

Deficiencia de hierro hacia el año 2000

Miguel Layrisse

Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Fisiopatología
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas

RESUMEN. Este es un resumen no exhaustivo de los últimos 50 años sobre la evolución del metabolismo del hierro y de lo que disponemos en la actualidad para el diagnóstico de la deficiencia de hierro y sus efectos sobre la salud. En los años cuarenta la absorción del hierro se practicaba por determinación química. La cantidad de hierro absorbido se calculaba por la diferencia entre la cantidad de hierro ingerido y la cantidad excretada en las heces. El otro método que se usaba para medir la absorción del hierro de la alimentación era la repleción de la hemoglobina. En la década del 70 se señala como importante contribución al metabolismo del hierro la medida de la concentración de ferritina en el plasma para evaluar la deficiencia de hierro y sobrecarga de hierro. Esa misma década marcó para la ciencia del metabolismo del hierro una etapa de avance importante debido al resultado del marcado extrínseco e intrínseco de los alimentos. Los años 70 y 80 se caracterizaron también por la búsqueda de los inhibidores de la absorción del hierro destacándose los efectos inhibidores del café y el calcio, los del té, del zinc y la fibra. La década del 80 y 90 se caracterizaron además por los conocimientos acerca de la absorción del hierro de un alimento, de una comida y de una dieta completa y por el efecto favorable de la fortificación de los alimentos con hierro en los países en vías de desarrollo; también se estudio el efecto del exceso de hierro del organismo para la salud en general, y el infarto del miocardio en particular en países desarrollados.

Palabras clave: Hierro, absorción de hierro, metabolismo del hierro.

Voy a comenzar esta charla con la década del cuarenta, época en que me gradué de Doctor en Medicina y comencé a interesarme en la hematología, obteniendo una beca de la Universidad Central de Venezuela en 1949 para estudiar esa especialidad en el New England Medical Center de Boston bajo la dirección del Dr. William Damashek. En esa década la absorción del hierro se practicaba por determinación química. Los sujetos en estudio se sometían a una dieta por dos ó tres semanas, hospitalizados en una clínica, colectando todas las heces. La cantidad de hierro absorbido se calculaba por la diferencia entre la cantidad de hierro de la dieta y la cantidad excretada. Ya se puede imaginar la pericia de los investigadores para establecer la absorción que era entre 5% y 10% de la ingesta (1), 1 mg en el hombre y 1,5 mg en la mujer por día.

El otro método que se usaba para medir la absorción del hierro de la alimentación era la repleción de la hemoglobina.

SUMMARY. Iron deficiency towards the new millenium. This is a non-comprehensive overview of the latest 50 years about the evolution of iron metabolism and the methodology we currently have for the diagnosis of iron deficiency and its effects on human health. In the 40's iron absorption was determined by chemistry. The amount of iron absorbed was calculated as the difference between dietary iron and excreted iron. The other methods used to measure dietary iron was hemoglobin repletion. In the 70's the measurement of plasmatic ferritin was an important contribution to iron metabolism to assess iron deficiency and iron overload. In the same decade the extrinsic and intrinsic labelled methodology was an important advancement. The 70's and 80's were years where scientists aimed at finding iron absorption inhibitors, namely coffee, calcium, tea, zinc and fiber. The 80's and 90's were characterized for the emerging knowledge an iron absorption from a food, a meal and a complete diet and for the favorable effect of food iron fortification in developing countries. Also for the effect of iron excess in overall health and myocardial infarction in developed countries were studied.

Key words: Iron, iron metabolism, iron deficiency, iron absorption.

Primero se sangraba al sujeto hasta cierta concentración de hemoglobina, se alimentaba con la dieta a estudiar y se esperaba un tiempo prudencial para que concentración de hemoglobina volviera a su valor original. La diferencia entre las dos concentraciones de hemoglobina multiplicado por el volumen total de sangre circulante y dividido por el número de días que duró el experimento estimaba la absorción diaria de hierro de la dieta.

En 1951 Moore and Dubach publicaron los primeros estudios de absorción de hierro de vegetales utilizando cultivos hidropónicos de plantas a las cuales se le inyectaba hierro radioactivo (2). En 1946, los mismos autores ya habían publicado la utilización de inyección intravenosa de hierro radioactivo en conejos para obtener hemoglobina marcada y así poder determinar la absorción del hierro de este compuesto (3).

En 1959 asistí a una reunión de la Organización Mundial de la Salud donde presenté los resultados de prevalencia de anemia por deficiencia de hierro y de folato en el embarazo. Entre los investigadores presentes en esa reunión estaba el Dr. Clement Finch quien me sugirió la posibilidad de colaborar con su laboratorio en Seattle en el estudio de absorción de hierro de los alimentos utilizando los habitantes de esas poblaciones rurales en las cuales la prevalencia de deficiencia de hierro era muy alta debido principalmente a las infecciones por anquilostomo.

Durante la década del 60 trabajé con muestras vegetales de cultivos hidropónicos que me enviaba el Dr. Walker desde Seattle. En el laboratorio del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas preparamos cultivos hidropónicos para los frijoles negros y maíz e inyectamos hierro radioactivo a ternera, conejos y peces de agua salada (pargo) para obtener carne de ternera, pescado y hemoglobina.

Estos estudios finalizados en 1968 fueron publicados en *Blood* 1969 (4), comprendían 131 estudios de absorción de hierro en harina de trigo, harina de maíz, frijoles negros, lechuga, espinaca, soya, carne de ternera, hemoglobina y pescado.

En esa década también colaboré con los doctores Bothwell y Finch en la determinación de la excreción de hierro del cuerpo humano (5). Dicho estudio fue clave para determinar con exactitud la cantidad de hierro excretado, la cual fue de 0.90 por día en hombres de raza blanca de los Estados Unidos y mestizos de Venezuela en comparación con resultados anteriores que señalaban varios miligramos/día.

A finales de esa década publiqué el efecto de interacción de varios alimentos en la absorción del hierro demostrando que la absorción del músculo de ternera y la hemoglobina eran diferentes en absorciones separadas pero iguales cuando se administraba en la misma comida (6). Estos estudios fueron el punto de partida del marcado intrínseco y extrínseco de los alimentos y los conceptos de los pools de hierro hemínico y no-hemínico, que luego se estudiaron con más detalle en la siguiente década.

También derivado de los estudios efectuados por los doctores Roche y Layrisse en esa década se publicó un folleto sobre la naturaleza y causa de la infección por anquilostomo (7) y también por primera vez la reducción de la sobrevida de los glóbulos rojos en la anemia por deficiencia de hierro severa (8) asociados y no asociados con la infección por anquilostomo.

La década del 70 marcó para la ciencia del metabolismo del hierro una etapa de avance importante debido al resultado de marcado extrínseco e intrínseco de los alimentos; el primer estudio fue llevado a cabo en colaboración de los laboratorios de la Universidad de Washington en Seattle y el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, y consistió en agregarle hierro radioactivo (Fe^{55}) a cultivos hidropónicos de vegetales y luego agregarle una sal de hierro marcada con ^{59}Fe , la consistente relación entre los dos isótopos cercana a la unidad indica la factibilidad de estudiar la absorción del

hierro no-hemínico utilizando el marcado extrínseco. La misma relación se obtuvo de una comida de varios alimentos. Resultado de ese experimento fue el punto de partida de otros experimentos en los cuales se utilizaba el marcado extrínseco de los alimentos.

Durante esa década varios investigadores estudiaron la absorción del hierro de dietas locales utilizando el marcado extrínseco de los alimentos entre ellos se señalan a Cook, Hallberg y Monsen (1). Igualmente varios investigadores han estudiado la absorción del hierro de alimentos fortificados con varios compuestos de hierro. Entre otros, se demostró que el hierro EDTA tenía una absorción dos ó tres veces mayor que el hierro del sulfato ferroso. En uno de los estudios se demostró que los fitatos de los cereales tienen poco efecto inhibitor sobre la absorción de este compuesto.

La deficiencia de hierro produce un cambio en la salud, tanto mental como física y ha tomado espacio en la década del 70 y en las siguientes décadas. Desde los estudios de Viteri y Garby sobre la capacidad para el trabajo, seguidos por los trabajos de Pollit, Lozoff, Oski, Walter, Scrimshaw y recientemente con Beard sobre el desarrollo psicomotor y mental (1).

La Compañía Kellogg's han publicado recientemente un folleto sobre el particular titulado "Efectos de la anemia en la deficiencia de hierro en el desarrollo mental y motor y su comportamiento en niños".

Durante esa década varios investigadores estudiaron la absorción del hierro de dietas locales utilizando el marcado extrínseco de los alimentos.

En la década del 70 se señala como importante contribución al metabolismo del hierro la medida de la concentración de ferritina en el plasma para evaluar la deficiencia de hierro y sobrecarga de hierro. La determinación de ferritina en el plasma se realizó primero por radio inmunoensayo y después por ELISA tipo sandwich. Se ha estimado que por cada $\mu g/L$ de ferritina en el plasma hay 8 mg de hierro de reserva.

A la contribución relevante del Dr. James Cook sobre el metabolismo del hierro hay que agregar los estudios sobre el receptor de la transferrina en el suero, el cual es un indicador para evaluar la deficiencia de hierro que aumenta en la medida que disminuyen las reservas de hierro (9).

La década del 70 y 80 se caracterizó también por la búsqueda de los inhibidores de la absorción del hierro destacándose los efectos inhibidores del café y el calcio por los estudios del Dr. Cook, los del té por el Dr. Bothwell y del zinc y la fibra por el Dr. Hallberg (1).

Durante las dos últimas décadas es oportuno mencionar el estudio del Dr. Viteri (10) y colaboradores sobre el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro sustituyendo la dosis diaria de hierro por una dosis semanal o dos veces a la semana, la cual produce el mismo efecto sobre el incremento de la concentración de hemoglobina y reduce considerablemente los trastornos gastrointestinales producidos por las sales de hierro. El Dr. Viteri ampliará con más detalles sobre el nuevo

tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

La década del 80 y 90 se caracterizó además de la absorción del hierro de un alimento, de una comida y de una dieta completa y por el efecto favorable de fortificación de los alimentos con hierro en los países en vías de desarrollo; y por otra parte el efecto del exceso de hierro del organismo sobre la salud en general, y el infarto del miocardio en particular en países desarrollados. Hay 4 ejemplos muy demostrativos de la fortificación de los alimentos. Garby y Arelkel reportaron el efecto de la fortificación de salsa de pescado con hierro EDTA en Tailandia. Después de un año de fortificación el hematocrito de la sangre periférica aumentó 1.5% comparado con el grupo control (11). Viteri y colaboradores en tres poblaciones de América Central, demostraron que el enriquecimiento del azúcar con hierro-EDTA producía un aumento significativo de la ferritina en el plasma 20 meses después de iniciada la fortificación (12). En África del Sur el grupo de investigadores dirigido por el Dr. Bothwell fortificaron con hierro-EDTA el curry de una comunidad Indú, obteniendo después de un año un aumento significativo de la concentración de hemoglobina y la ferritina plasmática (13). Finalmente, la experiencia venezolana demuestra que la fortificación de la harina de maíz y trigo con fumarato ferroso y vitamina A, Tiamina, Rivoflavina y Niacina reduce la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro de 37% y 19% a 15% y 10% respectivamente, después de un año de fortificación (14).

Esa reducción tan dramática de la anemia y deficiencia de hierro motivaron estudios posteriores que demostraron que la vitamina A y β -caroteno previenen el efecto inhibitorio sobre la absorción del hierro que producen los fitatos y polifenoles contenidos en los alimentos. Aparentemente la vitamina A se une al hierro en la digestión y actúa como un quelante previniendo el efecto inhibitorio de los fitatos y polifenoles (15-17).

Con respecto al exceso de hierro, en 1992 se encontró una relación significativa entre la concentración de ferritina en el suero y el riesgo de contraer infarto del miocardio (2.64 veces, $p < 0.001$) (18). Otros autores han sugerido que el límite de riesgo de sufrir infarto del miocardio es de 400 $\mu\text{g/L}$ en hombres, 300 $\mu\text{g/L}$ en las mujeres en edad fértil y 200 $\mu\text{g/L}$ en las menopáusicas (19). La teoría oxidativa del estrés es la más sustentada por los autores que han escrito sobre el tema. Sin embargo, las encuestas epidemiológicas recientes no respaldan los trabajos de los Finlandeses, de considerar los altos niveles de ferritina como un factor de riesgo para desarrollar infarto del miocardio (20).

Este es un resumen no exhaustivo de los últimos 50 años sobre la evolución del metabolismo del hierro y de los que disponemos en la actualidad para el diagnóstico de la deficiencia de hierro y los efectos mentales y físicos en la salud. Los oradores siguientes suministrarán nuevos conocimientos sobre los diversos aspectos mencionados en mi charla.

REFERENCIAS

1. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD. And Finch CA. Iron metabolism in man. Blackwell Scientific Publication, Oxford. 1979
2. Moore CV, Dubach R. Observation on the absorption of iron from food tagged with radioiron. *Trans. Ass Amer Physician.* 1951;64:245-256.
3. Dubach R, Moore CV, Minnich Y. Studies of iron transportation and metabolism. Utilization of intravenous injected radioactive iron on hemoglobin synthesis an evaluation of the radioactive iron method for studying iron absorption. *J Lab Clin Med.* 1946;31:1201-1222.
4. Layrisse M, Cook JD, Martínez-Torres C, Roche M, Kunh IN, Walker RB. And Finch CA. Food iron absorption. A comparison of vegetal and animal food. *Blood* 1969;33:421-429.
5. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell TH, Mayet F, Adams B, Finch CA. and Layrisse M. Body iron excretion in man. A collaborative study. *Am J Med* 1968;45:336-353.
6. Layrisse M, Martínez-Torres C, Roche M. Interaction of various food on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1968;21:1175-1183.
7. Roche M. and Layrisse M. The nature and causes of hookworm anemia. *Am J Trop Med Hyg.* 1966;15:1031-1102.
8. Layrisse M, Linares J. & Roche M. Excess hemolysis in subjects with severe iron deficiency anemia associated with hookworm infection. *Blood* 1965;25:73-91.
9. Skikne B, Flower CH, Cook JD. Serum transferrin receptor. A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;77:1870-1876.
10. Viteri FE, Liu X, Tolome K and Martin A. True absorption and detection of supplemental iron every three days rather than daily iron normal and iron deficient rats. *JAMA* 1995;125:82-91.
11. Garby L, Areekul S. Iron supplementation in Thai fish sauce. *Ann Trop Med Parasitol* 1974;68:467-76.
12. Viteri FE, Alvares E, Torum B. Prevention of iron deficiency by means of iron fortification of sugar. In: Underwood BA, ed. *Nutrition interventions strategies in national development.* New York: Academic Press, 1983:287-314.
13. Ballot DE, MacPhail AP, Bothwell TH, Gillooly M, Mayet FG. Fortification of curry powder with NaFe(III) EDTA in an iron-deficient population: initial survey of iron status. *Am J Clin Nutr* 1989;49:156-61.
14. Layrisse M, Chávez JF, Méndez-Castellano H, Bosch V, Tropper E, Bastardo B, González E. Early response to the impact of iron fortification in the Venezuelan population. *Am J Clin Nutr* 1996;64:903-907.
15. Layrisse M, García-Casal MN, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. The role of vitamin A on the inhibitors of non-heme iron absorption. *J Nutr Biochem* 1997;8:61-67.
16. García-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. Vitamin A and β -carotene can improve non-heme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998;128:646-650.
17. Layrisse M, García-Casal MN, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. Vitamin A reduces the inhibition of iron absorption by phytates and polyphenols. *Food Nutr Bull* 1998;19:3-5.

18. Solonel JT, Nyssonen R, Korpela H, Teomireku J, Seppa Nemr, Solonel R. High store iron levels are associated with excess risk of myocardic infartion in eastern finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
19. Custer FM, Finch CA, Sobel RE, Zettner A. Population norms for serum ferritin as an index of iron stores. *J Lab Clin Med* 1995;126:88-94.
20. Sempas CT, Lookers AC. and Gillen RF. *Iron and heart disease.* *Epidemiol Data.* 1996;54:73-84.