

## Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro sobre la salud humana

José Boccio<sup>1</sup>, María Concepción Páez<sup>2</sup>, Marcela Zubillaga<sup>1</sup>, Jimena Salgueiro<sup>1</sup>, Cinthia Goldman<sup>1</sup>, Domingo Barrado<sup>1</sup>, Margarita Martínez Sarrasague<sup>1</sup> y Ricardo Weill<sup>3</sup>

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires-Argentina<sup>1</sup>, Centro de Investigaciones en Nutrición, Universidad de Carabobo, Valencia. Hospital Angel Larralde, Valencia-Venezuela<sup>2</sup>, Departamento de Industrias Agrarias. Universidad de Morón, Buenos Aires-Argentina<sup>3</sup>

**RESUMEN.** La anemia y la deficiencia nutricional de hierro afectan a gran parte de la población mundial. En este artículo se discute las principales causas y consecuencias que produce esta deficiencia nutricional sobre la salud humana.

**Palabras clave:** Hierro, anemia, deficiencia de hierro, causas, consecuencias.

**SUMMARY.** Causes and consequences of iron deficiency on human health. Anaemia and nutritional iron deficiency significantly affect the world population. In this article we discuss the main causes and consequences that this nutritional deficiency produces on human health.

**Key words:** Iron, anaemia, iron deficiency, causes, consequences.

### INTRODUCCION

La anemia, causada en la mayoría de los países de la región Latinoamericana por una deficiencia en calidad o en cantidad de hierro en la dieta, es la carencia nutricional más frecuente, afectando a un 34% de la población mundial, de las cuales un 80% viven en los países en vías de desarrollo. En estos países, se estima que entre 30% y 40% de los niños más jóvenes y las mujeres pre-menopausicas están afectados por la deficiencia de hierro, llegando a valores de hasta un 80% en algunas poblaciones infantiles de Latinoamérica, mientras que en los países desarrollados su prevalencia es de un 10% o inferior a dicho valor (1-6).

#### Grupos de riesgo

Los grupos que poseen una mayor probabilidad de sufrir deficiencia de hierro, corresponden a aquellos grupos poblacionales en los que existe un inadecuado consumo y/o asimilación de hierro de la dieta, asociado a un aumento de su demanda. Entre estos se encuentran los lactantes, niños pequeños, adolescentes, embarazadas y mujeres en edad reproductiva (4,6)

En el caso de los lactantes y niños pequeños la prevalencia de la deficiencia de hierro es mayor entre los cuatro meses y los dos a tres años de edad, debido a que se combina el consumo de una dieta pobre de hierro y de baja biodisponibilidad, con una mayor demanda de este nutriente como consecuencia de la alta velocidad de crecimiento. Durante los primeros 4 a 6 meses de vida, el niño lactante satisface sus necesidades de hierro a expensas de sus reservas

corporales y de la leche materna, que aun cuando no tiene un alto contenido de hierro, este es altamente disponible; a partir de los 4 a 6 meses de vida, las reservas corporales han sido depletadas y la dieta debe aportar la cantidad suficiente para cubrir los requerimientos (7). El consumo excesivo de leche de vaca la que no aporta una cantidad suficiente de hierro biodisponible, y el agotamiento de las reservas colocan a este grupo de edad en situación de riesgo de una deficiencia de hierro. En el caso particular de Argentina, se ha demostrado que, como consecuencia de la utilización de leche de vaca no fortificada con hierro como alimento principal entre los niños de nueve a veinticuatro meses de edad existe una prevalencia de anemia cercana al 50% (8). De todas formas la deficiencia de hierro en este grupo poblacional es principalmente como consecuencia de dietas escasas en hierro absorbible, situación que en términos generales está asociada a la situación socioeconómica de la región (6).

Durante el período de la adolescencia, la deficiencia de hierro se debe al rápido crecimiento que caracteriza a esta etapa, ya que los adolescentes aumentan entre 9 y 10 kilogramos por año durante el período de máximo crecimiento, denominado brote puberal, que ocurre entre los 12 y 15 años de edad. Estas condiciones de rápido crecimiento van acompañadas de la síntesis de nuevas biomoléculas que contienen hierro en su estructura, fundamentalmente hemoglobina, situación que produce un aumento de los requerimientos de hierro. En el caso de las niñas, el inicio de la menstruación durante este período incrementa aun más las necesidades de este metal y en consecuencia aumenta el riesgo de sufrir deficiencia de hierro (4, 6).

En el caso de las mujeres en edad fértil, las principales causas que predisponen a este grupo a sufrir deficiencia de hierro son las pérdidas excesivas de sangre durante la menstruación. La utilización de los diferentes métodos anticonceptivos es un factor coadyuvante que puede aumentar la prevalencia de la deficiencia de hierro en este grupo poblacional, ya que la utilización de dispositivos intrauterinos puede aumentar hasta en un cincuenta por ciento las pérdidas de sangre y consecuentemente las de hierro. Sin embargo, la utilización de anticonceptivos orales disminuye significativamente las pérdidas de sangre menstrual (4).

Durante el embarazo existe un aumento de los requerimientos de hierro como consecuencia del rápido crecimiento de la placenta, del feto y de la expansión de la masa globular, lo que produce que los requerimientos totales de hierro en el embarazo sean de aproximadamente unos 1000 mg. Este aumento de los requerimientos suele ser compensado en parte por el hierro proveniente de los depósitos orgánicos del metal, que normalmente en el caso de las mujeres suele ser de unos 300 mg; el resto, unos 700-900 mg es compensado por un aumento de la absorción del hierro dietario. Es por ello que los depósitos de hierro luego del parto están prácticamente agotados y esta situación es un factor de riesgo más para este grupo poblacional, sobre todo en el caso de que se produzca otro embarazo en forma consecutiva (4, 6).

Sin embargo, las mujeres post menopáusicas al igual que los hombres, no constituyen verdaderos grupos de riesgo, pues en estos casos no existe un aumento extraordinario de los requerimientos de este mineral, razón por la cual, en términos generales, el hierro contenido en la dieta normalmente es suficiente para cubrir los requerimientos fisiológicos del metal (4).

#### **Causas de la deficiencia de hierro**

Resulta sorprendente que, siendo el hierro uno de los elementos más abundantes del planeta, la deficiencia del mismo represente uno de los problemas nutricionales más relevantes. Sin embargo la explicación la podemos hallar teniendo en cuenta que la mayor parte del hierro que ingerimos con los alimentos corresponde a formas poco solubles del metal y en consecuencia, de baja biodisponibilidad.

También hay que considerar los cambios en los hábitos alimentarios ocurridos durante los últimos años. Con el fin de disminuir la ingesta calórica y evitar así la obesidad, es probable que la disminución de la ingesta energética, haya llevado concomitantemente a una disminución en la ingesta de hierro, de forma que se llegue a provocar la aparición de anemia en alguno de los grupos de riesgo (4,6).

La principal causa de la deficiencia nutricional de hierro y de anemia ferropénica, es una incorporación insuficiente del hierro al organismo de acuerdo a los requerimientos

fisiológicos del mismo (4, 6).

Los principales factores que determinan una adecuada incorporación del hierro al organismo son: la cantidad de hierro total ingerido con la dieta, la proporción de hierro hémico y no hémico de la misma, la presencia de activadores e inhibidores de la absorción de hierro no hémico contenido en el alimento y el estado nutricional de la persona para este elemento (9).

A su vez, estos factores dependen del estado fisiológico de la persona, de los hábitos culturales y de la situación socioeconómica de la región. Así por ejemplo, los habitantes de los países en vías de desarrollo, debido a su desfavorable situación socioeconómica, consumen una insuficiente cantidad de alimentos que contienen hierro, o bien, consumen una cantidad adecuada, pero de una dieta que contiene fundamentalmente hierro de tipo no hémico, bajo contenido de ácido ascórbico y/o carne y un elevado contenido de fitatos, taninos y otros inhibidores de la absorción del hierro no hémico, que reducen la asimilación del mismo en el alimento. Por otra parte, los habitantes de los países desarrollados, en general consumen cantidades adecuadas de alimentos que contienen fundamentalmente hierro de tipo hémico y una alta relación de activadores/inhibidores de la absorción de hierro no hémico. Es por ello que la deficiencia nutricional de hierro posee una mayor incidencia en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados (6-13).

Estos factores causales de la deficiencia de hierro, surgen como conclusión de un estudio realizado en 1988 por un comité de expertos de la FAO/OMS. En el mismo las dietas del mundo son divididas en tres categorías de acuerdo a la biodisponibilidad del hierro contenido en las mismas en baja, intermedia y alta. En éstas, los porcentajes de absorción de una mezcla de hierro hémico y no hémico es de aproximadamente 5%, 10% y 15% respectivamente, para individuos con ausencia de hierro de reserva, pero con reservas de hierro de transporte normales (9,14).

Así por ejemplo, teniendo en cuenta la cantidad de estimuladores e inhibidores de la absorción de hierro en la comida, una dieta de baja disponibilidad está constituida principalmente por cereales, leguminosas y tubérculos que proporcionan un alto contenido de fitatos; además, usualmente su contenido de carne y ácido ascórbico es inferior a los 50 g y 30 mg respectivamente. En personas con deficiencia, la absorción total de hierro está por debajo de 1 mg/día pese a que su ingesta puede ser superior a los 15 mg/día. Esta baja asimilación del hierro contenido en la dieta explica los altos índices de anemia observados aún en los grupos de la población considerados de bajo riesgo. Este tipo de dieta es consumida por las poblaciones de bajo nivel socioeconómico que viven en África, Asia y algunas regiones de Latinoamérica (9,14).

Una dieta de biodisponibilidad intermedia contiene una

elevada cantidad de cereales, tubérculos y legumbres, por lo que el contenido de fitatos es elevado, pero a diferencia del caso anterior, la ingesta de carne y ácido ascórbico es superior a los 50 g y 30 mg respectivamente. En este caso la absorción del hierro no hémico es de aproximadamente un 8%, lo que provoca que la absorción de hierro total contenido en el alimento sea de 1.2 a 1.7 mg/día. En consecuencia la anemia por deficiencia de hierro está restringida principalmente a los grupos poblacionales considerados de riesgo. Este tipo de dieta es consumida en ciertas regiones de Latinoamérica por poblaciones de estrato socioeconómico bajo (9,14).

Las dietas con alta biodisponibilidad, contienen un bajo contenido de inhibidores y generosas cantidades de carne (superior a 100 g) y de ácido ascórbico (mayor a 50 mg). En este caso la absorción del hierro no hémico está favorecida y es cercana al 15%, lo que determina que la absorción total del hierro contenido en la comida sea mayor a 1.8 mg/día. En esta situación, la anemia por deficiencia de hierro está restringida fundamentalmente a los grupos poblacionales de riesgo pero en menor magnitud. Este tipo de dieta es consumida por las poblaciones de Latinoamérica de nivel socioeconómico medio y alto y por las poblaciones de las regiones desarrolladas (9,14).

Otro elemento que interfiere con la biodisponibilidad del hierro de la dieta es el calcio, el agregado de calcio a una comida en forma de leche o sal inorgánica, disminuye el porcentaje de absorción del hierro no hémico en los seres humanos. El efecto del calcio es complejo y los mecanismos por los cuales interfiere con la absorción del hierro no se conocen cabalmente. Investigaciones realizadas en seres humanos sugieren, que el calcio interfiere con la absorción de hierro debido a interacciones que ocurren en el lumen y que parece que involucran a otros compuestos dietarios. El efecto inhibitor depende del tipo de comida, su contenido normal en calcio y en algunas instancias de la inhibición de la degradación de fitatos durante la cocción (15).

Elementos cercanos al hierro en la tabla periódica pueden interferir en la absorción de este. Estudios en animales han demostrado que esto ocurre con el cobalto, níquel, manganeso, zinc y cadmio, sin embargo en humanos solo se ha encontrado interacción entre el hierro y el zinc y esta interacción ocurre únicamente cuando la relación molar de alguno de los dos elementos es muy elevada. Un trabajo realizado por Yardik y col. en 1989 mostró una modesta pero significativa caída del hematocrito y de los niveles séricos de ferritina en 18 mujeres de 25-40 años que tomaban suplemento diario de zinc (50 mg/día) sin hierro adicional. (Referido por Lynch SR 1987) (15).

El consumo inadecuado de otros micronutrientes, como es el caso del cobre y de la vitamina A pueden también comprometer la disponibilidad del hierro de reserva por los diferentes tejidos corporales y por tanto conducir a la anemia (16).

El cobre es un elemento necesario para la síntesis de ceruloplasmina, proteína esencial para el metabolismo del hierro, por lo tanto la deficiencia de cobre resultará en una reducción en el transporte de hierro y una acumulación del mismo en tejidos tales como intestino delgado e hígado (16).

Si bien la anemia por deficiencia de cobre es poco frecuente, ya que los requerimientos diarios de este nutriente son bajos y pueden ser cubiertos a través de la dieta, continúan reportándose casos esporádicos. Entre los factores que predisponen a una anemia por deficiencia de cobre se encuentran antecedentes de malnutrición, de malabsorción, bajo peso al nacer y un aporte insuficiente de este elemento traza a través de dietas parenterales. Los niños prematuros tienen reservas corporales de cobre más bajas que los niños a término y estas reservas son insuficientes para cubrir sus necesidades diarias durante la lactancia. El consumo de leche de vaca de forma exclusiva en niños lactantes, también puede conducir a una deficiencia de cobre ya que el contenido de cobre en ella es mucho más bajo que el de la leche humana. La deficiencia de cobre nunca se ha descrito en niños alimentados con lactancia materna exclusiva ni en niños a término alimentados con fórmulas que contienen cantidades adecuadas de cobre (más de 40 µg/dl) (17).

Diversos estudios tanto experimentales como en poblaciones humanas, han demostrado que la deficiencia de vitamina A afecta el transporte de hierro y la producción de células rojas en la sangre, por lo que un consumo inadecuado de esta vitamina resulta en una anemia microcítica leve, que se caracteriza por una disminución en las concentraciones séricas de hierro, en el porcentaje de saturación de la transferrina y un aumento del almacenamiento de hierro en hígado y bazo (18-22).

Debido a que la hipovitaminosis A es un problema nutricional prevalente en los países en desarrollo, y a que en algunos casos aún cuando la ingesta de hierro sea adecuada la anemia persiste, puede considerarse que la deficiencia de vitamina A es un factor de importancia en la etiología de la anemia en estas regiones.

La situación de los países en vías de desarrollo muchas veces se ve agravada como consecuencia de la alta tasa de infestación por parásitos hematófagos como el anquilostomas, el *Trichuris trichura*, entre otros. Así por ejemplo la tasa de prevalencia varía entre un 10 a 20% en las zonas secas y hasta en un 80% en las zonas cálidas y húmedas con un pobre saneamiento ambiental (23,24).

El mecanismo por el cual estos parásitos producen pérdidas de hierro, es debido a las pérdidas de sangre a nivel intestinal, ya que los mismos se adhieren a la mucosa del intestino delgado ingiriendo tejido y sangre. Distintos estudios han demostrado que la magnitud de la pérdida de sangre y en consecuencia la de hierro, se correlaciona con el número de parásitos o carga parasitaria. Estas pérdidas suelen ser

importantes, ya que los individuos con una carga parasitaria de intensidad moderada pierden una cantidad de sangre equivalente a 1.2 a 2.3 mg de hierro por día. Esta elevada pérdida de hierro produce una alta proporción de anemia en las regiones donde existe una alta prevalencia de infestación, llegando a ser responsable de producir anemia con una incidencia de hasta un 41% en los grupos poblacionales de riesgo (24).

La inflamación crónica y los procesos bacterianos severos son causas bien reconocidas de anemia. Se sabe que la anemia que acompaña a estos procesos, es primariamente debida a la subproducción de eritrocitos con un bajo índice reticulocitario y es habitualmente normocrómica y normocítica. Sin embargo 30-50% de los pacientes tienen glóbulos rojos que son hipocrómicos y microcíticos, y casi siempre el hierro sérico, la capacidad de combinación y saturación de transferrina están disminuidas en presencia de depósitos de hierro adecuados. Si bien la alteración del metabolismo del hierro y de la eritropoyesis están presentes juntas, se piensa que la última es la más importante ya que durante estos procesos crónicos la ingestión de hierro aumenta el nivel de ferritina sérica pero no corrige la anemia mientras que la eritropoyetina si normaliza los hematocrito en estos pacientes. Por otra parte los niveles del receptor sérico de transferrina que en pacientes con deficiencia de hierro se encuentran elevados, habitualmente no están elevados en los pacientes que presentan anemia ante los procesos inflamatorios o infecciones crónicas (25).

Poca es la información que hay respecto a los cambios hematológicos en las afecciones febriles agudas leves a moderadas en la infancia debido a infecciones virales. En algunos estudios, se ha podido comprobar que los días siguientes a una infección aguda se produce una baja significativa en la concentración de hemoglobina, en las concentraciones séricas de hierro y en el porcentaje de saturación de transferrina, acompañado de un aumento significativo de la ferritina sérica. Sin embargo, debido a que la ferritina es una proteína de fase aguda positiva no puede ser considerada como un indicador adecuado del estado de hierro durante los procesos infecciosos. La incorporación de nuevos indicadores del estado de hierro, que no sean susceptibles a cambios por el proceso infeccioso *per se*, permitirá establecer si la deficiencia de hierro acompaña a la anemia en las afecciones virales o afecciones agudas (25).

Otro factor importante que podría estar relacionados con las altas tasas de anemia y deficiencia de hierro en los países en vías de desarrollo son los altos índices de infección por *Helicobacter pylori* (Hp) del orden del 60% al 98%. Que no solo afecta la biodisponibilidad del hierro en el alimento sino también la de ciertas vitaminas como C, B12 y ácido fólico estrechamente relacionados con el metabolismo del hierro.

Diferentes estudios han demostrado la asociación existente

entre la infección por Hp con la deficiencia de hierro y anemia. Sin embargo, el mecanismo por el cual la infección por Hp causa deficiencia de hierro no esta bien establecido. Se han sugerido diferentes mecanismos por los cuales esto podría ocurrir. Así por ejemplo, uno de los principales factores podría ser la significativa disminución en la secreción de ácido clorhídrico lo que causaría hipo o aclorhidria provocando una disminución en la solubilización y absorción de hierro. El Hp también podría causar deficiencia de hierro por competición con el huésped en la absorción de hierro; ya que el hierro es un factor de crecimiento esencial para esta bacteria, la cual posee proteínas externas de membrana que intervienen en la captación específica de hierro; como así también, proteínas intracelulares de depósito de características similares a la ferritina. La infección por Hp ha sido asociada a una disminución en la biodisponibilidad de vitamina C y menor secreción y contenido de la misma en el jugo gástrico, lo que provocaría una disminución en la absorción de hierro. Probablemente la infección por Hp provoque deficiencia de hierro como consecuencia de la sumatoria de estos factores más que al efecto individual de alguno de ellos (26-29).

En el caso de la vitamina C se ha demostrado que el Hp produce serias modificaciones en su metabolismo, que como mencionamos anteriormente produce una disminución en su biodisponibilidad y concentración en el jugo gástrico. Woodward y col en un estudio bien protocolizado realizado sobre 1106 individuos, demostraron que las concentraciones plasmáticas de vitamina C de los pacientes infectados con Hp eran un 20% inferior con respecto a los no infectados; mientras Banerjee y col observaron un incremento significativo de los niveles de vitamina C plasmática luego de la erradicación de Hp. El mecanismo por el cual el Hp disminuye la biodisponibilidad de la vitamina C podría ser como consecuencia de una inactivación irreversible de la vitamina C ingerida dentro del lumen intestinal previa a su absorción. Diferentes estudios han demostrado que el Hp produce una disminución de la vitamina C en el estómago como consecuencia de su degradación a ácido dehidroascórbico (DHAA), este metabolito puede ser posteriormente oxidado en forma irreversible a ácido 2,3-diceto-1-gluconico. El DHAA es inestable a valores de pH elevados razón por la cual la hipo o aclorhidria puede disminuir aún más la estabilidad y en consecuencia la biodisponibilidad de esta vitamina. La deficiencia de vitamina C podría ser mucho mas grave en aquellos países poco desarrollados ya que al bajo consumo de alimentos ricos en esta vitamina se le debe añadir altas tasas de infección por Hp lo que provocara una significativa disminución en la biodisponibilidad sistémica de esta vitamina (30-38).

Con respecto a las vitaminas del grupo B, se ha encontrado una fuerte asociación entre deficiencias de estas vitaminas e

infección por Hp. Así por ejemplo, se ha demostrado que la infección por Hp reduce significativamente la absorción y en consecuencia la biodisponibilidad de la vitamina B 12; a su vez, se ha demostrado que la sola erradicación de la bacteria produce una normalización del estado nutricional para esta vitamina. También se ha demostrado el efecto negativo que posee la infección por Hp en el metabolismo del ácido fólico. Se ha observado una marcada disminución de esta vitamina en los pacientes infectados. La reducción en la absorción de ácido fólico puede ocurrir como consecuencia de un aumento en el pH del jugo gástrico y/o como consecuencia de una disminución en la concentración de vitamina C en el mismo, situación frecuentemente observada en los pacientes infectados con Hp. (39-41).

En consecuencia, una infección prolongada por Hp, como es frecuente en las regiones en vías de desarrollo, puede provocar modificaciones significativas en la absorción de varios micronutrientes con su consecuente deficiencia; generando alteraciones sobre la salud de los individuos y en especial en el correcto crecimiento de los niños en aquellas regiones ampliamente afectadas por infección con Hp.

### **Consecuencias de la deficiencia de hierro**

El hierro, se encuentra formando parte de numerosas biomoléculas con diferentes funciones bioquímicas y fisiológicas. Su deficiencia produce diferentes trastornos funcionales, los que generalmente aumentan a medida que se produce la depleción de los compuestos esenciales del metal. Muchas de las manifestaciones clínicas son consecuencia de la anemia; sin embargo, otras pueden deberse a la disminución de hierro en los distintos tejidos o bien ser una combinación de ambos procesos (4,6).

Las principales alteraciones relacionadas con la deficiencia de hierro son las siguientes:

#### **Capacidad de trabajo**

La relación entre el estado del hierro y la capacidad de realizar una actividad física determinada fue estudiada en modelos animales y en seres humanos, donde los resultados experimentales demuestran que la deficiencia de hierro, además de producir anemia, provoca modificaciones significativas en el metabolismo muscular, produciendo una disminución de la capacidad de desarrollar un ejercicio o trabajo prolongado, probablemente como consecuencia de las modificaciones producidas a nivel de la utilización de la glucosa como fuente de energía (42-44).

En el hombre, esta disminución en la capacidad de trabajar puede tener una gran implicancia en la productividad, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde los niveles de deficiencia de hierro son elevados y la actividad productiva es fuertemente dependiente del trabajo físico de la población. Los trabajos de investigación llevados a cabo en Indonesia y

Sri Lanka lo demuestran, ya que se observó una menor capacidad de trabajo en aquellos trabajadores anémicos con respecto a aquellos que poseían valores normales de hemoglobina. Además se observó que el suministro de suplementos de hierro no solo disminuía la prevalencia de anemia, sino que también aumentaba la capacidad de trabajo de los trabajadores. Así por ejemplo, en las personas con anemia moderada, un 10% de aumento en sus niveles de hemoglobina, provoca un aumento en su productividad entre un 10 y 20 % (44-46).

#### **Regulación de la temperatura corporal**

Durante la deficiencia de hierro y principalmente en la anemia ferropénica existe una alteración metabólica que consiste en la incapacidad de mantener la temperatura corporal en un ambiente frío. Diversos estudios llevados a cabo en modelos animales y en seres humanos, demostraron que existe una alteración en el metabolismo, secreción y utilización de las hormonas tiroideas durante la deficiencia de hierro. Estas hormonas intervienen en los procesos de termogénesis de los mamíferos manteniendo y controlando su temperatura corporal, razón por la cual cualquier alteración en alguna de las fases reguladoras del metabolismo de estas hormonas puede producir una alteración de la capacidad termorreguladora del organismo (47-49).

#### **Desarrollo psicomotor**

Cada vez son más los trabajos que evidencian los efectos que produce la anemia por deficiencia de hierro en el desarrollo mental y motor del niño. Es importante tener en cuenta que el aumento de la prevalencia de anemia ocurre entre los 6 y 24 meses de edad, que coincide con el crecimiento del cerebro y con la adquisición de las habilidades cognitivas y motoras del niño. Esto concuerda con que la mayor incorporación de hierro al encéfalo ocurre durante el período de mayor velocidad de crecimiento del sistema nervioso y si dicha incorporación de hierro no ocurre en este estadio temprano del desarrollo, aparentemente resulta difícil restablecer las concentraciones normales de hierro en el encéfalo en el período adulto (50).

Las funciones neurofisiológicas y bioquímicas que desempeña el hierro en el sistema nervioso se basan en que el hierro interviene en importantes procesos, como la producción y mantenimiento de la mielina, la regulación del metabolismo de la dopamina, serotonina y GABA, además de formar parte de muchas enzimas relacionadas con la síntesis de diversos neurotransmisores (51).

Diversos estudios experimentales llevados a cabo en modelos animales y en seres humanos, han demostrado que la anemia por deficiencia de hierro produce cambios en la conducta y el desarrollo psicomotor. Los trabajos realizados por Andraca (50) y Lozoff (52) coinciden en mostrar la

existencia de una disminución de los índices de desarrollo mental y motor en los lactantes anémicos pero no en aquellos que son deficientes en hierro pero que no sufren anemia. Por otra parte, si bien en algunos trabajos se sugiere que la anemia por deficiencia de hierro produce cambios en el desarrollo de características irreversibles, esto aún no ha sido claramente demostrado y puede ser que ello dependa de la severidad de la anemia, la cronicidad y el momento en que se establezca la misma (50).

### **Resistencia a las infecciones**

Diversos estudios realizados por distintos investigadores relacionando la deficiencia de hierro con la resistencia a las infecciones han arrojado diferentes resultados siendo muchos de ellos contradictorios (53).

Si bien algunos estudios sugieren que una leve deficiencia de hierro pudiera ser negativa para el desarrollo de diversos microorganismos patógenos, otros estudios sugieren la existencia de una menor resistencia a las infecciones en la deficiencia de hierro (53). En el caso de los seres humanos, se ha observado una alteración en el funcionamiento del sistema inmune celular y humoral durante la deficiencia de este metal (54). Sin embargo, si bien existen diferentes trabajos que sugieren un descenso de la incidencia de las infecciones durante la deficiencia de hierro, no existen aún resultados concluyentes que demuestren que la deficiencia de hierro por sí misma provoque un aumento en este tipo de patología. Por lo tanto, la información existente hasta el momento sobre este tema es incompleta y no concluyente, lo que evidencia la necesidad de continuar los estudios en este campo (55).

### **Absorción de metales tóxicos**

Se ha encontrado que la deficiencia de hierro, al igual que la deficiencia de diferentes metales esenciales, produce un aumento de la absorción de otros metales, siendo algunos de ellos sumamente tóxicos (56).

Diferentes estudios demuestran que durante la deficiencia de hierro existe un aumento en la absorción intestinal de plomo, que puede provocar un aumento importante de la incidencia de saturnismo especialmente en los niños pequeños (57). Las personas adultas que sufren deficiencia de hierro, también están expuestas a sufrir intoxicación con plomo, pues en éstas la absorción intestinal de este metal pesado también se encuentra significativamente aumentada (58).

La absorción de cadmio y complejos de este metal tóxico también está aumentada durante la deficiencia de hierro, situación que puede provocar una significativa alteración en el metabolismo del cinc, a través de la unión de este metal tóxico a los sitios de unión de la metalotioneína. Esta interferencia puede provocar profundos cambios en el metabolismo y transporte de cinc, lo que puede producir

significativas alteraciones en el crecimiento de los niños (56).

Durante la deficiencia de hierro también existe un aumento de la absorción de aluminio, que puede interferir en el metabolismo del calcio y provocar las consecuentes alteraciones fisiológicas (56).

De esta manera podemos observar como la deficiencia de algunos metales esenciales pueden provocar efectos tóxicos mediados por un aumento de la absorción de ciertos metales tóxicos.

### **Embarazo y recién nacido**

La deficiencia de hierro afecta a la mayor parte de las mujeres embarazadas. Aquellas mujeres que afrontan un embarazo sin una adecuada cantidad de hierro en sus depósitos y/o aquéllas cuyo suministro de hierro es insuficiente, tienen un alto riesgo de sufrir deficiencia de hierro o anemia. Los datos existentes sugieren que la deficiencia de hierro durante el embarazo, afectan tanto la salud de la madre como la del recién nacido (56).

En la madre, la anemia está asociada con un aumento de la mortalidad; algunos estudios como los realizados en Inglaterra, muestran que aún un grado moderado de anemia ( $Hb < 8.9$  g/dl) está asociado con un aumento del índice de mortalidad, siendo la anemia grave la causante de una de cada cinco muertes maternas. Si bien los mecanismos por los cuales la anemia provoca este efecto no han sido bien establecidos, se ha observado que existe una correlación entre la anemia y un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca durante el trabajo de parto, una menor tolerancia a las pérdidas de sangre durante el parto, una menor resistencia a las infecciones y un mayor tiempo de cicatrización de las heridas (46,59,60).

Si bien no existe mucha información sobre la morbilidad materna asociada a la anemia por deficiencia de hierro, dos estudios realizados en la India y otro en Estados Unidos, demostraron que mujeres embarazadas anémicas poseían bajos índices de estimulación linfocitaria y mayor predisposición a sufrir enfermedades infecciosas, mientras que la suplementación con hierro mejoraba significativamente la estimulación linfocitaria, situación que puede asociarse a un aumento de la respuesta inmune y resistencia a las infecciones durante el parto (59, 61-64).

Con respecto a la salud del recién nacido, se ha demostrado que cuando la madre tiene anemia, el riesgo de parto prematuro aumenta 2,7 veces; del mismo modo, los niños recién nacidos de madres anémicas, presentan un peso menor que el normal con una frecuencia 3.1 veces superior a la de las madres normales. También, la anemia grave es la responsable de la muerte de aproximadamente el 30% de los niños anémicos hospitalizados que no reciben una transfusión de sangre inmediata, mientras los que sí la reciben, están expuestos a otros riesgos. Por otra parte, otro

estudio realizado en la India, demostró que los niños nacidos de madres que padecieron anemia durante el embarazo poseían disminuida significativamente su respuesta inmune, ya que presentaban una menor respuesta blastogénica a PHA, indicando una depresión de la función de las células T-supresoras (46, 62-64).

Algunos estudios favorecen la hipótesis que los niveles de hierro del recién nacido están relacionados con el estado de hierro de la madre y que el estado del hierro de la unidad materno-fetal es dependiente del hierro ingerido, el cual es necesario para prevenir la deficiencia de hierro de la madre como la del recién nacido (65). En este sentido los estudios realizados tempranamente por Strauss demostraban que el recuento de eritrocitos de los niños no se correlacionaba con la anemia de la madre en el momento del parto, pero al año de edad, los niños nacidos de madres anémicas, poseían la mitad de la concentración de hemoglobina comparado con los niños nacidos de madres no anémicas (59).

Preziosi (66), demostró que las madres que recibían un suplemento de hierro durante el embarazo no sufrieron anemia con respecto al grupo placebo que no recibió suplemento de hierro, el cual mostró altos valores de incidencia de anemia. Los niños nacidos de madres anémicas y no anémicas no mostraron diferencias significativas en los valores de los parámetros hematológicos de sangre obtenida del cordón; sin embargo, a los tres meses de edad los niveles de ferritina sérica fueron significativamente superiores en los niños nacidos de madres no anémicas. Por otra parte se encontró que los valores de los parámetros antropométricos de los niños nacidos de madres no anémicas eran significativamente superiores con respecto al de los niños nacidos de madres anémicas.

Sin embargo Milman (67), encontró que los niños nacidos de madres que habían recibido suplementos de hierro y que por lo tanto no eran anémicas, mostraban niveles de ferritina sérica significativamente más elevados que aquellos nacidos de madres que no habían tomado ningún suplemento y que por lo tanto mostraban altos índice de anemia.

Estos resultados evidencian una fuerte dependencia del estado del hierro durante el embarazo con respecto a la salud del niño y de la madre y en consecuencia los potenciales efectos deletéreos sobre la salud de ambos que puede causar la deficiencia de hierro durante el embarazo.

### Impacto económico

Si bien resulta difícil evaluar el costo monetario que representa la tragedia personal y social de pérdidas humanas causadas por la deficiencia de hierro, el Banco Mundial pudo estimar que las pérdidas económicas causadas por la malnutrición de micronutrientes, en la cual deficiencia de hierro es la de mayor prevalencia, representan en incapacidades y muertes, un costo del 5% del Producto Bruto

Interno (PBI) en aquellos países que se encuentran significativamente afectados (46). Así por ejemplo, en un país como la Argentina con un PBI estimado para el año 2003 de 152.726 millones de dólares, la deficiencia de hierro y otros micronutrientes provocarían un costo económico de alrededor de unos 7.625 millones de dólares. Similares análisis se pueden realizar en otras regiones altamente afectadas por la deficiencia de micronutrientes. Sin embargo, la solución a este problema, mediante la implementación de estrategias adecuadas como puede ser la fortificación de alimentos, tiene un costo económico inferior al 0.3% del PBI, representando una relación costo-beneficio cercana a 20. En otras palabras, esto significa que por cada dólar invertido en la prevención de estas deficiencias nutricionales se evitan gastar 20 dólares para solucionar sus consecuencias (46).

Por lo tanto podemos concluir que la deficiencia de hierro es un problema mundial que acarrea graves consecuencias no solo sobre la salud de las poblaciones que la padecen, sino también a nivel económico en aquellas regiones significativamente afectadas por esta deficiencia nutricional. Afortunadamente, las vías para solucionar este problema han demostrado poseer una relación costo efectividad favorable. Sin embargo, la aplicación de estas medidas requieren de una concreta decisión política y que los recursos necesarios se movilicen en forma adecuada y coordinada para lograr este objetivo.

### REFERENCIAS

1. Viteri F. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr Rev* 1997; 55:195-209.
2. WHO. Commission on Health and Environment. Report of the panel on food and agriculture. World Health Organization. Geneva. 1992.
3. OPS/OMS. First report on the world nutrition situation. A report compiled from information available to the United Nations Agencies of the ACC/SNC. Washington D.C. U.S.A. 1987.
4. Dallman P. Iron. Present knowledge in nutrition. Sixth edition. International Life Sciences Institute. ILSI. North America. 1990.
5. Rose D, Smallwood D, Blaylock J. Socio-economic factors associated with the iron intake of preschoolers in the United States. *Nutr Res* 1995;15:1297-1309.
6. Ray Yip. Iron. Present knowledge in nutrition. Sixth edition. International Life Sciences Institute. ILSI. North America. 2002.
7. Taylor PG, Méndez-Castellano H, Fossi M, López Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Jaffé W, Tropper E, Ramírez J, Martínez Torres C, Leets I, Layrisse M. Deficiencia y absorción de hierro, su relación en niños y adolescentes de los Estratos IV y V. Venezuela. En: La Familia y el Niño en Iberoamérica y el Caribe. Fundacredesa. Ministerio de la Secretaría de la Presidencia de la República. Caracas, Venezuela: 1990: 323-336.

8. Calvo E, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 months from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:534-540.
9. Layrisse M, García-Casal. Estrategia para la prevención y disminución de la prevalencia de deficiencia de hierro a través de la alimentación. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997; 163-175.
10. Monsen E, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted M, Cook J, Mertz W, Finch C.. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:134-141.
11. Layrisse M, Martínez-Torres C, Leets I, Taylor P, Ramirez J. Effect of histidine, cysteine, glutathione or beef on iron absorption in humans. *J Nutr* 1984;114:217-223.
12. Taylor P, Martínez-Torres C, Romano E, Layrisse M. The effect of cysteine-containing peptides related during meat digestion on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1986; 43:68-71.
13. Siegenberg D, Baynes R, Bothwell T, Macfarlane B, Lamparelli R, Car N, MacPhail P, Schmidt U, Tal A, Mayet F. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:537-541.
14. FAO/OMS. Necesidades de vitamina A, hierro, folato y vitamina B<sub>12</sub>. Informe de una consulta mixta FAO/OMS de expertos. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma. 1991.
15. Lynch SR. Absorción de hierro: Interacción con otros nutrientes. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997: 49-65.
16. Groff JM y Gropper SS. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Third Edition. Wadsworth/Thomson Learning. USA. 2000: 402-419
17. Shaw J. Copper deficiency in term and preterm infants. En: *Nutritional Anemias* (Fomon S y Ztolkin S Editores). Nestlé Nutrition Workshop Series. Raven Press. New York. 1992:105-119.
18. Hodges RE, Sauberlich HE, Canham JE.. Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:876-885.
19. Mejia LA, Hodges RE, Rucker RB. Clinical signs of anemia in vitamin A-deficiency rats. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1439-1444.
20. Mejia LA, Chew F. Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr* 1988;48:595-600
21. Sijtsma KW, VanDen Berg GJ, Lemmens AG. Iron status in rats fed on diets containing marginal amounts of vitamin A. *Br J Nutr* 1993;70:777-785
22. Roodenburg AJ, West CE, Yu S, Beynen AC. Comparison between time-dependent changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron. *Br J Nutr* 1994; 71:687-699.
23. Atukorala T, Silva L, Dechering W, Dassenaeike T, Perera R. Evaluation of effectiveness of iron-folate supplementation and anthelmintic therapy against anemia in pregnancy. A study in the plantation sector of Sri Lanka. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:286-292.
24. Stoltzfus R, Dreyfuss M, Chwaya H, Albonico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nut Rev* 1997; 55:223-232.
25. Walter T; Olivares M, Pizarro F, Muñoz C. Hierro, Anemia e Infección. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997:87-106.
26. Perez-Perez G, Israel D. Role of iron in *Helicobacter pylori*: its influence in outer membrane protein expression and in pathogenicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1263-1265.
27. Annibale B, Marignani M, Monarca B. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999; 131:668-672.
28. Choe Y, Kim S, Son B. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter*. 1999; 4:135-139.
29. Bini E. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anemia: guilty as charged? *Am J Med* 2001;111:495-497.
30. Woodward M, Tunstall P, McColl K. *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:233-237.
31. Sobala G, Schorac C, Lynch D, Gallacher B, Dixon M, Axon A. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentration. *Gut*. 1993; 34: 1038-1041.
32. Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, Mavrogeorgis A, Kalogeropoulos N, Giannikos N. *Helicobacter pylori* infection and gastric juice vitamin C levels: Impact of eradication. *Dig Dis Sci* 1995;40:615-621.
33. Ruiz B, Rood J, Fontham E, Malcom G, Hunter F, Sobhan M. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:533-539.
34. Zhang Z, Patchett S, Perrett D, Katelaris P, Domizio P, Farthing M. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut*. 1998;43:322-326.
35. O'Connor H, Schorah C, Habibzedah N, Axon A, Cockel R. Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. *Gut*. 1989; 30:436-335.
36. Levine M, Conry C, Wang Y, Welch R, Washko P, Dhariwal K. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:3704-3709.
37. Schorah C, Sobala G, Sanderson M, Collis N, Primose J. Gastric juice ascorbic acid: effects of disease and implications for gastric carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1991;53:287S-293S.
38. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie A, McColl K. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*. 1994;35:317-322.
39. Kaptan K, Beyan C, Ural A, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, Finci R, Yalcin A. *Helicobacter pylori*—is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-1353.
40. Carmel R, Perez-Perez G, Blaser M. *Helicobacter pylori* infection and food-cobalamin malabsorption. *Dig Dis Sci* 1994; 39:309-314.

41. Hernández Triana Manuel. *Helicobacter pylori*: la bacteria que mas infecta al ser humano. Rev Cubana Aliment Nutr 2001;15:42-54.
42. Li R, Chen X, Yan H, Deurenberg P, Garby L, Hautvast J. Functional consequences of iron supplementation in iron-deficient female cotton mill workers in Beijing, China. Am J Clin Nutr 1994;59:908-913.
43. Hunt J, Zito C, Erjavec J, Johnson L. Severe or marginal iron deficiency affects spontaneous physical activity in rats. Am J Clin Nutr 1994;59:413-418.
44. Brooks G. Hierro, metabolismo muscular y actividad fisica. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997: 67-85.
45. Basta S, Soekirman D, Karyadi D, Scrimshaw N. Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. Am J Clin Nutr 1979;32:916-925.
46. World Bank. Enriqueciendo la vida: Lucha contra la malnutrición por deficiencia de vitaminas y minerales en los países en desarrollo. Washington. USA. 1996.
47. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. J Nutr 1989;119:772-778.
48. Beard J, Brigham D, Kelley S, Green M. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. J Nutr 1998; 128:1401-1408.
49. Brigham D, Beard J. Iron and thermoregulation: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 1986;36:747-763.
50. Andraca I, Castillo M, Walter T. Desarrollo psicomotor y conducta en lactantes anémicos por deficiencia de hierro. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997: 107-117.
51. Wauben I, Wainwright P. The influence of neonatal nutrition on behavioural development: a critical appraisal. Nutr Rev 1999;57:35-44.
52. Lozoff B, Brittenham G, Wolf A. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. Pediatrics. 1987; 79:981-995.
53. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Muñoz C. Iron, anemia and infection. Nutr. Rev. 1997;55:111-124.
54. Scrimshaw N, SanGiovanni J. Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. Am J Clin Nutr 1997; 66:464S-477S.
55. Fishbane S. Review of issues relating to iron and infection. Am J Kidney Dis 1999;34:47S-52S.
56. Goyer R. Nutrition and metal toxicity. Am J Clin Nutr 1995; 61:646S-650S.
57. Yip R, Dallman P. Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: roles of iron deficiency and lead toxicity. J Pediatr 1984;104:710-713.
58. Watson W, Morrison J, Bethel M, Baldwin N, Lyon D, Dobson H, Moore M Hume R. Food iron and lead absorption in humans. Am J Clin Nutr 1986; 44:248-256.
59. Allen L. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. Nutr Rev 1997;55:91-101.
60. Taylor D, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1982;89:1011-1017.
61. Prema K, Ramalakshmi B, Madhavapeddi R, Babu S. Effect of intramuscular iron therapy in anaemic pregnant women. Indian J Med Res 1982;75:534-540.
62. Kandoy A, Bhatia B, Pandey L, Pandey S, Sen P, Satya K. Cellular immunity status in anaemia in pregnancy. Indian J Med Res 1991;94:11-15.
63. Scholl T. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. Obstet Gynecol 1998; 92:116-166.
64. Scholl T, Hediger M, Fisher R, Scheerer J. Anemia vs. iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. Am J Clin Nutr 1992;55:985-988.
65. Bolt I, Diallo D, Tchernia G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. Curr Opin Hematol 1999; 6:65-70.
66. Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns. Am J Clin Nutr 1997; 66:1178-1182.
67. Millman N, Bergholt T, Byg K, Ericson L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78:749-757.

Recibido: 16-05-2003

Aceptado: 21-03-2004