. Microbiol. Rev. 42:45, 1978

308. K. Weinbren, R. Salm & C. Greenberg: Intramuscular Injections of Iron Compounds and Oncogenesis in Man. Brit. Med. J. 1:683, 1978

309. A. Weinfeld: Iron Stores. In: Iron Deficiency - Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. -G. Harwerth and A. Vanotti, Editors, pp. 329-372, Academic Press, London & New York, 1970

310. G. Will: The Absorption, Distribution and Utilization of Intramuscularly Administered Iron-Dextran: A Radio-Isotope Study. Brit. J. Haemat. 14:395, 1968

311. G. Will, D. H. Lawson, P. C. King, K. Boddy, & A. L. Linton: Blood Loss in the Kolff Twin Coil Artificial Kidney. Nephron 7:331, 1970

312. J. Williams: The Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption in Post-Gastrectomy Anaemia and Achlorhydria. Clin. Scin. 18:521, 1959

313. L. J. Witts: Hypochromic Anaemia. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1969

314. J. K. Woods, P. F. A. Milner & U. N. Pathak: The Metabolism of Iron-Dextran given as a Total-Dose Infusion to Iron Deficient Jamaican Subjects. Brit. J. Haemat. 14:119, 1968

315. C. W. Woodruff & E. B. Bridgeforth: Relationship between the Hemogram of the Infant and that of the Mother during Pregnancy. Prediatrics. 12:681, 1953

316. World Health Organization Technical Report Series No. 405: Nutritional Anaemias. Report of a World Health Organization Scientific Group, 1968

317. World Health Organization Technical Report Series No. 452: Requirements of Ascorbic Acid, Vitamin D, Vitamin B_{12}, Folate and Iron. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, 1970

318. World Health Organization Technical Report Series No. 477: Food Fortification and Protein - Calorie Malnutrition, Geneva, 1971

319. World Health Organization Technical Report Series No. 503: Nutritional Anaemias. Report of a World Health Organization Group of Experts, 1972

320. World Health Organization Technical Report Series No. 580: Control of Nutritional Anaemia with Special Reference to Iron Deficiency. Report of an IAEA, USAID, WHO Joint Meeting, 1975

321. M. Worwood: Serum Ferritin. Crit. Rev. en Clin. Lab. Sci. 10:171, 1979

322. B. Wranne & R. D. Woodson: A Graded Treadmill Test for Rats; Maximal Work Performance in Normal and Anemic Animals. J. Appl. Physiol. 34:732, 1973

323. A. Wretlind: The Supply of Food Iron. In: Occurrence, Causes and Prevention of Nutritional Anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation. VI. G. Blix, Editor, pp. 73-91, Almqvist & Witsell, Stockholm, 1968

324. A. Wretlind: Food Iron Supply. In: Iron Deficiency - Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. G. Harwerth, & A. Vannotti, Editors, pp. 39-64, Academic Press, London, 1970

325. S. Yetgin, C. Altay, G. Ciliv & Y. Laleli: Myeloperoxidase Activity and Bactericidal Function of PMN in Iron Deficiency. Acta Haemat. 61:10, 1979

326. M. B. H. Youdim, A. R. Green, M. R. Bloomfield, B. D. Mitchell, D. J. Heal & D. G. Grahame-Smith: The Effects of Iron Deficiency on Brain Biogenic Monoamine Biochemistry and Function in Rats. Neuropharmacology 19:259, 1980

327. M. B. H. Youdim & A. R. Green: Biogenic Amine Metabolism and Functional Activity in Iron-Deficient Rats: Behavioural Correlates. In: Iron Metabolism, Ciba Foundation Symposium 51, pp. 201-225, Elsevier, Amsterdam, 1977

328. M. B. H. Youdim, H. F. Woods, B. Mitchell, D. C. Grahame-Smith & S. Callender: Human Platelet Monoamine Oxidase Activity in Iron-Deficiency Anaemia. Clin. Sci. and Mol. Med. 48:289, 1975

329. D. Yusufji, V. I. Mathan & S. J. Baker: Iron, Folate and Vitamin B_{12} Nutrition in Pregnancy: A Study of 1,000 Women from Southern India. Bull. World Health Organization 48:15, 1973

Como el objeto del INACG es reducir la extensión de la deficiencia de hierro y otras anemias prevenibles de origen alimentario a nivel mundial, el INACG auspicia reuniones científicas e invita a los grupos de estudio a analizar todos los factores relacionados con la etiología, el tratamiento y la prevención de las anemias nutricionales. Tales análisis son importantes para el establecimiento de normas y programas públicos. Como resultado de los esfuerzos de estos grupos de estudio se cuenta con la siguiente serie de informes:

* Pautas para la Erradicación de la Anemia por Deficiencia de Hierro (1978)

* Anemia por Deficiencia de Hierro en la Infancia y la Niñez (1979)

* Defidiencia de Hierro en la Mujer (1981)

* Efecto del consumo de Cereales y Leguminosas en la Disponibilidad del Hierro (1982)

Todos estos informes pueden obtenerse, sin costo, en:

The Nutrition Foundation, Inc.
1126 Sixteenth Street, (Northwest)
Washington D. C., 20036
E.E.U.U.