

Absorción del hierro de los alimentos. Papel de la vitamina A

María Nieves García-Casal, Miguel Layrisse

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

RESUMEN. El hierro y la vitamina A son nutrientes esenciales para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento del organismo. La carencia de estos elementos es un problema de salud pública sobre todo en países en vías de desarrollo. Recientemente se ha reportado un efecto potenciador por parte de la vitamina A sobre la absorción de hierro debido probablemente a un efecto quelante de esta vitamina sobre el hierro manteniéndolo soluble y disponible para ser absorbido y estableciéndose así una competencia con otras sustancias (fitatos y polifenoles) que unen hierro y lo hacen poco absorbible. Este hallazgo significa que la implementación de programas de enriquecimiento de alimentos con ambos nutrientes garantizaría no solo el aporte de dos sustancias esenciales para el organismo, sino que se favorecería la absorción de hierro aún a partir de dietas con alto contenido de inhibidores.

Palabras clave: Hierro, vitamina A, fitatos, polifenoles.

Metabolismo del hierro

En el hombre normal, existe un equilibrio entre la absorción del hierro y su eliminación, existiendo un discreto balance positivo en la absorción (1,2). El hierro se pierde continuamente a través de la descamación de las células epiteliales del tracto digestivo, piel y otras; su eliminación total es de cerca de 1 miligramo diario en un hombre adulto de 70 kilos y para balancear esta pérdida se utiliza el hierro contenido en los alimentos.

La absorción de hierro ocurre en el duodeno y porción alta del yeyuno en un proceso que exhibe una cinética bifásica (3). A pesar de que no ocurre absorción a nivel gástrico, la secreción de ácido clorhídrico y gastrina a este nivel no solo ayuda a liberar el hierro de los complejos hierro-proteína, sino que también solubiliza el metal, al reducirlo de la forma férrica a la ferrosa. A nivel intestinal, la presencia de bicarbonato aumenta el pH lo que favorece la oxidación a la forma férrica, potencialmente disminuyendo la absorción; pero por otra parte la presencia de enzimas pancreáticas favorece la liberación de hierro de complejos con proteínas, haciéndolo más disponible para la absorción.

El proceso de absorción desde que el hierro se encuentra en el lumen intestinal hasta el ingreso del hierro a la circulación involucra por lo menos tres etapas: captación del hierro al interior de los enterocitos, almacenamiento y/o pasaje hasta la membrana basolateral y finalmente el ingreso del hierro a la

SUMMARY. Food iron absorption. Role of vitamin A. Iron and vitamin A are essential nutrients for human growing, development and maintenance. Deficiency of these elements is a public health problem especially in developing countries. Recently it has been reported that vitamin A has a favorable effect on iron absorption, probably due to the formation of an iron-vitamin A chelate, that keeps iron soluble and available for absorption. This vitamin establishes a competence with other iron-binding molecules (phytates and polyphenols) that are not absorbed and render insoluble iron. Food enrichment programs with both iron and vitamin A, will provide these two essential nutrients and also an enhanced iron absorption even from diets with a high content of inhibitors.

Key words: Iron, vitamin A, phytates, polyphenols.

circulación. A pesar del intenso interés y esfuerzo investigativo, la mayor parte de este proceso es aún controversial y en algunos casos se desconoce. Sin embargo, desde hace algunos años se sabe, que para efectos de absorción se han descrito dos compartimientos de hierro en la luz del tracto gastrointestinal: el compartimiento de hierro hemínico y el de hierro no hemínico (4-6). El hierro proveniente de estos compartimientos interacciona de forma diferente en el lumen intestinal e ingresa al organismo por vías distintas.

El hierro hemínico ingresa sin cambios al enterocito, y por acción enzimática (7) es liberado dentro de la célula, pasando a formar parte de un compartimiento intracelular común transitorio, del que será almacenado como ferritina o transportado a la región basolateral del enterocito y de allí a la circulación.

La captación de hierro no hemínico ocurre por dos vías que operan en forma simultánea. La primera parece ser absorción pasiva, donde la captación es proporcional a la concentración de hierro en el lumen intestinal. Esta vía predomina en sujetos con reservas de hierro aumentadas. La otra vía involucra receptores y proteínas de unión aún no bien caracterizadas, en un proceso que es saturable y susceptible a inhibición competitiva (8-10). Este mecanismo predomina en sujetos con reservas de hierro disminuidas. Se han propuesto varias proteínas como las posibles responsables de actuar como transportadoras del hierro al interior de los enterocitos, siendo una de las

estudiadas la transferrina, y aunque las evidencias continúan siendo conflictivas, parecen indicar que la transferrina no es la proteína que transporta hierro al interior del enterocito (11-18). Mas recientemente, Conrad (19-21) propuso la vía mobilferrina-integrina como responsable del ingreso del hierro a las células intestinales.

Además de no haberse descrito a satisfacción un mecanismo que explique el ingreso del hierro a la célula, existe adicionalmente un requerimiento importante para que el hierro no hemínico sea transferido o entregado a esta proteína transportadora y es que el hierro se encuentre "adecuadamente" quelado por ciertas sustancias que lo mantengan soluble pero a la vez disponible para ser transferido a la proteína transportadora o que sea absorbido unido a esta sustancia quelante. Como puede notarse, el proceso es complejo sobre todo si se consideran la cantidad de sustancias que se encuentran interactuando en un momento dado en el lumen intestinal de un individuo después de ingerir una comida.

Desde el año 1965, se comienza el estudio de la absorción del hierro de los alimentos utilizando isótopos radiactivos del hierro, los cuales eran incorporados biosintéticamente a vegetales y animales. Mediante estos estudios (2), pudo observarse que la absorción del hierro de los alimentos vegetales que consume habitualmente el pueblo venezolano, es decir, arroz, maíz y frijoles, es aproximadamente la mitad de la obtenida con el trigo y la soya y solamente la cuarta o sexta parte de la absorción del hierro de origen animal como la carne de pescado y ternera; observándose también que los valores de absorción para sujetos con deficiencia de hierro es mas del doble de la observada para sujetos sanos, indicando que la absorción parece ser dependiente no solo de la cantidad y calidad del hierro contenido en los alimentos, sino también de las reservas del individuo.

La información de la absorción de hierro de un solo alimento es importante, sobre todo considerando que en países latinoamericanos puede ser ingerido como única fuente de calorías y nutrientes; sin embargo, el estudio de la absorción del hierro de una comida completa o de un régimen alimentario provee información aún mas valiosa, ya que permite identificar sustancias favorecedoras o inhibidoras de la absorción, y fue así como fue posible determinar la formación de compartimientos o "pooles" de hierro en la luz del tracto gastrointestinal.

Sustancias inhibidoras de la absorción de hierro

Durante el proceso digestivo, los alimentos liberan varias sustancias ligantes, las cuales atrapan hierro y limitan la cantidad de este elemento que se absorbe en una comida. Algunos de estos quelantes son fitatos, polifenoles, fosfatos, etc. (22-24). En el caso de fitatos y polifenoles, estudios *in vitro* sugieren que estas sustancias favorecen la formación de polímeros de los compuestos de hierro a través de la gran cantidad de grupos hidroxilo presentes en estos inhibidores que son altamente reactivos con el hierro (24-26). Para los

polifenoles, los grupos hidroxilo son la parte reactiva de la molécula fenólica y el patrón de hidroxilación difiere entre las diferentes moléculas; las que contienen anillos aromáticos con dos grupos hidroxilo (catecol) o con tres (galoil) colocados en átomos de carbono adyacentes, poseen propiedades de unir hierro *in vitro*.

Se ha reportado que el café y el té debido a su alto contenido en tanatos, inhiben la absorción del hierro no hemínico contenido en los vegetales (27-30). Entre los alimentos de origen animal, el hierro del huevo y la leche no solamente muestran baja absorción, sino que también la presencia de estos alimentos en una comida inhibe la absorción del hierro contenido en otros alimentos. El mecanismo de inhibición probablemente involucra fosfoproteínas que forman complejos estables con el hierro, dificultando así su absorción (23,29,31).

También se ha reportado que ocurre inhibición de la absorción de hierro cuando el consumo de calcio es mayor de 500 mg, el contenido de magnesio es mas de 300 veces el de hierro o el de zinc es 5 veces mayor (32,33).

Sustancias favorecedoras de la absorción de hierro

Existen varias sustancias cuya presencia en la dieta o alimento aislado promueven la absorción del hierro no hemínico. La acción favorable del ácido ascórbico sobre la absorción del hierro ha sido ampliamente demostrada (34-36). Aparentemente esta vitamina forma un complejo equimolecular con el hierro, habiéndosele atribuido también un efecto reductor sobre los compuestos férricos (1).

Otras sustancias como la fructosa, el alcohol y las comidas ácidas también favorecen la absorción de hierro no hemínico; pero además del ácido ascórbico solo las proteínas de origen animal han sido ampliamente estudiadas por su efecto favorecedor sobre la absorción de hierro, en particular las que contienen cisteína y el glutatión (37-39).

Enriquecimiento de los alimentos con hierro

La deficiencia de hierro es uno de los principales problemas nutricionales que afecta millones de personas en el mundo y en muchos casos, la deficiencia es tan severa que provoca anemia sobre todo en grupos vulnerables de la población como los niños en edad preescolar y escolar y las mujeres en edad reproductiva. En países en vías de desarrollo la prevalencia de la deficiencia de hierro es muy alta (40,41) y es causada por varios factores como el consumo insuficiente de hierro absorbible, las infecciones en general, las deficiencias de vitamina A, folato y vitamina B12, entre otras (42-46). Una de las causas mas importantes, además de la disminución del aporte de hierro en la dieta, es la pobre biodisponibilidad del hierro contenido en la dieta habitual de estos países, la cual está basada en el consumo de cereales, leguminosas y tubérculos (47).

Entre las estrategias para combatir la deficiencia de hierro a nivel poblacional se encuentran: 1. El control de las enferme-

dades por parásitos, especialmente anquilostomiasis 2. La implementación de medidas sanitarias tendientes a mejorar la calidad de vida de la población 3. La suplementación con sales de hierro 4. La fortificación con hierro de vehículos alimentarios y 5. Cambio de los hábitos alimentarios (48,49). La fortificación de alimentos con hierro es considerada como el método mas efectivo debido a que resulta la mas económica, no depende de la decisión individual y puede ser dirigida a un segmento o a la población total.

Fortificación de harinas con hierro y vitaminas en Venezuela

Durante el período 1960-1985, la población venezolana experimentó una reducción progresiva de la prevalencia de deficiencia de hierro, debido al mejoramiento del consumo de alimentos en la clase socioeconómica baja y a la reducción de la prevalencia de infección por anquilostomo en la población rural. La encuesta llevada a cabo por Fundacredesa (Fundación para el estudio del crecimiento y desarrollo en escala nacional) entre 1978 y 1985 en diferentes estratos socioeconómicos de la población venezolana, mostró que la prevalencia de deficiencia de hierro y anemia, aún en grupos vulnerables, eran relativamente bajas para un país en vías de desarrollo (50-52).

En Venezuela, la crisis económica que comenzó en 1983, con la devaluación del signo monetario (Bolívar), ha producido una disminución importante en la cantidad y calidad de alimentos consumidos por los estratos socioeconómicos bajos de la población. Fundacredesa ha calculado el costo mensual de una dieta básica para una familia de 5 miembros. Dicha dieta contiene alimentos producidos localmente e incluye: harina de maíz, arroz, plátano, papas, leche, frutas, carne, vegetales y huevos, conteniendo en promedio 9257 KJ, 65 g de proteína, 66 g de grasa y 343 g de carbohidratos. El costo en bolívares de dicha dieta fue 1.159 en el año 1983, 2.167 en 1988, 13.345 en 1992 y 27474 en 1994. El incremento en el precio no se corresponde con el del salario mínimo, resultando en la imposibilidad de obtención de esta dieta standard por parte de una gran segmento de la población y la necesidad de incluir muchas familias de clase obrera y baja en los programas de ayuda gubernamentales.

En un estudio realizado analizando las encuestas de la población de Caracas comprendida entre 7 y 15 años de edad pertenecientes a los estratos socioeconómicos obrero y bajo durante los años 89-90 y 92 (50), se encontró que la prevalencia de la deficiencia de hierro fue de 14 y 37% y la prevalencia de anemia de 4 y 19% respectivamente, mostrando el deterioro de estos parámetros en el año 1992, luego de 10 años de crisis.

En el año 1993 comenzó la fortificación obligatoria, en escala nacional, de la harina precocida de maíz y de la harina blanca de trigo. La harina de maíz contiene 50 mg de hierro por kg bajo la forma de fumarato ferroso, vitamina A, tiamina, riboflavina y niacina. La harina de trigo contiene 20 mg/kg de hierro como fumarato ferroso y las mismas vitaminas, excepto

la vitamina A. El consumo de estos dos cereales representa el 45% del consumo diario de calorías en la población (53).

En 1994, un año después de iniciada la fortificación, se realiza una encuesta entre niños y adolescentes de la población de Caracas, encontrándose una impresionante disminución de la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro. En comparación con el año 1992, la prevalencia de anemia disminuyó de 19 a 9% y la de deficiencia de hierro de 37 a 16%.

Interacciones hierro-vitamina A

Se comienzan entonces estudios sobre interacción de micronutrientes, especialmente los contenidos en las harinas fortificadas. Se estudió la biodisponibilidad del hierro a partir de un desayuno basal, cuyo principal ingrediente es un pan de 100 g de harina de maíz o de trigo fortificadas + 50 g de queso + 10 g de margarina. Estos desayunos se administraron solos el primer día del ensayo y posteriormente con diferentes concentraciones de café. Cuando el desayuno con pan de trigo fue administrado con café, la absorción disminuyó mas del 70% en comparación con el pan de trigo administrado solo. En cambio, en el desayuno con pan de maíz, la absorción fue similar en todas las pruebas realizadas, independientemente de la presencia o no de café. El único ingrediente presente en la harina precocida de maíz y no en la de trigo, es la vitamina A (54).

En los siguientes experimentos se utilizó harina precocida de maíz no fortificada y se añadió en el laboratorio hierro como fumarato ferroso en la misma proporción que a nivel industrial. El desayuno con esta harina fue administrado solo, con café y con café + 1000 UI de vitamina A. Se estudió asimismo el efecto del té sobre la absorción de hierro del pan de maíz. En todos los casos la absorción a partir de la dieta con café o té + vitamina A fue mayor a la obtenida del desayuno administrado solo y significativamente mayor que la del desayuno administrado con café o té pero sin vitamina A, demostrándose también un efecto de esta vitamina sobre los fitatos contenidos en la harina precocida de maíz.

En el caso del desayuno preparado con harina de trigo pudo observarse que el efecto protector de la vitamina A fue menos marcado en presencia de café debido, como se pudo demostrar posteriormente, a que el calor prolongado a altas temperaturas (requerido para hornear el pan) así como la presencia de levadura provocan la disminución de la vitamina A. Esto fue evidenciado debido a las diferencias encontradas al comparar la absorción de hierro cuando se añadía la vitamina A a la masa antes de hornear el pan o cuando era administrada como una bebida al momento de ingerir el desayuno.

Debido a la labilidad de esta vitamina al calor, luz, oxígeno (55), se procedió a cuantificar la pérdida de esta vitamina durante la manipulación de las harinas y sobre todo al día siguiente de preparado el pan, ya que los experimentos son realizados a unos 100 Km del laboratorio y el desayuno es administrado al día siguiente de haber sido preparado. En la harina de maíz el contenido de vitamina A varía de 720 a 1020

UI/100 g, 806 en la masa, 558 en el pan y 338 al día siguiente de haber sido horneado. En cuanto a la harina de trigo, el contenido de vitamina A fue 430 UI/100 g en la masa, 136 después de horneado y 83 al día siguiente, mostrando una importante reducción de esta vitamina durante la preparación del pan, la cual, como ya se comentó, es más evidente para el pan preparado de harina de trigo (54).

Con la finalidad de establecer la formación de complejos hierro-vitamina A, se realizaron estudios espectrofotométricos y de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a partir de soluciones de sulfato ferroso (FeSO_4), cloruro férrico (FeCl_3) y fumarato ferroso ($\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$) con vitamina A y efectivamente fue posible observar cambios en absorbancia y perfiles de elución (54), que apuntan hacia la formación de complejos de hierro y vitamina A.

En estudios posteriores fue posible ratificar el papel de la vitamina A sobre la absorción de hierro no solo en maíz y trigo sino también en arroz (56), demostrándose un papel no solo sobre polifenoles contenidos en café y té, sino también sobre los fitatos que se encuentran en estos cereales. Asimismo, estudios de solubilidad de hierro (como fumarato ferroso, EDTA monosódico y monoférrico y hierro aminoquelado) a pH 2 y 6 en presencia o no de vitamina A, demostraron que, de manera dosis dependiente, la presencia de vitamina A incrementa la cantidad de hierro que permanece soluble cuando el pH es cambiado de 2 a 6, por la adición de hidróxido de sodio. Actualmente se realizan estudios de interacción con polifenoles y fitatos, con el fin de establecer cambios de solubilidad o competencia con la vitamina A por el hierro.

En los estudios mencionados se ha podido demostrar que tanto la vitamina A como su precursor, el β -caroteno, son capaces de contrarrestar el efecto inhibitorio que tienen fitatos y polifenoles sobre la absorción de hierro. El mecanismo está por dilucidarse, pero es posible que ocurra la formación de complejos hierro-vitamina A o hierro- β -caroteno a nivel del lumen gastrointestinal, que limiten la unión del hierro a los grupos hidroxilo presentes en fitatos y polifenoles.

Consideraciones finales

La vitamina A es un nutriente esencial para el crecimiento, la visión y la diferenciación celular, cuya deficiencia produce una gran variedad de alteraciones como ceguera nocturna, xeroftalmia, lesiones en la piel, retardo en el crecimiento, infecciones respiratorias y parasitarias ya que normalmente se asocia con otras deficiencias nutricionales. Se ha postulado que podría existir un papel de la vitamina A sobre componentes específicos del sistema inmunitario, y aunque las evidencias son conflictivas en cuanto a que la deficiencia de vitamina A pueda provocar la aparición de infecciones respiratorias o gastrointestinales, los autores parecen coincidir en que la presencia de vitamina A evita que la infección se propague (57, 58). Recientemente se ha encontrado una asociación entre deficiencia de vitamina A y cáncer y aunque el mecanismo no ha sido elucidado posiblemente está relacionado con su papel

esencial en la diferenciación celular.

La vitamina A puede encontrarse como tal en alimentos de origen animal (hígado, huevos, queso, mantequilla) o como carotenoides (provitamina A) en ciertos vegetales. El mejor conocido y más abundante es el β -caroteno que solo tiene actividad de vitamina A cuando se convierte en retinol en el organismo (59). Cada molécula de β -caroteno es capaz de escindir-se en dos moléculas de retinol por acción de la enzima dioxigenasa. Esta reacción es inhibida por producto: a medida que la concentración de vitamina A aumenta, la conversión de β -caroteno en retinol disminuye. Es por esta razón que se considera al β -caroteno como una "fuente segura" de vitamina A ya que se produce la vitamina en las concentraciones necesarias y el exceso del precursor puede almacenarse reversiblemente como β -caroteno en el tejido adiposo, sin los riesgos que representa la deposición del exceso de vitamina A en el hígado. Los requerimientos diarios de vitamina A son 5000 Unidades Internacionales (UI) (1000 Equivalentes de Retinol, ER) para hombres y 4000 UI (800 ER) para mujeres. Se incrementa el requerimiento en 1000 UI durante el embarazo y en 2000 UI durante la lactancia (55).

Desde el punto de vista clínico y del laboratorio, la deficiencia de hierro es usualmente reconocida por la anemia que acompaña sus últimos estadios, es por ello que los riesgos de la deficiencia de hierro son generalmente vistos en términos de la disminución de la hemoglobina circulante. Aunque una de las funciones más importantes del hierro es su papel en el transporte de oxígeno, este participa en una variedad de procesos bioquímicos incluyendo transporte electrónico mitocondrial, metabolismo de catecolaminas y síntesis de DNA, por lo que no resulta sorprendente el amplio espectro de alteraciones bioquímicas que han sido descritas como consecuencia de la deficiencia de hierro (1, 60, 61). Se sabe que un gran número de enzimas contienen hierro o lo requieren como cofactor incluyendo citocromo oxidasa, succinato deshidrogenasa, aconitasa, catalasa, mieloperoxidasa, citocromo C reductasa, ribonucleótido reductasa, tirosina hidroxilasa y xantina oxidasa. Aunque ha sido difícil relacionar las concentraciones tisulares de estas enzimas a las consecuencias funcionales de la deficiencia de hierro, la depleción de hierro tisular puede ser tan importante como la disminución de la hemoglobina circulante.

Las implicaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro son muy variadas incluyendo efectos sobre la función y estructura gastrointestinal, inmunidad e infección, función neurológica, actividad física, etc (62-70).

El estricto control que ejerce el organismo para la entrada y salida del hierro, constituye una dificultad inmensa cuando se pretende implementar programas que aumenten la absorción de este nutriente con el fin de mejorar la deficiencia de hierro. La existencia de una sustancia potenciadora, una vitamina, que a su vez es necesaria para el organismo y cuya deficiencia en países del tercer mundo es un problema de salud pública, constituye un hallazgo extraordinario ya que el

enriquecimiento de un vehículo alimentario de consumo masivo con ambas sustancias, garantizaría no solo el aporte de estos nutrientes sino que se potenciaría la absorción de hierro en dietas como las nuestras, que contienen gran cantidad de inhibidores de su absorción.

REFERENCIAS

1. Bothwell T, Charlton R, Cook J, Finch C. Iron metabolism in man. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979.
2. Layrisse M, Martínez-Torres C. Absorción del hierro a partir de los alimentos. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas. Editorial Arte. Caracas. 1983.
3. Carpenter C, Mahoney A. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992; 31: 333-367.
4. Cook JD, Layrisse M, Martínez-Torres C, Walker R, Monsen E, Finch C. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J Clin Invest* 1972; 51: 805-815.
5. Layrisse M, Martínez-Torres C. Model for measuring dietary absorption of heme iron; test with a complete meal. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 401-411.
6. Hallberg L, Björn-Rasmussen E. Determination of iron absorption from whole diets. A new two-pool model using two radioiron isotopes given as haem and non-haem iron. *Scand J Haematol* 1972; 9: 193-197.
7. Conrad M, Burton B, Williams H, Foy A. Human absorption of hemoglobin-iron. *Gastroenterology* 1967; 53: 5-10.
8. Huebers H, Csiba E, Josephson B, Finch C. Iron absorption in the iron deficient rat. *Blut* 1990; 60: 345-350.
9. Teichman R, Stremmel W. Iron uptake by human upper small intestine microvillus membrane vesicles. *J Clin Invest* 1990; 86: 2145-2149.
10. Thompson A, Valberg L. Kinetics of intestinal iron absorption in the rat: effect of cobalt. *Am J Physiol* 1971; 220: 1080-1084.
11. Huebers H, Huebers E, Csiba E, Rummel W, Finch C. The significance of transferrin for intestinal iron absorption. *Blood* 1983; 61: 283-290.
12. Baldwin G, Chandler R, Weinstock J. Binding of gastrin to gastric transferrin. *FEBS Lett* 1986; 205:147-149.
13. Longano S, Knesel J, Howlett G, Badlwin G. Interaction of gastrin with transferrin; effects of ferric ions. *Arch Biochem Biophys* 1988; 263:410-417.
14. Cox T, Mazurier J, Spik G, Montreuil J, Peters T. Iron binding proteins and influx of iron across the duodenal brush border; evidence for specific lactotransferrin receptor in the human intestine. *Biochim Biophys Acta* 1979; 588:120-128.
15. Osterloh K, Simpson R, Peters T. The role of mucosal transferrin in intestinal iron absorption. *Br J Haematol* 1987; 65: 1-3.
16. Simpson R, Osterloh K, Raja K, Snape S, Peters T. Studies on the role of transferrin and endocytosis on the uptake of Fe³⁺ from Fe-Nitriloacetate by mouse duodenum. *Biochim Biophys Acta* 1986; 884:166-171.
17. Parmley R, Barton J, Conrad M. Ultrastructural localization of transferrin, transferrin receptor, and iron binding sites on human placental and duodenal microvilli. *Brit J Haemat* 1985; 60:81-89.
18. Bezwoda W, MacPhail A, Bothwell T, Baynes R, Derman D, Torrance J. Failure of transferrin to enhance iron absorption in achlorohydric human subjects. *Br J Haemat* 1986; 63:749-752.
19. Conrad M, Umbreit J, Moore E. Rat duodenal iron binding protein mobilferrin is a homologue of calreticulin. *Gastroenterology* 1993; 104:1700-1704.
20. Conrad M, Umbreit J, Peterson R, Moore E, Harper K. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood* 1993; 81:517-521.
21. Conrad M, Umbreit J, Moore E, Uzel C, Berry M. Alternative iron transport pathway. *J Biol Chem* 1994; 269:7169-7173.
22. Disler P, Linch S, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Sayers M. The mechanism of inhibition of iron absorption by tea. *S Afr J Med Sci* 1973; 40: 109-116.
23. Forth W, Rummel W. Iron absorption. *Fisiol Rev* 1973; 53:724-792.
24. Gillooly M, Bothwell T, Torrance J, MacPhail A, Derman D, Bezwoda W, Charlton R, Mayet F. The effect of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Brit J Nutr* 1983; 49: 331-342.
25. Brune M, Rossander L, Hallberg L. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43:547-558.
26. Lynch S, Beard J, Dassenko S, Cook J. Iron absorption from legumes in humans *Am J Clin Nutr* 1984; 40:42-47.
27. Disler P, Lynch S, Charlton R, Bothwell T. The effect of tea on iron absorption. *Gut* 1975; 16: 193-200.
28. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1981; 1:123-147.
29. Layrisse M, Martínez-Torres C, González M. Measurement of the total daily dietary absorption by the extrinsic tag model. *Am J Clin Nutr* 1974; 27:152-162.
30. Morck T, Linch S, Cook J. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:416-420.
31. Elwood P, Newton D, Eakins J, Brown D. Absorption of iron from bread. *Am J Clin Nutr* 1968; 21:1162-1169.
32. Cook J, Dassenko S, Wittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:106-111.
33. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lönnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:152-156.
34. Monsen E, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted D, Cook J, Mertz W, Finch C. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:131-141.
35. Sayers M, Linch S, Charlton R, Bothwell T, Walker R, Mayet F. The effect of ascorbic acid supplementation on the absorption of iron in maize, wheat and soy. *Brit J Haemat* 1973; 24:209-218.
36. Sayers M, Linch S, Charlton R, Bothwell T, Walker R, Mayet F. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salts. *Brit J Nutr* 1974; 31:367-375.
37. Layrisse M, Martínez-Torres C, Leets I, Taylor P, Ramírez J. Effect of histidine, cysteine, glutathione and beef on iron absorption in man. *J Nutr* 1984; 114:217-223.
38. Martínez-Torres C, Layrisse M. Iron absorption from veal muscle. *Am J Clin Nutr* 1971; 24:521-540.
39. Martínez-Torres C, Romano E, Layrisse M. Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:322-328.
40. World Health Organization Technical Report. Indicators and strategies for iron deficiency and anaemia programs. Report of a WHO commission. World Health Organization, Geneva, 1993.

41. Viteri F. The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy on maternal health, the foetus and the infant. *SCN news* 1994; 11:14-17.
42. Suharno D, West C, Muhial K, Hauvast J. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemias in pregnant women in west Java, Indonesia. *Lancet* 1993; 342:1325-1328.
43. Agüero O, Layrisse M. Megaloblastic anemia of pregnancy in Venezuela. *Am J Obst Gynec* 1958; 76:903-908.
44. Roche M, Layrisse M. The nature and causes of hookworm anemia. *Am J Trop Med Hyg* 1966; 15:1031-1102.
45. Diez-Ewald M, Molina R. Iron and folic acid deficiency during pregnancy in western Venezuela. *Am J Trop Med* 1972; 21:587-591.
46. Diez-Ewald M, Fernández G, Negrete E. Reserva de hierro en poblaciones de clase pobre en Maracaibo. *Investigación clínica* 1983; 24:69-82.
47. International Anemia Consultive Group (INACG). The effect of cereals and legumes on iron availability. The Nutrition Foundation. New York and Washington. 1982; p 16-22.
48. World Health Organization Technical Report. Nutritional anemias. Report of a WHO commission. Series 405, World Health Organization, Geneva, 1968.
49. International Anemia Consultive Group (INACG). Guidelines for the eradication of iron deficiency anemia. A report of the International Nutritional Anemia Consultive Group. The Nutrition Foundation. New York and Washington. 1977; p 1-29.
50. Layrisse M, Chavez 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.
51. Taylor P, Méndez-Castellano H, López-Blanco M, Jaffé W, Fossi M, Jiménez M, Martínez-Torres C, Leets I, Layrisse M. Relación entre la prevalencia de deficiencia de hierro en niños y adolescentes pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos de la población venezolana y la dieta que consumen. En: Simposio Internacional sobre la familia y el niño Iberoamericano y del Caribe. Fundacredesa Eds. Caracas 1991; p 323-336.
52. Taylor P, Martínez-Torres C, Méndez-Castellano H, Bosch V, Leets I, Tropper E, Layrisse M. The relationship between iron deficiency and anemia in children of Venezuela. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:215-218.
53. Instituto Nacional de Nutrición. Hojas de balance de alimentos. INN. Caracas, 1991.
54. Layrisse M, García-Casal M, Solano L, Barón M, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. The role of vitamin A on the inhibitors of nonheme iron absorption. Preliminary results. *J Nutr Biochem* 1997; 8:61-67.
55. Roche Laboratories. Vitamin A. En: *Vitamins. Basics*. p1-14. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, 1994.
56. García-Casal M, Layrisse M, Solano L, Barón M, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. A new property of vitamin A. Preliminary results. En prensa *J Nutr*.
57. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with pre-existing mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1090-1095.
58. Rahmathullah L, Underwood B, Thulasiraj R, Milton R. Diarrhea, respiratory infections, and growth are not affected by a weekly low-dose vitamin A supplement: a masked controlled field trial in children in south India. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:568-577.
59. Linder M. Nutrition and metabolism of vitamins. En: *Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications*. Elsevier Science Publishing Company. New York, 1991; p 153-161.
60. Beutler E, Fairbanks V. The effects of iron deficiency. En: *Iron in biochemistry and medicine*. Jacobs A, Worwood M (eds). Academic Press. London, 1980; p 393.
61. Dallman P. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19: 19-30.
62. Gardner G, Edgerton R, Senewiratne B, Barnad J, Ohira Y. Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:910-917.
63. Cook J, S Lynch S. The liabilities of iron deficiency. *Blood* 1986; 68:803-809.
64. Strauss R. Iron deficiency, infections and immune function: a reassessment. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:660-666.
65. Weinberg E. Infection and iron metabolism. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:1485-1490.

Recibido: 14-01-1997

Aceptado: 31-03-1998