

REQUERIMIENTOS DE NUTRIENTES QUE PARTICIPAN EN LA ERITROPOYESIS¹

*Miguel Layrisse,² Carlos Martínez-Torres,² Hernán Méndez-Castellano,²
Peter Taylor,² Marlene Fossi,² Mercedes López de Blanco,²
Maritza Landaeta-Jiménez,² Werner G. Jaffé,² Irene Leets,²
Eleonora Tropper² y José Ramírez²*

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), y
FUNDACREDESA
Caracas, Venezuela

RESUMEN

En el proceso de la eritropoyesis y la supervivencia de los glóbulos rojos participan las proteínas, algunos minerales y vitaminas. Este artículo trata particularmente de los requerimientos fisiológicos y las recomendaciones de consumo de hierro, folato y vitamina B₁₂.

La comparación entre los requerimientos de hierro de acuerdo a la edad y sexo, y la absorción del hierro de las dietas que consumen estratos socioeconómicos bajos de la población venezolana, indican que esas dietas no satisfacen dichos requerimientos. Esta diferencia es mucho más acentuada en los niños menores de tres años, los adolescentes y las mujeres durante la edad reproductiva. Esta circunstancia provoca el desarrollo de varios grados de deficiencia de hierro. La baja biodisponibilidad de las dietas venezolanas se observa también en otras dietas de América Latina que consumen las poblaciones de los estratos socioeconómicos bajos, lo que explica la alta frecuencia de anemia por deficiencia de hierro que se observa en los grupos vulnerables a esa carencia.

El bajo consumo de frutas y vegetales de los sectores socioeconómicos más desprovistos de la población de América Latina impide un consumo adecuado de folato (3.3-3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal), situación agravada durante el embarazo y la lactancia, etapas en las que se necesita un consumo adicional de 300 y 100 μg , respectivamente. La prevalencia de deficiencia de folato indica que en su primer estadio es del

Manuscrito modificado recibido: 3-8-88.

- ¹ Parte de los estudios llevados a cabo en Venezuela y señalados en este artículo fueron financiados por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, FUNDACREDESA, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y Universidad de las Naciones Unidas.
- ² Miembros del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Apartado 21827, Caracas 1020A, y FUNDACREDESA, Caracas, Venezuela.

orden de 30% en algunas regiones; en el segundo estadio, caracterizado por cambios megaloblásticos en la médula ósea y concentración del folato eritrocitario menor de 50 µg/lt, puede llegar a ser hasta de 40% en las mujeres grávidas.

La deficiencia nutricional de vitamina B₁₂ no constituye un problema de salud en América Latina. Diversos estudios llevados a cabo en sujetos de sectores socioeconómicos de escasos recursos han notificado concentraciones séricas normales de B₁₂ o más altas que las observadas en poblaciones bien nutridas.

INTRODUCCION

Además de las hormonas que regulan la eritropoyesis en el hombre, las proteínas, algunas vitaminas y minerales también intervienen en ese proceso biológico y en la supervivencia de los eritrocitos circulantes, pudiendo, en deficiencias severas, determinar el desarrollo de anemia (1, 2).

En diversos animales de experimentación, las dietas pobres en proteínas determinan el desarrollo de anemia por hipoplasia medular de la serie eritroide. En el hombre, la deficiencia de proteínas ha sido estudiada en prisioneros de guerra y en el síndrome de desnutrición proteínico-calórico "Kwashiorkor". En esos casos existe también un descenso en la producción de eritrocitos. En la mayoría de esos sujetos, la anemia es causada por la deficiencia de varios nutrientes, y su recuperación total está supeditada a la corrección de todas las deficiencias.

Varias vitaminas intervienen en los diversos procesos bioquímicos involucrados en la eritropoyesis y en la supervivencia de los eritrocitos. La vitamina A, aparentemente, interviene en la utilización del hierro de reserva por la transferrina (3). La vitamina B₂ es de gran importancia para el funcionamiento de las enzimas (glutación reductasa y metalhemoglobina reductasa). La vitamina B₆ y el ácido pantoténico intervienen en la síntesis del heme, y la vitamina B₁₂ y el folato, en varios procesos bioquímicos relacionados con la síntesis del DNA. La vitamina C en su forma más severa de deficiencia, el escorbuto, desarrolla anemia debido al proceso hemorrágico que aparece en el cuadro clínico, y la vitamina E, como elemento antioxidante, participó en el metabolismo de los lípidos de la membrana de los glóbulos rojos.

Varios minerales participan también en la eritropoyesis. El hierro interviene en la síntesis de la hemoglobina y mioglobina y en el funcionamiento de varias enzimas cuyos detalles se comentan posteriormente. El cobre participa en varios estadios del metabolismo del hierro, y el cobalto en la síntesis de la vitamina B₁₂ en los rumiantes. El hombre ingiere vitamina B₁₂ proveniente de los alimentos de origen animal y no necesita de cobalto adicional para funcionamiento de la eritropoyesis.

Las deficiencias de cada uno de los nutrientes señalados, pueden provocar el desarrollo de anemia de intensidad variable, obedeciendo a mecanismos y características morfológicas de los diferentes eritrocitos. En este artículo nos referiremos solamente y en orden de importancia, a las causas por deficiencia de hierro, folato y vitamina B₁₂. También se incluye información sobre la deficiencia de vitamina A y cobre, por estar relacionadas con el metabolismo del hierro. En realidad, las deficiencias de los otros nutrientes no representan problemas de salud pública de importancia para las poblaciones de América Latina.

I. REQUERIMIENTOS FISIOLÓGICOS Y RECOMENDACIONES DE CONSUMO DE HIERRO

Importancia Fisiológica

En el hombre, el hierro se encuentra distribuido en todas las células. Ahí es utilizado para el metabolismo celular, así como en la función de enzimas que intervienen en procesos de óxido-reducción (catalasas, peroxidasas, dehidrogenasas y reductasas) para cumplir con una función específica, como sucede con el hierro de la hemoglobina y de la mioglobina, o como reserva en forma de ferritina y hemosiderina. En condiciones fisiológicas, el hierro siempre está unido a una proteína; su presencia en forma aislada —como en la intoxicación por el metal— produce alteraciones muy severas que pueden llevar a la muerte.

El hierro corporal está distribuido en dos compartimientos principales: funcional y de reserva. El compartimiento funcional se encuentra en gran parte en la hemoglobina circulante y en menor proporción en la mioglobina, enzimas hemínicas y no hemínicas y la transferrina que transporta el hierro a todos los tejidos. El compartimiento de reserva está constituido por el hierro unido a la ferritina y hemosiderina. Una pequeña porción de la ferritina circula por la sangre (en el orden de 20-100 μg /litro de plasma), y su concentración sanguínea expresa la reserva de hierro de que dispone el organismo.

La deficiencia de hierro determina al nivel de la médula ósea, un retardo en la síntesis de la hemoglobina, lo que trae como consecuencia, la aparición de anemia, cuya severidad está supeditada al grado de deficiencia de hierro. Esa carencia produce además, disfunción de algunos sistemas, especialmente, de aquéllos donde el recambio celular es acelerado (4, 5). En personas deficientes en hierro se ha demostrado: a) disminución de la capacidad muscular para el trabajo tanto a nivel de laboratorio como en trabajos de campo (4-7); b) anomalías en el sistema nervioso, incluyendo trastornos del comportamiento (apatía o irritabilidad), dificultad en el aprendizaje y en la retentiva, y desviaciones sensoriales como la geofagia y pagofagia (4, 5, 8); c) susceptibilidad a las infecciones y, a nivel de laboratorio: disminución de la respuesta inmune, reducción de los linfocitos T, particularmente los T8, y defecto en la fagocitosis debido a la disminución de la mieloperoxidasa de los granulocitos (4, 5, 9, 10) y d) dificultad para mantener el calor corporal, tanto en animales de laboratorio como en sujetos expuestos a bajas temperaturas (11-13).

Fuentes y Absorción

El hierro se encuentra en todos los alimentos, y su mayor concentración ocurre en los alimentos de origen vegetal, en las leguminosas (7-10 mg/100 g) y en los cereales (2-4 mg/100g). El contenido férrico de los alimentos de origen animal es muy variable; así, por cada 100 g de alimento, su contenido en hierro varía entre 14 y 20 mg en el hígado, de 2 a 4 mg en la carne, entre 0.5 y 2 mg en el pescado, cerca de 0.3 mg en los huevos, y 0.1 mg en la leche.

La absorción del hierro de cada alimento depende de la cantidad de

de sustancias inhibitoras y facilitadoras de la absorción. En los alimentos de origen vegetal se han identificado dos sustancias inhibitoras: los fitatos y los tanatos o polifenoles (14-17). Se ha sugerido, asimismo, que la fitoferritina puede ser un factor inhibitor (18). En cereales como el maíz, arroz y trigo, la absorción es baja debido a su alto contenido de fitatos (> 800 mg/100 g), e igualmente sucede con las leguminosas como la soya y los frijoles. Los tanatos se encuentran en gran cantidad en el té (12,000 mg/100 g) y en el café (5,000 mg). En los alimentos de origen vegetal se encuentran también ácidos orgánicos: ascórbico, málico, cítrico y oxálico los que contrarrestan en parte el efecto inhibitor de las sustancias antes señaladas. Así, de 10 a 15 mg de ácido ascórbico aumentan el doble la absorción de 1 mg del hierro de un alimento vegetal, y la absorción continúa aumentando tres o cuatro veces más, cuando la dosis de ácido ascórbico se incrementa (14, 19, 20).

La absorción del hierro de los alimentos de origen animal depende de su concentración en hierro hemínico y de proteínas. Por consiguiente, en la carne de res en que el 60% del hierro es hemínico, la absorción del mineral es mucho mayor que la observada en la carne de pescado cuyo contenido en hierro hemínico es mucho menor. La absorción de este último de la carne de res también es mayor que el de la hemoglobina administrada aisladamente, a causa de su mayor contenido de proteínas. La fosfoproteína que contienen los huevos inhibe la absorción del hierro, y la absorción del hierro de la leche materna es más del doble (50%) que el de la leche de vaca (20%) (21-23).

La absorción del hierro de una comida depende de la interacción de las sustancias inhibitoras y facilitadoras en los alimentos que la componen. Se ha identificado varios compartimientos del hierro de los alimentos en la luz del tracto gastrointestinal, las cuales se comportan diferentemente (24-26). El compartimiento del *hierro hemínico* está constituido por la hemoglobina y mioglobina. Su absorción no está afectada por los fitatos ni por los tanatos, pero depende de la proporción de proteínas de carnes y vísceras que contiene la comida.

El compartimiento de *hierro no hemínico* está constituido por el hierro de los vegetales, leche, huevos, y las sales de hierro solubles. La absorción del hierro no hemínico contenido en una comida dependerá de su interacción con sustancias inhibitoras (representadas principalmente por fitatos y tanatos) y sustancias que la incrementan (representadas por los ácidos orgánicos, especialmente el ácido ascórbico), y las proteínas contenidas en las carnes y vísceras.

La *ferritina* y la *hemosiderina* presentes en los alimentos de origen animal se comportan diferentemente a los compuestos de hierro del compartimiento no hemínico, ya que si bien son afectadas en su absorción por los mismos inhibidores y promotores señalados, su absorción es muy alta cuando se ingieren con el alimento que los contiene, carne o vísceras, y es menor que la absorción del hierro de los vegetales cuando se administra en una comida que contiene carne y varios vegetales (27-30). En el hombre, el efecto favorable de las proteínas de origen animal (carne y vísceras), sobre la absorción del hierro de los vegetales, se debe a la acción de la *cisteína*, la cual actúa especialmente bajo la forma de péptidos (31-33).

En la absorción del hierro de los alimentos también interviene la preparación de los mismos. La absorción del hierro de la harina de maíz

precocida, libre del germen y del pericarpio, es significativamente mayor que la del maíz entero, ya sea en forma de "arepa" o de "tortilla mexicana". Esto se debe a que la harina precocida de maíz contiene menos de la tercera parte de fitato que el maíz entero (16). Tales diferencias se observan también entre la absorción del hierro del pan de trigo integral y el de la harina blanca de trigo, y entre la del arroz integral y el arroz pulido. La prolongación del cocimiento de los alimentos produce efectos adversos en la absorción del hierro hemínico y no hemínico. Se conoce la desnaturalización del ácido ascórbico durante la cocción y la reducción de su efecto favorable sobre la absorción del hierro no hemínico. La cocción de la carne a alta temperatura y en forma prolongada, desnaturaliza el hierro hemínico. Se ha comprobado además, que mientras que en preparaciones de carnes con un período de cocción corto (carne asada, steak, hamburguesa o roast beef) la desnaturalización del hierro hemínico es del orden de 10-18%, en las preparaciones de carne de baja calidad, en las que se requiere de cocción más prolongada, la desnaturalización alcanza el 40% (30).

Requerimiento de Hierro

En un estudio antropométrico y hematológico del Proyecto Venezolana sobre los requerimientos fisiológicos de la población venezolana de acuerdo a edad y sexo, se identificaron tres grupos socioeconómicos que se diferencian durante el crecimiento en relación al peso y a la estatura. El primer grupo está formado por familias de la clase media, media alta y alta, representando el 15%, 4% y 1% de la población total, respectivamente. El segundo grupo está formado por familias de obreros (42%), y el tercero, por familias de clase socioeconómica marginal (38%). La diferencia de estos grupos se nota claramente en los adolescentes, especialmente entre el primer grupo y los otros dos, encontrándose diferencias de más de 5 cm de altura y más de 5 kg de peso. Al determinar los requerimientos fisiológicos de hierro se observa también esa diferencia (Tabla 1). En el caso de los varones con edades comprendidas entre 14 y 16 años, los requerimientos fisiológicos del primer grupo alcanzan 1.82 mg Fe/día; en cambio en el grupo descendiente de familiar obreras y de marginales esos requerimientos son tan sólo de 1.57 y 1.52 mg Fe/día. Conviene observar que los requerimientos de hierro del primer grupo son muy semejantes a los observados en una población bien nutrida de los Estados Unidos (34).

Es de gran importancia cotejar la información en referencia con la absorción del hierro de las dietas que consumen los tres estratos socioeconómicos, a fin de determinar su balance metabólico y compararlo con la prevalencia de deficiencia de hierro. Desafortunadamente, se cuenta solamente con los estudios de absorción de cinco dietas que consumen los estratos socioeconómicos marginales, esperándose que en el curso de este año se lleven a cabo los estudios de absorción del hierro de las dietas que consumen los otros grupos. En la Tabla 2 figura el promedio de absorción de cinco dietas consumidas por los estratos marginales que habitan en los Estados Carabobo, Yaracuy, Lara, Zulia y Sucre de Venezuela (35-37). Esas dietas tienen en común un alto contenido de cereales (maíz, arroz y trigo), y de leguminosas representadas por diversas variedades de frijoles. En algunas se incluyen tubérculos como la papa y la yuca. El tomate.

TABLA 1

REQUERIMIENTOS FISIOLÓGICOS DE HIERRO
EN SUJETOS PERTENECIENTES A DIFERENTES
ESTRATOS SOCIOECONÓMICOS

Sujetos Edad y sexo	Estratos:						
	Medio/alto**		Estrato Obrero		Estrato Marginal		
	Percentil 50 mg/día	Percentil 95 mg/día	Percentil 50 mg/día	Percentil 95 mg/día	Percentil 50 mg/día	Percentil 95 mg/día	
4-12* meses	M						
	+ F	0.77	0.96				
13-14* meses	M						
	+ F	0.47	0.59				
2-3 años	M+						
	F	0.52	0.65	0.52	0.65	0.52	0.65
4-7 años	M	0.74	0.92	0.74	0.92	0.63	0.78
	F	0.74	0.92	0.63	0.78	0.59	0.73
8-10 años	M	0.92	1.15	0.82	1.06	0.75	0.94
	F	0.98	1.10	0.86	1.07	0.80	1.00
10-13 años	M	1.27	1.57	1.15	1.43	1.10	1.37
	F	1.44	1.80	1.36	1.68	1.31	1.63
14-16 años	M	1.82	2.27	1.57	1.96	1.52	1.89
	F	1.44	1.80	1.44	1.80	1.34	1.67
17-19 años	M	1.19	1.44	1.05	1.31	1.03	1.28
	F	1.25	1.56	1.23	1.62	1.23	1.58
Adultos	M	0.97	1.22	0.94	1.17	0.91	1.14
	F**	1.22	2.43	1.21	2.43	1.21	2.43

* Tomado de: *Report of a Joint FAO/WHO Expert Group* (35).

** Tomado de Taylor y colaboradores (34).

- 1 Debido a la distribución asimétrica de la pérdida de sangre menstrual, el percentil 95 es diferente a los otros grupos.
- 2 No se señalan los requerimientos fisiológicos en la mujer durante el embarazo, porque los requerimientos (> 6 mg Fe/día) pueden ser suplidos por una dieta adecuada.

cuando está presente en la dieta, lo es en pequeña proporción. El consumo de hortalizas es prácticamente nulo. En lo referente a frutas, se consume sólo el banano y el plátano. El consumo total de ácido ascórbico de la dieta y de una comida no es mayor de 60 mg y de 30 mg, respectivamente. El consumo de carne de res, pollo y pescado es relativamente limitado; el conjunto de las dietas da un promedio de 84 g de carne diarios, cantidad que se consume en la comida principal. En la Tabla 2 se señala también el promedio de consumo y absorción total del hierro no-hemínico y hemínico. Además de la absorción del hierro de la dieta que acostumbra los adultos normales, se ha calculado la absorción de sujetos con

TABLA 2

**PROMEDIO DE CONSUMO Y ABSORCION DE HIERRO DE 5 DIETAS
QUE CONSUMEN ESTRATOS SOCIOECONOMICOS MARGINALES
DE LA POBLACION VENEZOLANA**

Sujetos	Consumo total de las dietas promedio mg ¹	Absorción del hierro hemínico y no-hemínico (mg/Fe) ²			
		Desayuno	Comida principal	Segunda	Total
Normales	15.0	0.06	0.61	0.17	0.84
Diferencia de hierro inicial ³	15.0	0.10	1.03	0.29	1.42
Deficiencia de hierro marcada	15.0	0.16	1.04	0.29	1.49
Densidad nutricional/1,000 kcal					0.72

1 Para el cálculo del consumo total de hierro se tomó en cuenta que aproximadamente el 90% de los alimentos consumidos en una semana están incluidos en la dieta respectiva.

2 Para el cálculo de la absorción total de hierro se consideró que los sujetos normales incorporan en la hemoglobina circulante el 90% del hierro absorbido; en cambio los sujetos con deficiencia de hierro inicial y con deficiencia de hierro desarrollada incorporan 100%.

3 Para el cálculo de la absorción de hierro en la deficiencia inicial del citado mineral, los resultados de la absorción del hierro no hemínico observado en sujetos normales de las diferentes comidas se multiplicaron por 35/20, 4, en donde 35 representa la absorción de la dosis de referencia de sulfato ferroso en sujetos que no tienen anemia ni alteración de las pruebas de deficiencia de hierro, y 20.4 es el promedio de absorción de la dosis de referencia de las 5 dietas estudiadas. Para calcular la absorción del hierro hemínico se procedió de acuerdo a la fórmula:

$$Y = 5,8037 X ,4027,$$

donde la Y representa la absorción del hierro hemínico, y la X, la absorción de la dosis de referencia.

deficiencia de hierro inicial, quienes se caracterizan por una absorción del hierro de la dosis de referencia de sulfato ferroso $\geq 35\%$, y no presentan alteraciones de los valores bioquímicos que definen la deficiencia de este mineral. También se ha calculado la biodisponibilidad en función de la densidad nutricional, o sea la absorción del hierro hemínico y no hemínico que debería esperarse por cada 1,000 calorías de una dieta o comida, cuando la absorción de la dosis de referencia es 40% y todavía no hay alteraciones de los valores que definen la deficiencia de hierro (38%). Nosotros utilizamos 35% de la dosis de referencia en vez de

40^o/o, porque hemos demostrado que el 35^o/o de la absorción del hierro de la dosis de referencia señala el momento en que la absorción del hierro no-hemínico de los alimentos excede el 100^o/o de la absorción en sujetos normales. Luego, no se registran aumentos significativos en absorciones mayores de las dosis de referencia (16). Los resultados de la absorción promedio de las dietas sometidas a estudio muestran que la absorción del hierro en adultos normales es de 0.84 mg/día, la que aumenta a 1.42 en sujetos en la etapa inicial de deficiencia de hierro y a 1.49 mg en sujetos con marcada deficiencia de hierro, corroborando así la poca diferencia de incremento en la absorción de los diversos estados de la deficiencia férrica. La biodisponibilidad de la densidad nutricional del hierro es sólo de 0.72, muy inferior a los límites de una dieta adecuada (>0.9 mg/100 calorías). La poca disponibilidad de las dietas de Venezuela que consumen las familias de escasos recursos económicos se observa también en otras poblaciones de América Latina (35). Ello explica en gran parte la prevalencia de deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro en los segmentos de la población sujetos a mayor riesgo, la que será concretada al referirnos a esa parte específica.

En la Tabla 3 se ha calculado el balance metabólico del hierro en los diferentes grupos de edad y sexo, teniendo en cuenta la absorción del hierro de la dieta y sus requerimientos fisiológicos. Para cotejar los resultados que ilustran las Tablas 1 y 2, se tomó como válido que el percentil 50 de los requerimientos fisiológicos de hierro corresponde al promedio de absorción de las dietas. Luego se ajustó la cantidad de hierro absorbido en los adultos a los otros grupos etarios, de acuerdo al consumo de calorías con respecto al adulto. De conformidad con la encuesta del Proyecto Venezuela, los niños del grupo de dos y tres años consumen el 50^o/o de las calorías que ingiere el adulto, 70^o/o, los niños de cuatro a siete años; 80^o/o, aquéllos comprendidos entre ocho y 10 años; y, finalmente, los de 11 y 13 años, así como los adolescentes de 14 a 19 años, igual que el adulto. Las dos últimas columnas de la Tabla 3 se refieren al balance metabólico resultante de la comparación de las variables citadas, y la prevalencia de deficiencia de hierro. Los resultados de estas dos últimas columnas deben tomarse como preliminares, ya que tanto los requerimientos fisiológicos de hierro como los de prevalencia de deficiencia del mismo, están calculados sobre una muestra representativa (más del 80^o/o de la población venezolana) que pertenece al estrato socioeconómico marginal; en cambio, los estudios de absorción conciernen a dietas que consumen adultos de ese mismo estrato en sólo cinco Estados del país. Es conveniente señalar, sin embargo, que el balance metabólico negativo del hierro aparentemente provoca mayor deficiencia de hierro en los niños que en los adolescentes. Esto se observa claramente en los adolescentes de 14 a 16 años quienes tienen un déficit mayor de 30^o/o del hierro que deben absorber para la formación de nuevos tejidos, y la deficiencia de hierro es sólo de 10^o/o en el varón y de 22^o/o en la mujer. Se ha iniciado una revisión individual de los adolescentes incluidos en la encuesta del Proyecto Venezuela, con miras a obtener información más directa sobre la dieta que consumen en las comidas y entre las comidas.

Es pertinente señalar aquí, que los alimentos, además de su contenido de hierro extrínseco, pueden contener hierro de contaminación incorporado durante la cosecha, almacenamiento y procesos culinarios. Esa

TABLA 3

**BALANCE METABOLICO DEL HIERRO EN SUJETOS DE ESTRATOS
SOCIOECONOMICO MARGINAL DE LA POBLACION VENEZOLANA**

Sujetos Edad y sexo		Absorción de las dietas mg Fe/día	Requerimientos fisiológicos (Percentil 50) mg Fe/día)	Balancé metabólico o/o	Deficiencia (eritropoyética de reserva) o/o
2-3 Años	M + F	0.42	0.52	-19	41
4-7 Años	M	0.58	0.63	- 8	20
	F	0.58	0.63	- 8	12
8-10 Años	M	0.67	0.75	-11	21
	F	0.67	0.80	-16	18
11-13 Años	M	0.84	1.10	-21	14
	F	0.84	1.31	-36	17
14-16 Años	M	0.84	1.52	-44	10
	F	0.84	1.34	-37	22
17-19 Años	M	0.84	1.03	-18	15
	F	0.84	1.27	-33	26
Adultos	M	0.84	0.91	- 8	5
	F	0.84	1.21	-31	23

cantidad puede variar entre 10 y 40% del hierro intrínseco de la dieta que se consume en América Latina (40). Aunque no se dispone de una metodología exacta para determinar el porcentaje de absorción del hierro de contaminación, es probable que se pueda absorber una cierta proporción del metal en forma de hidróxido y de sales orgánicas y minerales.

Prevalencia de Deficiencia de Hierro

Cuando la pérdida de hierro es mayor que su absorción, se inicia el desarrollo de la deficiencia de hierro, la que se presenta en varias etapas (Figura 1). La primera etapa está caracterizada principalmente por un aumento de la absorción del hierro, especialmente no hemínico, sin que se hayan alterado los índices que señalan deficiencia del mineral. Esta etapa corresponde a la biodisponibilidad de la densidad nutricional del hierro, antes mencionada. En la segunda etapa más avanzada de disminución de hierro, hay reducción importante de la hemosiderina en la médula ósea, y en el plasma la concentración de ferritina está por debajo de 12 µg/lt. En la tercera etapa, llamada deficiencia eritropoyética, ya existe

	Normal	Reducción de hierro moderada	Reducción de hierro acentuada	Deficiencia eritropoyética de hierro	Anemia
Reserva de hierro →					
Hierro eritrocitario →					
Médulo Oseo	2-3+	0-1+	0-1	0	0
Transferrina plasmática (CST = $\mu\text{g Fe/dl}$)	330 \pm 30	360	360	390	>400
Ferritina plasmática	100 \pm 60	20	<12	<10	<10
Absorción del hierro	normal	↑	↑	↑	↑
Hierro plasmático ($\mu\text{g/dl}$)	115 \pm 50	115	115	<60	<40
Saturación de Transferrina por el hierro (%)	55 \pm 15	30	30	<15	<10
Sideroblastos (%)	40-60	40-60	<10	<10	<10
Protoporfirina ($\mu\text{g/dl G.R.}$)	30	30	30	100	200
Eritrocitos	normal	normal	normal	normal	microcitos Hipocromia

FIGURA 1

Cambio en la disminución gradual de las reservas de hierro en el hombre.

disminución del aporte de hierro a los eritrocitos, y está caracterizada principalmente por un aumento de la transferrina circulante y disminución del hierro plasmático, circunstancias que se traducen en la reducción del porcentaje de saturación de transferrina. Finalmente, se inicia la última etapa donde la anemia aparece, primero de tipo normocítico y normocrómico, pasando luego a la forma de microcítico e hipocrómico, cuando se acentúa el desbalance entre el hierro eliminado y el absorbido.

Los artículos publicados sobre la deficiencia de hierro en América Latina en su mayoría se refieren a la prevalencia de anemia, y hay pocos en los que se utilizan los índices para determinar deficiencia de hierro. Según esos artículos, publicados en los últimos 30 años (42-55), se observa la siguiente prevalencia en zonas urbanas:

Infantes	7-50
Niños	15-57
Mujeres (edad reproductiva)	15-30
Mujeres (embarazo)	20-77
Hombres	3-6

En el medio rural, especialmente agrícola, la carencia de hierro nutricional —debido a dietas con baja disponibilidad de hierro— se asocia a la pérdida de hierro por anquilostomo. Se ha observado en zonas agrícolas que la prevalencia de anemia de la población total puede llegar hasta más del 60^o/o, y en el hombre a más del 20^o/o (54, 56-68).

En los últimos 15 años, en Venezuela ha habido una declinación progresiva de la anemia por deficiencia de hierro, hasta tal punto que en el último estudio practicado por el Proyecto Venezuela, la anemia por deficiencia de hierro es menos del 5^o/o en los diversos grupos etarios, con excepción de los niños de 1 a 3 años de edad, en los que la frecuencia alcanza el 8^o/o. No obstante, la deficiencia de hierro es todavía preocupante, ya que alcanza hasta 41^o/o en los niños de 1 a 3 años, y de 8 a 26^o/o en los otros grupos etarios (34).

Recomendaciones de Consumo

Lactante — La cantidad de hierro del infante al nacer es cerca de 75 mg/kg, de los cuales la mayor proporción, 70^o/o, se encuentra en los eritrocitos circulantes. Durante los primeros cuatro meses de vida, el hierro de reserva aumenta gracias a la disminución de la hemoglobina circulante. El hierro de la leche materna tiene una alta absorción (50^o/o), pero su contenido es tan bajo (0.07 mg/100 ml), que su absorción diaria está muy por debajo de los requerimientos, necesitando como consecuencia, la utilización progresiva de las reservas férricas para la formación de nuevos tejidos. La absorción del hierro de la leche de vaca es mucho más baja (20^o/o), pudiendo reducir más aceleradamente las reservas de hierro si no se utilizan fórmulas fortificadas.

Infante — En el niño de 4 a 6 meses de edad, desaparecen las reservas de hierro, y se inicia el desarrollo de anemia, llamada fisiológica. Esta puede ser muy severa si no se instituye una alimentación complementaria que proporcione la cantidad de hierro necesaria, tanto en cantidad como en biodisponibilidad, de acuerdo a los requerimientos señalados en la Tabla 1.

Niños y adolescentes — Durante su crecimiento, especialmente a partir de los 10 años, el niño necesita de una alimentación más rica en términos de hierro absorbible, y mayor cantidad que el adulto, ya que requiere una cantidad extra de hierro, aproximadamente 50^o/o más que la del adulto para la formación de nuevos tejidos. Así, tanto el varón como la mujer adolescente de 14 a 16 años, necesitan de una alimentación que proporcione más de 30^o/o de hierro absorbible que la que es requerida en el adulto.

Mujeres durante la Edad Reproductiva

La distribución de la pérdida de sangre menstrual es asimétrica; así,

si bien es verdad que el promedio varía entre 26 y 30 ml de sangre —aproximadamente 12.5 mg de hierro— el 100% de las mujeres pierden más de 80 ml por menstruación. Debido a estas circunstancias, es imposible que una dieta pueda equilibrar la pérdida menstrual de hierro en el 100% de los casos, recomendándose una dieta de alta biodisponibilidad, y la administración de hierro en dosis terapéuticas a aquéllas que desarrollan anemia por exceso de pérdida de sangre menstrual.

Embarazadas — Usualmente, la mujer comienza su embarazo con 200-300 mg de hierro de reserva, y necesita cerca de 1,000 mg durante el embarazo para el feto y la formación de nuevos tejidos. Si tenemos en cuenta que la suspensión de la menstruación durante el embarazo le economiza la pérdida de cerca de 100 mg de hierro, necesariamente a partir del segundo semestre la embarazada desarrollará anemia por deficiencia de hierro, ya que los requerimientos fisiológicos aumentarán de 0.8 mg/día a 6.3 mg/día, y ninguna dieta es capaz de cumplir con esos requerimientos. Es conveniente, por lo tanto, que a partir del segundo trimestre la embarazada reciba hierro, ya sea suplementando un alimento o en dosis terapéuticas. El mínimo de ingesta de hierro debería ser del orden de 60 mg/día, distribuido en dos o más comidas.

Lactancia — La pérdida de hierro debido a hemorragia durante el parto y el puerperio, es equilibrada en gran parte por la disminución del volumen de glóbulos rojos circulantes. Durante la lactancia se suspende la menstruación, pero en cambio segrega a través de la leche cerca de 0.5 mg/día de hierro. Así, durante ese tiempo las necesidades fisiológicas de hierro son cerca de 1.3 mg/día.

Recomendaciones Generales

La alimentación forma parte de la cultura de los pueblos, y si bien ese patrón cultural puede sufrir alteraciones por la transferencia de sustancias comestibles provenientes de otros países, esa transferencia no ayuda, la mayoría de las veces, a mejorar la calidad de la alimentación. Es solamente a través de la educación que una población puede mejorar paulatinamente su patrón alimentario, pero para que eso ocurra, se necesita un período de educación de varios años. Con base en esas consideraciones, los organismos nacionales encargados de la salud, han iniciado una serie de medidas para reducir la prevalencia de anemia por deficiencia. Estas medidas van desde la administración de dosis de hierro en forma de tabletas o jarabes a los estratos socioeconómicos vulnerables a la deficiencia de hierro, a la suplementación con hierro de alimentos de consumo masivo, especialmente para niños, hasta la fortificación con hierro, de vehículos alimentarios. La primera medida es muy costosa a causa del número de empleados que requiere su distribución. La segunda rinde buenos resultados, siempre que el procedimiento tecnológico de suplementación no encarezca el valor del alimento, y que pueda llegar a toda la población. En cuanto a la última medida, o sea la de fortificación con hierro de vehículos alimentarios de gran consumo en la población, se ha demostrado que su uso ha disminuido sustancialmente dicha deficiencia. En relación a América Latina y particularmente en los países en que el maíz constituye un alimento importante de las clases pobres, existe la posibilidad de enriquecer con hierro la harina de maíz precocido, ya que debido a la eliminación

de la mayor parte de su contenido de fitato durante el proceso industrial, la absorción de dicho mineral es mayor que la de harina blanca de trigo (16).

En lo que respecta a las dietas, ya hemos señalado que, en términos de biodisponibilidad del hierro, es más importante la calidad que el contenido del mismo. En ese sentido, es conveniente formular algunas recomendaciones aplicables a las poblaciones de América Latina. Por ejemplo, el uso del té en una comida no es recomendable y, en el caso de que constituya un hábito, éste debe ingerirse entre las comidas. La recomendación es igualmente válida con referencia al café, aun cuando su efecto inhibidor de la absorción del hierro es menos dramático que el del té. En el caso que esas infusiones sean indispensables en el desayuno, por ejemplo, su efecto inhibidor debe balancearse consumiendo frutas con alto contenido de ácido ascórbico, o carnes. Es conveniente recordar que para que la absorción del hierro no hemínico de un alimento aumente, se necesita que el contenido de ácido ascórbico de la comida sea más de 10 mg por cada mg de hierro. Si se trata de una comida en la que uno de sus componentes es la carne, se recomienda que para cada 5-6 mg de hierro no hemínico se consuman cerca de 80 g de carne, para que aumente su absorción, sobre todo si la comida contiene cereales y leguminosas con un alto contenido de fitatos y tanatos. Podemos señalar, por lo tanto, que las comidas con un alto contenido de cereales y leguminosas necesitan 15 g de carne por cada mg de hierro no-hemínico para obtener una mejor absorción del hierro. Esa proporción puede disminuir a menos de 10 g de carne por mg de hierro, cuando en las comidas no se cumplen las condiciones mencionadas.

II. REQUERIMIENTOS FISIOLÓGICOS Y RECOMENDACIONES DE CONSUMO DE FOLATO

Importancia Fisiológica

El compuesto básico de folato es el ácido pteroilglutámico o ácido fólico, el cual es estable y se utiliza para el tratamiento de la deficiencia del nutriente; sin embargo, su concentración es mínima en el organismo humano y en los alimentos. Los compuestos de folato de mayor frecuencia en los tejidos del hombre y de los alimentos están formados por cadenas de ácido glutámico, generalmente hasta de siete cadenas. Una de las formas más conocidas es el ácido tetrahidrofólico, el cual actúa como una co-enzima.

Los folatos intervienen en la transferencia de una unidad de carbono en varios procesos bioquímicos del organismo, en especial en la duplicación del DNA durante la reproducción celular. En los casos con deficiencia de folato, el retardo en la división determina células de mayor tamaño (megaloblastos). Estos pueden verse en la médula ósea; tanto de la serie eritroblástica como en la granulocítica, y megariocitos, pero también en otros tejidos con recambio celular rápido como en las células epiteliales de la boca y del cuello uterino.

Fuentes y Absorción del Nutriente

El folato se encuentra en todos los vegetales, pero en mayor cantidad en las hojas de ciertos vegetales (lechuga, espinaca, bróccoli, repollo), en las frutas y en los alimentos de origen animal (hígado, carnes, huevos y leche). Ya sea bajo la forma de monoglutamato o de poliglutamato, el folato se inactiva rápidamente por la cocción, la oxidación y la exposición a rayos ultravioleta. Es factible estimar que la ingesta de folato de la alimentación diaria varía entre 150 y 300 μg , de cuya cantidad se absorbe el 70%, siempre que los alimentos no sufran una cocción prolongada.

Requerimientos

De acuerdo con estimaciones sobre el particular, la pérdida basal diaria de folato tisular en el adulto es del orden de 60 μg por día. La absorción de una cantidad menor de nutriente determina al cabo de dos a tres meses, signos hematológicos de deficiencia (39, 59, 60, 61).

La cantidad total de folato en el organismo es de 7.5 ± 2.5 mg (62), habiéndose establecido que la cantidad de folato que el adulto debe consumir de la dieta es de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal (aproximadamente 200 μg en el hombre y 170 μg en la mujer). Esos requerimientos aumentan en la mujer durante el embarazo [7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal (PC) y en el período de lactancia (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC]. Se considera que la densidad nutricional de consumo de folato debe ser de 70 $\mu\text{g}/1,000$ kcal.

En la Tabla 4 se indican los requerimientos diarios para cada grupo etario, tanto de orden fisiológico como los que necesitan consumir.

Prevalencia

La deficiencia de folato se caracteriza por una etapa inicial en la que no se observan signos clínicos ni cambios morfológicos de las células sanguíneas, pero hay una disminución del folato eritrocitario y sérico, por debajo de 150 $\mu\text{g}/\text{lt}$ y 3 $\mu\text{g}/\text{lt}$, respectivamente. Este estadio de deficiencia es muy frecuente, aún en poblaciones cuya ingesta promedio de folato es cercana a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, encontrándose que el 8-10% de los adultos son deficientes (39, 64). En la etapa más avanzada de la deficiencia, aparecen macrovalocitos, hipersegmentación y plaquetas gigantes en la sangre periférica, así como cambios megaloblásticos en la médula ósea. Los niveles de folato eritrocitario y sérico están por debajo de 50 μg y 2 $\mu\text{g}/\text{lt}$, respectivamente. Este segundo estadio obedece a una dieta muy restringida en folatos, malabsorción intestinal, o bien a una mayor demanda, como ocurre en procesos patológicos con recambio celular muy rápido o en el embarazo. Se ha señalado, por ejemplo, cambios megaloblásticos en la médula ósea en el 24-30% de embarazadas de países desarrollados (65, 66). En América Latina el primer estadio de deficiencia varía entre 10 y 30% de las poblaciones estudiadas (50, 54, 67-69). En cuanto al segundo estadio, se citan hasta 8% de frecuencia de anemia megaloblástica típica en el embarazo, pudiéndose estimar que cambios megaloblásticos discretos debido a disminución del folato eritrocitario por debajo de 50 $\mu\text{g}/\text{l}$ se puede observar en el 40% de las embarazadas en el último trimestre y en el puerperio (54, 69).

TABLA 4

ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS DIARIOS DE FOLATO

Edad y sexo	Requerimientos fisiológicos*		Recomendación de consumo del nutriente	
	µg/día	µg/kg PC/día	µg/día	µg/kg PC/día
Infantes				
0-25 días	18	1.8	36	3.6
26 días-6 meses	12	1.8	24	3.6
7 meses-12 meses	16	1.8	32	3.6
Niños				
1-5 años	25	1.6	50	3.3
6-11 años	50	1.6	100	3.3
12-16 años	85	1.6	170	3.3
Varones > 16 años	100	1.5	200	3.1
Hembras > 16 años	85	1.5	170	3.1
Embarazadas**	185-235	—	370-470	—
Lactancia**	135	—	270	—

* Representa la cantidad que debe ser absorbida para prevenir la deficiencia e incrementar los depósitos. Se calculó que los requerimientos fisiológicos son aproximadamente el 50% de la cantidad recomendada de ácido fólico ya que aproximadamente el 70% es absorbido y otra parte es inactivada por los procedimientos culinarios.

** Debido a la dificultad de obtener una dieta con tan alto contenido de folato, se recomienda suplementar la dieta habitual con 200-300 µg de folato diario durante la gestación y con 100 µg durante la lactancia. Tomado de: *Report of a Joint FAO/WHO Expert Group* (35) y de Herbert (63).

Además de las manifestaciones clínicas de la anemia megaloblástica, la deficiencia severa de folato puede determinar otras disfunciones, por ejemplo, retardo de la respuesta inmune (70), y retardo en la maduración de las funciones cerebrales en infantes alimentados exclusivamente con leche de madres con deficiencia de folato o bien a causa de alteraciones congénitas en la absorción de nutriente (71, 72).

Recomendaciones

a) *Lactante* — La leche materna contiene 50-60 µg/lit. Teniendo en cuenta una producción diaria de cerca de 750 ml de leche y 70% de absorción del folato ingerido, los requerimientos del lactante estarían cubiertos siempre que la madre tenga una ingesta adecuada de folato. En el caso de utilizar otro tipo de leche, pasteurizada o en polvo, ésta no debe hervirse antes de su ingestión, como sucede con cierta frecuencia. En el caso que dicho procedimiento sea necesario, se debe proceder a agregarle ácido fólico a la leche.

b) *Infante* — Una dieta que aporte 3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC por día es adecuada para el crecimiento normal y las reservas de folatos. Los infantes con bajo peso al nacer necesitan mayor cantidad, esto es, del orden de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC por día (73).

c) *Niños* — La ingesta de 3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC por día es suficiente en el niño para cubrir sus necesidades de folato.

d) *Adultos* — Las dietas de la mayoría de los países desarrollados proporcionan cerca de 200 μg de folato diario para el hombre y más de 150 μg para la mujer, o sea aproximadamente 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC/día. Sin embargo, el 80/o de los sujetos tienen niveles de folato eritrocitario por debajo de 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Por lo tanto, sería recomendable aumentar la ingesta de folato de 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC.

e) *Embarazadas* — La dieta, aun rica en folato, no es suficiente para satisfacer los requerimientos de folato durante el embarazo. Por lo tanto, una suplementación de 200-300 μg diarios del nutriente, es recomendable.

f) *Lactancia* — La madre lactante, al igual que la embarazada, necesita de suplementación de folato, la cual se ha calculado del orden de 100 μg diarios.

g) *Adultos en edad avanzada* — En este grupo es más frecuente la deficiencia de folato que en los adultos, debido a su dieta restringida. Se recomienda suplementación de por lo menos 100 μg de folato diario.

Recomendaciones Generales

Como indicaciones generales para prevenir la deficiencia de folato, se recomienda evitar la cocción excesiva de los alimentos, y en caso de que esto sea necesario, suplementar con ácido fólico, especialmente si el o los alimentos expuestos a cocción prolongada representan una porción importante de su dieta, como es el caso de los lactantes. Se debe educar al niño y en algunas circunstancias al adulto, a diversificar su alimentación, introduciendo en su dieta a base de cereales y leguminosas, alimentos que se consumen frescos o después de corta cocción como las frutas, y las hortalizas, las que contienen altas concentraciones de folato.

III. REQUERIMIENTOS FISIOLÓGICOS Y RECOMENDACIONES DE CONSUMO DE VITAMINA B₁₂

Importancia Fisiológica

El término de vitamina B₁₂ se refiere a los compuestos de cobalamina que se transforman en el organismo humano en metilo 5-deoxiadenosil cobalamina. Convencionalmente se hace referencia a la cianocobalamina. Las dos cobalaminas que actúan como coenzimas en el organismo humano son la metilcobalamina y la 5-deoxiadenosil cobalamina.

La metilcobalamina actúa en la síntesis de la metionina a partir de la homocisteína, reacción bioquímica de gran importancia, porque entre los productos finales se sintetiza, además de la homocisteína, el ácido tetrahidrofólico, el cual actúa como coenzima en la formación del ácido timidílico, indispensable para la síntesis de DNA (74, 75). Así, como consecuencia de la deficiencia de la vitamina B₁₂, se produce un retardo de la

duplicación del DNA de la célula, expresándose en un aumento de su tamaño (megablastos). Estos pueden verse en las diferentes series celulares de la médula ósea y en las células de otros tejidos que tengan recambio celular rápido.

La deficiencia de 5-deoxiadensil cobalamina altera el metabolismo del metilmalonil-CoA, la que podría explicar la disminución de la síntesis de la mielina y los trastornos neurológicos que ocurren en la deficiencia de la vitamina B₁₂ y que no suceden en la deficiencia de folato.

Fuentes y Absorción del Nutriente

En condiciones naturales la vitamina B₁₂ es producida por las bacterias, hongos y algas. Los cereales, frutas y otros vegetales no contienen cantidades apreciables del nutriente y en casos de que exista, ello se debe a contaminación con tierra o agua rica en B₁₂. En cambio, el nutriente se encuentra en alimentos de origen animal (hígado, carne, pescado, huevos, leche y derivados de la leche) como consecuencia de su síntesis bacteriana en el tracto digestivo por acción de los microorganismos.

La mayoría del contenido de vitamina B₁₂ en los alimentos se encuentra unida a las proteínas, requiriéndose la acción del calor o de la digestión péptica o trípica para liberarla y absorberla. La vitamina libre se une primero a la haptocorrina salivar y factor intrínseco; luego es nuevamente liberada por la acción de proteasas, y se une definitivamente al factor intrínseco, forma en que es absorbida por los enterocitos iliales y luego transportada a través de la circulación portal (76). Su absorción varía entre 50 y 70% de la cantidad ingerida (77, 78). Por causas desconocidas, la vitamina B₁₂ de los huevos se absorbe poco (79).

La ingesta de vitamina B₁₂ varía de una población a otra de acuerdo al contenido de proteínas de origen animal de la dieta. En el caso de poblaciones cuya ingestión de esas proteínas es alta, la ingesta de la vitamina B₁₂ varía de 2 a 31 µg/día (80) y en las poblaciones vegetarianas puede llegar a 0.25 µg/día (81-83).

Requerimientos

La pérdida diaria de vitamina B₁₂ ocurre a través de las heces, orina y la piel. Esa pérdida es del orden de 0.05 - 0.2% diario de contenido total de nutriente, es decir, entre 10 y 100 µg/día (84-88). No obstante, esa cantidad de vitamina no es necesaria para mantener la salud de un adulto, ya que una absorción de 0.25 a 1 µg/día es suficiente. En la Tabla 5 se indican los requerimientos diarios para los sujetos de cada grupo etario.

Prevalencia

La prevalencia de deficiencia de B₁₂ en América Latina es muy baja, aun en los segmentos de la población de menores recursos económicos, por lo que realmente no representa un problema de salud pública. Se ha observado en habitantes de poblaciones de bajo nivel socioeconómico, que los niveles de vitamina B₁₂ en el suero son más altos que los observados en otros estratos de la población cuya dieta es rica en proteínas de origen

TABLA 5

ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VITAMINA B₁₂

	Requerimientos fisiológicos*		Recomendación de consumo del nutriente	
	µg/día	µg/kg PC/día	µg/día	µg/kg PC/día
Infantes (0-1 año)	0.10	0.01	0.20	0.02
Niños (1-5 años)	0.50	0.03	0.7	0.04
Niños (6-10 años)	0.70	0.03	1.0	0.04
> 10 años	1.00	—	1.5	—
Embarazadas	1.20	—	2.0	—
Lactancia	1.20	—	2.0	—

* Representa la cantidad que debe ser absorbida del nutriente para prevenir la deficiencia e incrementar las reservas. Tomado de: *Report of a Joint FAO/WHO Expert Group* (35) y de Herbert (89).

animal, debido probablemente a contaminación de los alimentos con tierra o agua sucia ricas en vitamina B₁₂ (48, 54).

Recomendaciones

La densidad nutricional de consumo de la vitamina B₁₂ es de 0.5 µg/kcal. Las recomendaciones en cuanto a consumo, de acuerdo a la edad y el sexo, se exponen en la misma Tabla 5. Según se señaló antes, su deficiencia sólo ocurre en personas con dietas vegetarianas muy estrictas. En el lactante, la leche materna contiene una cantidad suficiente (0.40 µg/lt) para cubrir sus requerimientos, y si se utiliza leche de vaca bastarían 100 ml diarios para satisfacer las necesidades. En cuanto a la población general y aquellos estratos con condiciones económicas en los límites de la pobreza, el consumo de 40 g de carne diarios, o bien aproximadamente 200 g semanales ó 50 g de hígado cada 15 días, bastarían para cubrir sus necesidades. Hasta en el caso de las dietas más pobres, la contaminación de los alimentos con vitamina B₁₂ es suficiente para prevenir la deficiencia.

IV. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA A

En su artículo "Tres Vitaminas Problemáticas en América Latina", Guillermo Arroyave ha descrito en detalle la importancia de la vitamina A para la visión, el crecimiento óseo y la integridad del sistema inmune, así como sus requerimientos fisiológicos, sus recomendaciones de consumo de acuerdo a la edad, y la alta prevalencia de esta deficiencia en varias regiones de América Latina. En este artículo nos referimos exclusivamente al posible papel que esa vitamina desempeña en el metabolismo del hierro, con base en experimentos llevados a cabo en humanos y en animales.

Así, mediante estudios en sujetos que viven en América Central, se demostró que la concentración de la hemoglobina en la sangre era inversamente proporcional a la concentración de retinol en el plasma, y que en los sujetos anémicos con deficiencia de vitamina A alcanzaban cifras normales de hemoglobina únicamente cuando la feroterapia se suplementaba con vitamina A (90). En experimentos con ratas deficientes en vitamina A, se observó reducción de la incorporación del hierro radiactivo en los eritrocitos y aumento del hierro de depósitos (91, 92).

Finalmente, se pudo apreciar una correlación positiva y significativa entre la concentración del hierro en el suero y el porcentaje de la saturación de la transferrina, por una parte, y la concentración de retinol en el suero por la otra. En cambio, existe una correlación negativa y poco significativa entre la concentración sérica de la ferritina y el retinol (3, 93).

Todo ese conjunto de observaciones conducen a pensar que la vitamina A es esencial para la utilización del hierro de reserva por la transferrina y su posterior transferencia a los glóbulos rojos.

V. ANEMIA EN LA DEFICIENCIA DE COBRE

El cobre se encuentra distribuido en todos los alimentos y, además, es un contaminante natural del agua. Su consumo diario varía desde 1 a 5 mg, de los cuales se absorbe aproximadamente el 40% (94, 95). Circula en el plasma unido a dos proteínas: una pequeña parte (5%) unida a la fracción de albúmina, y la mayor parte (95%) unida a una globulina, la ceruloplasmina, la que actúa como oxidasa en varios procesos bioquímicos, por ejemplo, en la transformación de compuestos ferrosos en férricos (96-98). Ajeno a ello, también es indispensable para la movilización del hierro de reserva hacia la transferrina del plasma (99) y para la utilización del hierro por los eritrocitos inmaduros para la síntesis de la hemoglobina (100). El cobre se encuentra en todos los tejidos y es probablemente un componente funcional de todas las células.

La deficiencia de cobre tampoco constituye un problema de salud pública en América Latina. Puede ocurrir en el infante sometido a una alimentación prolongada con leche de vaca, la cual contiene poca cantidad de metal (120 $\mu\text{g}/1,000$ kcal) (101), en estados patológicos asociados a hipoproteinemia, o pérdida exagerada de proteínas, y en pacientes sometidos a alimentación parenteral libre de cobre. Por las razones ya señaladas, la anemia en la deficiencia de cobre se debe a una disminución de la síntesis de la hemoglobina. Se caracteriza, por consiguiente, por ser de tipo hipocrómico y microcítico, y se corrige con la administración de cobre cuando ésta es la única deficiencia nutricional.

SUMMARY

REQUIREMENTS FOR NUTRIENTS INVOLVED IN ERYTHROPOIESIS

Proteins, some minerals and vitamins, play important roles in erythropoiesis and the survival of the red blood cell. This article deals specifically with the physiological requirements and recommended intakes of iron, folate and vitamin B₁₂.

A comparison of the physiologic iron requirements according to age and sex, and the amount of iron which is actually absorbed from the diets consumed by the lower socioeconomic strata of the Venezuelan population; indicates that these diets do not satisfy the requirements at all ages. Such disparity is most marked in children below three years of age, in adolescents and in women during their reproductive age. Failure to do so leads to varying degrees of iron deficiency. This low bioavailability of the Venezuelan diet is also observed in other Latin American diets consumed by the same low socioeconomic strata, which explains the high prevalence of iron-deficiency anemia in the vulnerable groups.

The low intake of fruits and vegetables by the lower socioeconomic strata of the Latin American population prevents these sectors from consuming an adequate intake of folate, failing to fulfill the daily recommended intake (3.3 - 3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight). This situation is aggravated in pregnant and lactating women who require an additional intake of 300 μg and 100 μg , respectively. Prevalence of folate deficiency in the first stage may be in the order of 30% in some regions. In the second stage of deficiency, characterized by megaloblastic changes in the bone marrow and an erythrocyte folate concentration of less than 50 $\mu\text{g}/\text{lt}$, it could be as high as 40% in pregnant women.

Nutritional vitamin B₁₂ deficiency does not constitute a health problem in Latin America. Various surveys in the lower socioeconomic strata have reported normal or higher than normal serum B₁₂ concentrations, compared to well-nourished populations.

BIBLIOGRAFIA

1. Wintrobe, M., G.R. Lee, D.R. Boggs, T.C. Bithell, J. Foerester, J.W. Athens & J.N. Likens. **Clinical Hematology**. Philadelphia, Pa, Lea & Febiger, 1981.
2. Machlin, L. **Handbook of Vitamins, Nutritional, Biochemical and Clinical aspects**. New York and Basel, Marcel Dekker, Inc., 1984.
3. Mejía, L.A. La deficiencia de vitamina A como factor de anemia nutricional. En: **Vitaminas, Agentes Nutritivos y Terapéuticos**. C. Roza y M. Mamome (Eds.). Barcelona España, Ediciones Doyama, S.A., 1986, p. 65-74.
4. Scrimshaw, N.S. Functional consequences of iron deficiency in human population. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, **30**: 47-63, 1984.
5. Cook, J. & S. R. Lynch. The liabilities of iron deficiency. **Blood**, **68**: 803-809, 1986.
6. Viteri, F.E. & B. Torún. Anemia and physical work capacity. **Clinics in Haematology**, **3**: 609-627, 1974.
7. Finch, C.A., 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. Invest.**, **58**: 447-453, 1976.
8. Pollitt, E., F. Viteri, C. Saco-Pollitt & R. L. Leibel. Behavioral effects of iron deficiency anemia in children. In: **Iron Deficiency: Brain Biochemistry and Behavior**. 1978, p. 195-208.
9. Chandra, R.K. & D. Vyas. Functional consequences of iron deficiency. Non erythroid effect. **Critical Reviews in Tropical Medicine**: 93-116, 1984.
10. Soyano, A., D. Candellet & M. Layrisse. Effect of iron deficiency on the mitogen-induced proliferative response of rat lymphocytes. **Int. Arch of Allergy. Appl. Immun.**, **69**: 353-357, 1982.
11. Dillman, E., D.G. Johnson, J. Martin, B. Mackler & C.A. Finch. Catecholamine stimulation in iron deficiency. **Am. J. Physiol.**, **237**: 297-300, 1979.

12. Dillman, E., C. H. Gale, W. Green, D. G. Johnson, B. Mackler & C. A. Finch. Hypothermia in iron deficiency due to impaired T₃ and T₄ conversion. *Am. J. Physiol.*, **239**: 377-381, 1980.
13. Martínez-Torres, C., L. Cobeddu, E. Dillman, L. Brengelmann, I. Leets, M. Layrisse, D. G. Johnson & C. Finch. Effect of exposure to low temperature on normal and iron deficient subjects. *J. Appl. Physiol.*, **246**: 380-383, 1984.
14. Gillody, M., T. H. Bothwell, R. W. Charlton, J. D. Torrance, W. R. Bezwoda, W. Mills & F. Mayet. The effect of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Brit. J. Nutr.*, **49**: 331-342, 1983.
15. Layrisse, M. Bioavailability of iron in food. In: **Proceedings of the XIII International Congress in Nutrition**, 1985, p. 519-523.
16. Martínez-Torres, C., P. Taylor, I. Leets, E. Tropper, J. Ramírez & M. Layrisse. Iron absorption from maize bread. *Food and Nutrition Bulletin*. (En prensa).
17. Halberg, L., L. Rossander & A. B. Skanberg. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**: 988-996, 1987.
18. Lynch, S. R. & A. M. Covell. Phytoferritin is a major iron binding protein in soybean flour. In: **Eighth International Conference of Proteins of Iron Transport and Storage**. Quebec, Canada, 126 p.
19. Layrisse, M., C. Martínez-Torres & M. González. Measurement of the total daily dietary absorption by the extrinsic tag model. *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**: 152-162, 1974.
20. Hallberg, L. The role of vitamin C in improving the critical iron balance situation in women. *International J. Vit. and Nutr. Research Suppl.*, No. **27**: 177-187, 1985.
21. McMillan, J. A., F. A. Oski, G. Lourie, R. M. Tomarelli & S. A. Landaw. Iron absorption from human milk, simulated human milk and proprietary formulas. *Pediatrics*, **60**: 896-900, 1977.
22. Saarienen, U. M., M. A. Siimes & P. R. Dallman. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by extrinsic tag method for iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J. Pediat.*, **91**: 36-39, 1977.
23. Saarienen, U. M. & M. A. Siimes. Iron absorption from infant formula and the optimal level of iron supplementation. *Acta Pediat. Scand.*, **66**: 719-722, 1977.
24. Cook, J., M. Layrisse, C. Martínez-Torres, R. Walker, E. Monsen & C. A. Finch. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J. Clin. Invest.*, **51**: 805-815, 1972.
25. Layrisse, M., & C. Martínez-Torres. Model for measuring dietary absorption of heme iron: Test with a complete meal. *Am. J. Clin. Nutr.*, **25**: 401-411, 1972.
26. Bjorn-Rasmussen, E., L. Hallberg & R. B. Walker. Food iron absorption in man. I. Isotopic exchange between food iron and inorganic iron salt added to food: Studies on maize, wheat and eggs. *Am. J. Clin. Nutr.*, **25**: 317-323, 1972.
27. Layrisse, M., C. Martínez-Torres, M. Renzi & I. Leets. Ferritin iron absorption in man. *Blood*, **45**: 689-698, 1975.
28. Martínez-Torres, C., M. Renzi & M. Layrisse. Absorption by humans from ferritin and hemosiderin. *J. Nutr.*, **106**: 128-135, 1976.
29. Derman, D. P., T. H. Bothwell, J. D. Torrance, A. P. Macphail, W. R. Bezwoda, R. W. Charlton & F. G. H. Mayet. Iron absorption from ferritin and ferric hydroxide. *Scand. J. Haematol.*, **29**: 18-24, 1982.
30. Martínez-Torres, C., I. Leets, P. Taylor, J. Ramírez, M. V. Camacho & M. Layrisse. Heme, ferritin and vegetable iron absorption from meals. Denaturation of heme iron during the cooking of beef. *J. Nutr.*, **116**: 1720-1725, 1986.

31. Martínez-Torres, C. & M. Layrisse. Effect of amino acids on iron absorption from a staple vegetable food. *Blood*, **35**: 669-682, 1970.
32. Martínez-Torres, C, E. Romano & M. Layrisse. Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**: 322-328, 1981.
33. Taylor, P., C. Martínez-Torres, E. Romano & M. Layrisse. The effect of cysteine containing peptides during meat digestion on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **43**: 68-71, 1986.
34. Taylor, P., H. Méndez-Castellano, M. López de Blanco, M. Fossi, M. Jiménez, Y. Valera, O. Arenas, C. Martínez-Torres & M. Layrisse. Daily physiological iron requirements in children. *J. Am. Dietet. Assoc.* (Submitted for publication).
35. **Requirements of Vitamin A, Vitamina B₁₂, Folate and Iron.** Report of a Joint FAO/WHO Expert Group. Geneva, March, 1985. (Unpublished).
36. Acosta, A., M. Amar, S. Combluth-Szarfarc, E. Dillman, M. Fosi, R. Góngora-Bianchi, G. Brebe, E. Hertrampf, S. Kremenchuzky, M. Layrisse, C. Martínez-Torres, C. Morón, T. M. Pizarro, C. Reynafarje, A. Stekel, D. Villavicencio & H. Zúñiga. Iron absorption from typical Latin American diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**: 953-962, 1984.
37. Fossi, M., H. Méndez-Castellano, W. G. Jaffé, C. Martínez-Torres, I. Leets, P. Taylor & M. Layrisse. Perfil hematológico y absorción del hierro de dietas que consume la población de estrato socioeconómico bajo de dos Estados de Venezuela. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, **37**(1): 23-35, 1984.
38. Taylor, P., H. Méndez-Castellano, M. Fossi, M. López de Blanco, M. Landaeta-Jiménez, W. G. Jaffé, E. Tropper, J. Ramírez, C. Martínez-Torres, I. Leets & M. Layrisse. Relación entre la prevalencia de deficiencia de hierro en niños y adolescentes pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos, de la población venezolana y la absorción del hierro de la dieta que consumen. (En prensa).
39. Hallberg, L. Bioavailable nutrient density: A new concept applied in the interpretation of food iron absorption data. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**: 2242-2247, 1981.
40. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense of the United States (ICNND). **Surveys in Northeast Brazil, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú and Venezuela.** (Reports of 1965, 1964, 1961, 1960, 1963, 1959, 1964 respectively).
41. Bothwell, T. H., R. W. Charlton, J. D. Cook & C. A. Finch. Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1979, p. 69-70.
42. Paez-Pumar, E. & O. Lima Gómez. Hematología de un grupo de embarazadas. *Arch. Venez. Nutr.*, **3**: 105-111, 1952.
43. Paez-Pumar, E., M. Rупhael-Divo, E. De Troconis & E. Garcilazo. Datos hematológicos e incidencia de parásitos intestinales en un grupo de niños estudiados en el Servicio de Nutrología. *Arch. Venez. Nutr.*, **10**: 145-158, 1960.
44. Aguero, O. & M. Layrisse. Anemias en obstetricia. *Rev. Obs. Gynecol.*, **20**: 237-251, 1960.
45. Layrisse, M. The aetiology and geographic incidence of iron deficiency. In: **The XIth Congress of the International Society of Haematology.** Plenary Sessions, 1966, p. 95-101.
46. Layrisse, M. Iron deficiency anemia in Latin America. In: **Proceedings Western Hemisphere Nutrition Congress, 1968,** p. 171-174.
47. Gandra, Y. R. La anemia ferropénica en la población de América Latina y el Caribe. *Bol. Ofic. Sanit. Panam.* **68**: 375-383, 1970.
48. Cook, J., J. Alvarado, A. Gutnisky, M. Jamra, J. Labardini, M. Layrisse, J. Linares, A. Loria, V. Maspes, A. Restrepo, C. Reynafarje, L. Sánchez-Medal, H. Velez &

- F. Viteri. Nutritional deficiency and anemia in Latin America. A collaborative study. *Blood*, **38**: 591-603, 1971.
49. Loria, A., L. Sánchez-Medal, J. García-Viveros & J. Piedras. Anemia Nutricional. III. Deficiencia de hierro en niños menores de 7 años de edad y de baja condición socioeconómica. *Rev. Invest. Clin.*, **23**: 11-19, 1971.
 50. Diez-Ewald, M. & R. A. Molina. Iron and folic acid deficiency during pregnancy in Western Venezuela. *Am. J. Trop. Med.*, **21**: 587-591, 1972.
 51. Romero-García, F., M. Moller, M. García Loera, F. Hurtado-Medialdua, J. M. Sotomayor Martín del Campo, S. Flores & R. M. González. Prevalencia de anemia y carencia de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂ en una población aparentemente sana de 0 a 15 años procedente de medio socioeconómico débil. *Sangre*, **25**: 549-558, 1980.
 52. Stetter, H. C. & A. Y. Huong. Epidemiología de la anemia en niños de edad preescolar y sus madres en El Salvador. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, **31**: 679-697, 1981.
 53. Diez-Ewald, M., G. Fernández & E. Negrette. Reserva de hierro en poblaciones de clase pobre en Maracaibo. *Investigación Clínica*, **24**: 69-82, 1983.
 54. Layrisse, M. & C. Martínez-Torres. *Anemias Nutricionales en Venezuela. Nutrición: Un Desafío Nacional*. Caracas, Ediciones Fundación Cavendes, 1985, p. 167-182.
 55. Layrisse, M. Iron deficiency in Latin America: Causes and prevention. *Intemat. J. Vitamin and Nutr. Research*, **27**: 105-116, 1985.
 56. Layrisse, M. & M. Roche. Relationship between anemia and hookworm infection. Results of surveys of rural Venezuelan population. *Am. J. Hyg.*, **79**: 279-301, 1964.
 57. Bloch, V. & H. Rivera. La enfermedad uncinariásica en El Salvador. *Arch. Col. Med.*, (El Salvador) **19**: 3-34, 1966.
 58. Viteri, F. E., M. A. Guzmán & L. J. Mata. Anemias nutricionales en Centroamérica, influencia de infección por uncinaria. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, **23**: 33-53, 1973.
 59. Herbert, V. Minimal daily adult folate requirement. *Arch. Int. Med.*, **110**: 649-652, 1962.
 60. Zalusky, R. & V. Herbert. Megaloblastic anemia in scurvy with response to 50 micrograms of folic acid daily. *N. Engl. J. Med.*, **265**: 1033-1038, 1961.
 61. Banerjee, D. K., A. Maitra, A. K. Basu & J. B. Chatterjea. Minimal daily requirements of folic acid in normal indian subjects. *Indian. J. Med. Res.*, **63**: 45-53, 1975.
 62. Herbert, V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans. Assoc. Amer. Phys.*, **75**: 307-320, 1962.
 63. Herbert, V. Recommended dietary intakes of folate in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**: 661-670, 1987.
 64. Cooper, B. A. Reassessment of the folic acid requirements. In: *Proceedings of the Western Hemisphere Nutrition Congress*. V.P. L. White and N. Selvey (Eds.). Chicago, American Medical Association, 1978, p. 281-288.
 65. Lowenstein, L., L. Bruton & J. S. Hsieh. Nutritional anaemia and megaloblastosis in pregnancy. *Canad. Med. Assoc. J.*, **94**: 636-645, 1966.
 66. Scott, D. E., P. J. Whalley & J. A. Pritchard. Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. *Obstet. Gynaec.*, **36**: 26-28, 1970.
 67. Linares, J., C. L. Arocha-Piñango & M. Layrisse. Informe presentado a la Reunión sobre Anemia por Deficiencia de Hierro y Anemia Megaloblástica. Ginebra, OMS, 1967.

68. Diez-Ewald, M., G. Vizcaino & N. Zambrano-Rodríguez. Niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂ en habitantes de la ciudad de Maracaibo. *Investigación Clínica*, **28**: 75-86, 1987.
69. Aguero, O. & M. Layrisse. Megaloblastic anemia of pregnancy in Venezuela. *Am. J. Obst. Gynec.*, **76**: 903-908, 1958.
70. Gross, R. L., J. V. O. Reid, P. M. Newberne, B. A. Burgess, R. Marston & W. Hift. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**: 225-232, 1975.
71. Arakawa, T. S., K. Ohara, Z. Kudo, K. Tada, T. Kayashi & T. Mizuno. Hyper-folic-acidemia with formi-monoglutamic aciduria following histidine loading. Suggested for a case of congenital deficiency in formiminotransferasa. *Tohokis J. Exp. Med.*, **80**: 370, 1963.
72. Arakawa, T. S. Congenital defects in folate utilization. *Am. J. Med.*, **48**: 594-598, 1970.
73. Strelling, M. K., D. G. Blackledge & H. B. Goodall. Diagnosis and management of folate deficiency in low birth weight infants. *Arch. Dis. Child.*, **54**: 271-272, 1979.
74. Gaull, G. E., W. vonBerg, N. C. R. Raiha & J. A. Sturman. Development of methyltransferase activities of human fetal tissues. *Pediat. Res.*, **7**: 527-533, 1973.
75. Sauer, H., K. Wilms, W. Wilmanns & L. Jaenicke. Die aktivitat der methionin-synthetase (5-methyl-5, 6, 7, 8-tetra hydrofolsaure: homocystein methyltransfe- rase) als proliferations-parameter in wachsenden Zellen. *Acta Haemat.*, **49**: 200-210, 1973.
76. Seetharian, B. & D. H. Alpers. Absorption and transport of cobalamin (vitamin B₁₂). *Ann. Rev. Nutr.*, **2**: 343-369, 1982.
77. Daller, D. J., H. Germar & L. J. Witts. Effects of food on absorption of radio- active B₁₂. *Lancet*, **1**: 574-577, 1961.
78. Mollin, D. L., C. C. Bocht & S. J. Baker. The absorption of vitamin B₁₂ in subjects, in Addisonian pernicious anaemia and in the malabsorption syndrome. *Br. J. Haematol.*, **3**: 412-428, 1957.
79. Schade, S. G. & R. F. Schilling. Effect of pepsin on the absorption of food vitamin B₁₂ and iron. *Am. J. Clin. Nutr.*, **20**: 636-640, 1967.
80. Chung, A.S.M., W. N. Pearson, W. I. Darby, O. N. Miller & G. A. Goldsmith. Folic acid, vitamin B₆, pantothenic acid and vitamin B₁₂ in human dietaries. *Am. J. Clin. Nutr.*, **9**: 573-581, 1961.
81. Abdulla, M., I. Anderson, N-G Asp, K. Berthelsen, D. Birkhed, I. Dencker, C. G. Johanson, M. Jagerstad, K. Kolar, P. Nair Nilson-Ehle, A. Nordén, S. Rassner, B. Akesson & P. R. Ockerman. Nutrient intake and health status of vegans. Chemical analyses of diets using the duplicate portion sampling technique. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**: 2464-2477, 1981.
82. Armstrong, B. K., R. E. Davis, D. J. Nicol, A. J. van Merwyk & C. J. Larwood. Hematological vitamin B₁₂, and folate studies on Seventh-day adventist vege- tarians. *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**: 712-718, 1974.
83. United States Interdepartmental Committee on Nutrition and National Defense. **Libya: Nutrition Survey of the Armed Forces and Civilians, a Report.** Washing- ton, D.C. 1957.
84. Ardeman, S., I. Chanarin & V. Berry. Studies on human gastric intrinsic factor. Observation on its possible absorption and enterohepatic circulation. *Br. J. Haematol.*, **11**: 11-14, 1965.

85. Heyssd, R. M., R. C. Bozian, W. J. Darby & M. C. Bell. Vitamin B₁₂ turnover in man. The assimilation of vitamin B₁₂ from natural foods stuff by man and estimates of minimal daily dietary requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, **18**: 176-184, 1966.
86. Reizenstein, P. G. & C. M. E. Matthew. Vitamin B₁₂ kinetics in man. Implications on total-body-B₁₂-determinations, human requirements, and normal and pathological cellular B₁₂ uptake. *Physics Med. Biol.*, **11**: 295-306, 1966.
87. Heinrich, H. C. Metabolic basis of the diagnosis and therapy of vitamin B₁₂ deficiency. *Semin. Haemat.*, **1**: 199-249, 1964.
88. Grasbeck, R. Physiology and pathology of vitamin B₁₂ absorption, distribution and excretion. *Adv. Clin. Chem.*, **3**: 299-366, 1960.
89. Herbert, V. Recommended dietary intakes of vitamin B₁₂ in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**: 671-678, 1987.
90. Hodges, R. E., H. E. Sauberlich, J. E. Canham, D. L. Wallace, R. B. Rucker, L. A. Mejía & M. Mohanram. Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 876-885, 1978.
91. Mejía, L. A., R. E. Hodges & R. B. Rucker. Role of vitamin A in the absorption, retention and distribution of iron in the rat. *J. Nutr.*, **109**: 129-137, 1979.
92. Staab, D. B., R. E. Hodges, W. K. Metcalf & J. L. Smith. Relationship between vitamin A and iron in the liver. *J. Nutr.*, **114**: 840-844, 1984.
93. Mejía, L. A. & G. Arroyave. The effect of vitamin A fortification of sugar on iron metabolism in preschool children in Guatemala. *Am. J. Clin. Nutr.*, **36**: 87-93, 1982.
94. Cartwright, G. E. & M. M. Wintrobe. Copper metabolism in normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, **14**: 224-232, 1964.
95. Cartwright, G. E. & M. M. Wintrobe. The question of copper deficiency in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **15**: 94-110, 1964.
96. Walshe, J. M. Studies of the oxidase properties of ceruloplasmin. *J. Clin. Invest.*, **42**: 1048-1053, 1963.
97. Osaki, S. Proof of the ascorbate oxidase activity of ceruloplasmin. *J. Biol. Chem.*, **239**: 3570-3575, 1964.
98. Osaki, S. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J. Biol. Chem.*, **241**: 2746-2751, 1966.
99. Lee, G. R. Role of copper in iron metabolism and heme synthesis. In: *Trace Elements in Human Health and Disease*. A. Prasad, (Ed.). New York, N. Y., Academic Press, 1976, p. 373.
100. Lee, G. R. Iron metabolism in copper-deficient swine. *J. Clin. Invest.*, **47**: 2058-2069, 1968.
101. Schroeder, H. A., A. P. Nason, I. H. Tipton & J. J. Balassa. Essential trace metals in man: 'Copper. *J. Chron. Dis.*, **19**: 1007-1034, 1966.