



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Veterinària

**Desarrollo de un alimento funcional a partir de hierro hémico y
evaluación de su biodisponibilidad, para la prevención y
corrección de la deficiencia de hierro.**

Tesis que presenta el Licenciado en Nutrición

Adrián Guillermo Quintero Gutiérrez

para optar al Grado de Doctor.

Dedico este trabajo:

A la memoria de mi padre:

Flavio Quintero Montijo

Que con su ejemplo de: dedicación, tesón, tenacidad
y cariño, ha nutrido mi vida de satisfacciones.

A mi madre:

Guillermina Gutiérrez Reyes.

Que con su cariño siempre ha alentado mi desarrollo
a mejores metas.

A mi esposa:

Guillermina González Rosendo.

Que con su amor, compañía, apoyo y comprensión hizo
posible el presente trabajo.

A mis hijos:

**Carolina, Adriana, Guillermo, Luis Flavio, Adrián
y Mauricio.**

Que son la razón por la que cada día quiero ser
mejor.

A mis hermanos:

**Jesús José, María Elena, María Eva, Ignacio,
Evodio, Norberta y Luz Lucrecia.**

Que siempre han apoyado mis decisiones.

A mis amigos Españoles:

Pepe y Mercedes

Olga y Tony

Que me ayudaron a soportar la lejanía de mi Patria.

Agradezco:

En primer lugar a la **Facultad de Veterinaria** de la
Universidad Autónoma de Barcelona:

Que me brindó la oportunidad de obtener
conocimientos que han marcado el desarrollo de mi
profesión.

Al **Instituto Politécnico Nacional**, a la **COFAA**, al **Banco de México**, al **Programa SUPERA-ANUIES** y al **CeProBi**, que hicieron posible que estuviera aquí, para realizar este trabajo.

A mis Directores de Tesis:

Dr. José Juan Rodríguez Jerez

Que supo comprender mis inquietudes y dedicó para mi trabajo y para mí, mucho más que su tiempo.

Dr. Javier Polo Pozo

Por el apoyo brindado y que con su ejemplo, guió la realización de este trabajo.

Al **Dr. Artur Xavier Roig**, que fue coordinador de este programa de Doctorado y que sin su apoyo y comprensión, no hubiera podido tener esta oportunidad.

A **mis profesores**, por la guía que significaron para el desarrollo de este trabajo.

Al personal de la **Planta Piloto** y de las **Granjas Experimentales** de la Facultad de Veterinaria, sin quienes este trabajo no hubiera avanzado y llegado a su término.

A **Guillermina González Rosendo**, por su inestimable apoyo y permanente disposición a colaborarme.

A mis compañeros de Doctorado:

J. Arnoldo Sánchez López

Nuria Fuster Valls

Marta Hernández Jover

Fabián González Ribas

Luis Cuauhtemoc Galán Alejo

Que directamente colaboraron en la realización del presente trabajo.

JOSÉ JUAN RODRÍGUEZ JEREZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIA ANIMAL Y DE LOS ALIMENTOS, FACULTAD DE VETERINARIA, DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA Y **FRANCISCO JAVIER POLO POZO**, DIRECTOR EUROPEO DE I+D Y GARANTÍA DE CALIDAD EN APC EUROPE, S.A.

INFORMAN: Que la Tesis Doctoral titulada **“Desarrollo de un alimento funcional a partir de hierro hémico y evaluación de su biodisponibilidad para la prevención y corrección de la deficiencia de hierro”**, de la que es autor **ADRIÁN GUILLERMO QUINTERO GUTIÉRREZ**, ha sido realizada bajo nuestra dirección durante los años de 1999 a 2002 y cumple las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor en Nutrición

Tecnología e Higiene de los Alimentos.

Bellaterra, a 18 de noviembre 2002.

José Juan Rodríguez Jerez

Francisco Javier Polo Pozo

Índice de contenidos

<i>Índice de tablas</i>	13
<i>Índice de figuras</i>	17
<i>Índice de anexos</i>	18
<i>Resumen</i>	20
<i>Introducción</i>	23
I.- Antecedentes	24
1.1. El hierro en el organismo	25
1.1.1. Importancia del hierro	25

1.1.2. Presencia del hierro en los alimentos	26
1.1.3. Biodisponibilidad del hierro	28
1.1.4. Absorción del hierro	32
1.1.4.1. <i>Entrada del hierro a los enterocitos</i>	33
1.1.4.2. <i>Destino del hierro en los enterocitos</i>	33
1.1.4.3. <i>Paso del hierro a la circulación</i>	34
1.1.4.4. <i>Absorción de hierro hémico</i>	35
1.1.5. Metabolismo del hierro	37
1.1.6. Deficiencia y sobrecarga de hierro	40
1.2. Carencia de hierro	45
1.2.1. Epidemiología de la deficiencia de hierro	45
1.2.2. Estudio de la deficiencia de hierro	48
1.3. El cerdo como modelo para estudiar biodisponibilidad del hierro	56
1.3.1. Nutrición del cerdo	56
1.3.2. Absorción del hierro en el cerdo	59
1.3.3. Estudio de la deficiencia de hierro en el cerdo	62
1.4. Alternativas de solución a la carencia de hierro	64
1.4.1. Uso de sales ferrosas	66
1.4.2. Implementación de distintos esquemas de suplementación	67
1.4.3. Enriquecimiento de alimentos	71
1.4.4. Uso de hemoderivados	77

1.5.- Desarrollo de Alimentos	84
1.5.1. Alimentos funcionales	84
1.5.2. Abordaje del desarrollo productos alimenticios	87
<i>1.5.2.1. Concepto</i>	89
<i>1.5.2.2. Formulación y materias primas</i>	89
<i>1.5.2.3. Línea de proceso</i>	90
<i>1.5.2.4. Comercialización</i>	91
II.- Objetivos	93
2.1. General	94
2.2. Específicos	95
2.2.1. Desarrollo de relleno para galletas	95
2.2.2. Evaluación de la biodisponibilidad del hierro	96
III. Material y Métodos	97
3.1. Desarrollo del relleno para galletas	98
3.1.1. Concepto	98
3.1.2. Formulación e ingredientes del relleno para galletas	99
3.1.3. Factores intrínsecos del producto	101
<i>3.1.3.1. Análisis de composición</i>	101
<i>3.1.3.2. Presencia de microorganismos</i>	106
<i>3.1.3.3. Determinación de pH</i>	112
<i>3.1.3.4. Evaluación de consistencia</i>	112

3.1.3.5. <i>Estudio del color</i>	112
3.1.3.6. <i>Medición de la viscosidad</i>	113
3.1.3.7. <i>Determinación de actividad del agua</i>	113
3.1.4. Factores extrínsecos del producto	113
3.1.4.1. <i>Temperatura</i>	113
3.1.4.2. <i>Envasado</i>	113
3.1.5. Expectativas de vida útil	114
3.1.6. Expectativas de consumo	114
3.1.7. Marco legal	115
3.1.8. Diseño de proceso	118
3.2. Evaluación de la biodisponibilidad del hierro	119
3.2.1. Sustancia evaluada y de referencia	121
3.2.1.1. <i>Hierro hémico</i>	121
3.2.1.2. <i>Lactato ferroso</i>	121
3.2.1.3. <i>Sulfato ferroso</i>	123
3.2.1.4. <i>Dosis y ruta de administración</i>	124
3.2.2. Sistema experimental	125
3.2.2.1. <i>Justificación de la especie</i>	125
3.2.2.2. <i>Número de animales y caracterización del sistema</i>	126
3.2.2.3. <i>Condiciones de mantenimiento y alimentación</i>	128
3.2.2.4. <i>Procedimientos a realizar con los animales</i>	129
3.2.3. Determinaciones de laboratorio.	131

3.2.3.1. <i>Concentración de hemoglobina</i>	131
3.2.3.2. <i>Recuento de glóbulos rojos, hematocrito e índices eritrocitarios</i>	131
3.2.3.3. <i>Sideremia</i>	132
3.2.3.4. <i>Determinaciones en hígado</i>	132
3.2.4. <i>Almacén de datos y muestras.</i>	133
3.2.4.1. <i>Registro y almacén de datos</i>	133
3.2.4.2. <i>Almacén de muestras</i>	133
3.2.5. <i>Análisis estadístico.</i>	134
3.2.6. <i>Control de calidad.</i>	134
3.2.7. <i>Informes.</i>	134
IV.- Resultados	135
4.1. <i>Desarrollo del relleno enriquecido con hierro hémico.</i>	136
4.1.1. <i>Formulación</i>	136
4.1.2. <i>Proceso de elaboración</i>	141
4.1.2.1. <i>Recepción y almacenamiento de materias primas</i>	142
4.1.2.2. <i>Peso de ingredientes</i>	143
4.1.2.3. <i>Mezclado en seco</i>	143
4.1.2.4. <i>Mezclado en húmedo</i>	143
4.1.2.5. <i>Dosificación del relleno y formación del sándwich</i>	143
4.1.2.6. <i>Envasado y almacenamiento</i>	144

4.1.2.7. Documentación del proceso	144
4.1.3. Caracterización del relleno enriquecido con hierro hémico	145
4.1.3.1. Composición química	145
4.1.3.2. Consistencia	146
4.1.3.3. Estudio del color	148
4.1.3.4. pH y actividad del agua	149
4.1.3.5. Estudios microbiológicos	150
4.2.- Evaluación de la biodisponibilidad de hierro hémico	152
V.- Discusión de resultados	172
5.1. Desarrollo del relleno enriquecido con hierro hémico	173
5.2. Evaluación de la biodisponibilidad de hierro hémico	178
VI.- Conclusiones	185
VII.- Referencias bibliográficas	188
VIII.- Anexos	220

Índice de Tablas

1.- Contenido de hierro en algunos alimentos	27
2.- Magnitud de la deficiencia de hierro y anemia	48
3.- Diagnóstico diferencial de la deficiencia de hierro	50
4.- Requerimientos de nutrientes del cerdo	57
5.- Suplementación preventiva y orientada al tratamiento	70

6.- Experiencias sobre enriquecimiento de alimentos con sales de hierro	73
7.-Fuentes de hierro comúnmente usadas para fortificar alimentos	75
8.- Contenido de nutrientes en sangre fresca	77
9.- Características del polvo hémico de APC	79
10.- Experiencias en el uso de hemoderivados en el enriquecimiento de alimentos	81
11.- Cantidad de muestra de los productos	102
12.- Recuentos microbiológicos máximos permitidos	106
13.- Muestras de galletas, relleno y galletas sándwich	107
14.- Características de las técnicas microbiológicas	111
15.- Recomendaciones de consumo diario de galletas por grupos de población	115
16.- Composición de caramelos de goma adicionados con lactato ferroso	122
17.- Composición del pienso para alimentación de las cerdas	123
18.- Dosis de hierro en los tres grupos de estudio	125
19.- Aporte de nutrientes del pienso para cerdas	130
20.- Ingredientes del relleno	136
21.- Porcentaje de ingredientes en formulaciones del relleno enriquecido con hierro hémico	139

22.- Fórmula del relleno enriquecido con hierro hémico	140
23.- Composición química del relleno enriquecido con hierro hémico	146
24.- Medición de consistencia del relleno enriquecido, a través de fuerzas de penetración; en distintos tiempos de almacenamiento.	147
25.- Comportamiento del color del relleno a lo largo del tiempo de almacenamiento.	149
26.- Recuento de unidades formadores de colonias de microorganismos del relleno enriquecido, galletas sándwich y galletas.	151
27.- Características hematológicas y generales de las lechonas	152
28.- Peso y características hematológicas de las lechonas, según grupo de estudio	154
29.- Porcentaje de mortalidad por grupos de estudio.	155

30.- Características de las cerdas que permanecieron en el estudio en relación con las que se murieron.	156
31.- Incremento de pesos de las cerdas, según grupo de estudio.	158
32.- Consumo calórico extra aportado por el vehículo de suplementación	159
33.- Características de las cerdas al inicio y al final del estudio	160
34.- Características de las cerdas que recibieron hierro hémico, al inicio y final del estudio.	161
35.- Características de las cerdas que recibieron lactato ferroso,	

al inicio y final del estudio.	162
36.- Características del grupo control al inicio y final del estudio.	163
37.- Eritrocitos al inicio y final del estudio, por grupo de suplementación	164
38.-Hb al inicio y final del estudio, según grupo de suplementación	165
39.- Hematocrito al inicio y final del estudio, según grupo de suplementación	167
40.- Volumen corpuscular medio al inicio y final del estudio, según grupo de suplementación.	168
41.- Concentración media de hemoglobina al inicio y final del estudio, según grupo de suplementación	168
42.- Concentración corpuscular media de hemoglobina al inicio y final del estudio, según grupo de suplementación	169

43.- Concentración de hierro sérico inicial y final, según grupo de suplementación.	170
44.- Cantidad de hierro de los compartimentos y porcentaje de absorción en relación al hierro consumido.	171
45.- Caracterización del relleno enriquecido con hierro hémico	241.
46.- Ingredientes del relleno enriquecido con hierro hémico	242
47.- Análisis de peligros y puntos de control crítico del proceso de elaboración del relleno enriquecido con hierro hémico.	245

48.- Coste de 1000 g de relleno enriquecido con hierro hémico.	249
--	-----

Índice de Figuras

1.- Características del hierro hémico y no hémico.	31
2.- Mecanismo de absorción del hierro.	34
3.- Absorción del hierro inorgánico y hémico.	36
4.- Metabolismo del hierro.	38
5.- Compuestos del hierro en el organismo.	40

6.- Depleción de los compartimentos de hierro en la ferropenia.	42
7.- Necesidades y aportes de hierro en el lechón.	60
8.-Evaluación de la biodisponibilidad del hierro hémico en cerdos.	120
9.- Relleno enriquecido con hierro hémico.	141
10.- Proceso de elaboración del relleno enriquecido.	142
11.- Textura del relleno enriquecido.	148
12.- Pesos promedio de las cerdas, según grupo de estudio.	157
13.- Concentración de hemoglobina a lo largo del estudio, según grupo de suplementación	166
14.- Punto de punción de la vena cava superior.	259
15.- Uso de Vacutainer para extracción de sangre de la vena cava superior.	260

Índice de anexos

1.- Proceso de obtención del hierro hémico	221
2.- Ficha técnica del jarabe de glucosa deshidratada	222
3.- Ficha técnica del azúcar refinado molido fino	224
4.- Ficha técnica del polvo hémico (hierro hémico)	226
5.- Ficha técnica del Simplese-100®	231

6.- Ficha técnica del almidón natural de maíz	233
7.- Características del agua usada	235
8.- Fichas técnicas de los aditivos: aroma y colorantes	236
9.- Proceso de elaboración del relleno para galleta	241
10.- Análisis de riesgos y control de puntos críticos del proceso de elaboración del relleno enriquecido	245
11.- Formatos de control del proceso de elaboración del relleno enriquecido	246
12.- Costes de relleno enriquecido	249
13.- Ficha técnica de PURAMEX® FE	250
14.- Logística para el control y medición del pienso para cerdas	251
15.- Composición del pienso para cerdas	253

16.- Formatos de supervisión del experimento con cerdas	255
17.- Extracción y conservación de muestras de sangre de cerdas	259
18.- Recolección de muestras de hígado	262
19.- Registro de mortalidad de cerdos en el estudio de suplementación	263

Resumen

Introducción: A pesar de su amplia existencia en el planeta, el hierro es el nutriente cuya carencia es la más prevalente en los grupos humanos; la OMS informó en 1994, que cerca de 2150 millones de personas padecen anemia ferropénica.

Se han emprendido múltiples acciones para su control que van desde la terapia individual, hasta grandes programas nacionales e internacionales (UNICEF) que contemplan la suplementación masiva; o bien, la adición a alimentos de consumo amplio. Sin embargo, el problema persiste, al parecer porque está ligado al poco cumplimiento de los esquemas de suplementación, combinación inadecuada de alimentos en la dieta y a la baja biodisponibilidad del hierro consumido. Por lo que en este caso se propone el desarrollo de un producto de alto contenido de hierro biodisponible, de gran aceptación, para que en el futuro pueda ser administrado a grupos vulnerables de la población.

Objetivo:

Desarrollar un alimento funcional a partir de hierro hémico (relleno para galletas) y evaluar su biodisponibilidad en cerdos en etapa de crecimiento, a fin de que sea usado en humanos para el control y prevención de la deficiencia de hierro, con más ventajas que los productos actuales.

Material y métodos:

La fase experimental del proyecto se realizó en dos etapas:

1.- Desarrollo del relleno para galletas enriquecido con hierro hémico. Incluida la elaboración de la documentación correspondiente a los procesos.

2.- Evaluación de la biodisponibilidad del metal en cerdas en crecimiento, para lo cual se formaron 3 grupos a los que se les administró: 1) Pienso bajo en hierro, más galletas adicionadas con hierro hémico en forma de relleno. 2) Pienso bajo en hierro, más caramelos de goma adicionados con lactato ferroso y 3) Pienso normal (con sulfato ferroso), considerado este como el grupo control.

Se realizó un seguimiento diario y quincenalmente se tomó el peso y se hicieron determinaciones del perfil férrico en muestras de sangre de las cerdas. Se realizó análisis pareado: valores iniciales contra finales y análisis de variancia entre los resultados de los tres grupos.

Resultados:

Se desarrolló un producto de apariencia cremosa de color marrón oscuro, olor y sabor a chocolate, apropiada untabilidad, contenido de hierro hémico de 2,6 mg por gramo, 14,8% de proteína de buena calidad biológica y vida útil de un mes. Se fabricó mediante un proceso sencillo, sin necesidad de usar calor y aceptable cantidad de grasa (10.9%) en su composición.

En la evaluación de biodisponibilidad, las cerdas suplementadas con hierro hémico presentaron mayor ganancia de peso: 14,6% más que las suplementadas con lactato ferroso y un 27,8% mayor que las del grupo control.

La mortalidad fue menor en el grupo de hierro hémico (10%), que los grupos que recibieron lactato ferroso (20%) y el grupo control (50%). En los tres grupos de estudio, fue notorio un incremento de los parámetros sanguíneos que informan del hierro funcionante y un decremento en el hierro circulante, este último, más manifiesto en el grupo de hémico.

Hubo una tendencia en los promedios de la cantidad total de hierro detectada en los grupos de estudio; de mayor a menor fue en el siguiente orden: Grupo de hémico, lactato y control. Inversa a los promedios de la cantidad total de hierro consumida, que de menor a mayor fue: hémico, lactato y control.

Conclusiones:

Es posible formular un producto aceptable, con alto contenido de hierro hémico y factible de ser usado como relleno para galletas.

La suplementación con hierro hémico demostró ser mejor en el incremento de peso y en la disminución de la mortalidad.

La biodisponibilidad del hierro hémico fue superior en un 23% a la observada con el sulfato ferroso y mayor a la del lactato ferroso en un 13%.

Introducción

Se presenta un documento en el que inicialmente se describe la situación actual del conocimiento científico, en torno a los aspectos biológicos del hierro en la alimentación humana y porcina; se hace referencia a la situación epidemiológica de la deficiencia de hierro y anemia ferropénica en el mundo, se destacan también las estrategias que se han implementado para su control y prevención, así como los resultados obtenidos con la aplicación de éstas; se pone de manifiesto que la problemática de deficiencia persiste aún con las medidas aplicadas y se propone el uso de hierro hémico como alternativa viable para su control en los grupos humanos más vulnerables.

Se hace un planteamiento metodológico para el desarrollo de un producto enriquecido con hierro hémico, que puede ser usado como relleno para galletas (como en este caso) o con otros productos similares; también se presenta el protocolo de evaluación de biodisponibilidad de este producto, tomando como modelo al cerdo y comparando su eficacia con sales ferrosas (lactato y sulfato). Finalmente se presentan los resultados, su discusión, conclusiones, las referencias bibliográficas que sustentan el trabajo y los anexos generados por el mismo.

1. Antecedentes

1.1 El hierro en el organismo

1.1.1 Importancia del hierro

El hierro es uno de los elementos químicos más importantes en la naturaleza, es el 4º más abundante y comprende el 4,7% de la corteza terrestre. Salvo en algunas pequeñas muestras procedentes de meteoritos, el hierro no se presenta en la naturaleza en estado libre, ya que tiene una gran tendencia a reaccionar con el oxígeno y con otros elementos químicos. Está situado en el grupo octavo, tercer período de la tabla periódica. Su símbolo es Fe, número atómico 26 y se conocen 4 isótopos de masas atómicas 54, 56, 57 y 58 (**Mortimer**, 1983).

Como elemento de transición, su comportamiento químico es variable; es de carácter metálico y forma tres iones: el ión ferroso, Fe^{2+} ; el ión férrico, Fe^{3+} y el ión ferrato, FeO_4^{2-} . El ión ferroso es de carácter netamente electropositivo, en cambio el ión férrico es de carácter mucho menos metálico. La oxidación del ión ferroso a férrico es espontánea al aire. Forman complejos de coordinación con el cianuro, también forman complejos internos o quelatos, poniendo en juego hasta 6 valencias para unirse con el oxígeno; son de especial interés los que forman con las porfirinas (**Lehninger**, 1993).

La importancia del hierro en la historia de la humanidad ha sido inmensa, puesto que hasta hace poco tiempo ha sido el elemento químico con mayores aplicaciones tecnológicas de todos los conocidos.

Está presente en todos las vegetales y animales, sus funciones están en relación con las propiedades que comparte con otros metales: la concentración de cargas positivas, que debilita los enlaces covalentes y los hace susceptibles de rotura; la ordenación de sus enlaces covalentes en la dirección de los 6 ángulos de un octaedro y la posibilidad de intervenir en reacciones de transferencia de electrones, gracias a sus estados de oxidaciones estables (Fe^{2+} y Fe^{3+}) e inestables. Existen en la naturaleza dos tipos de compuestos de hierro (**Krause**, 1998; **Ganong**, 1998):

- a) *Hémicos*, en los que el metal está combinado a una porfirina; pigmentos respiratorios, citocromos, catalasa, peroxidasas entre otros.
- b) *No hémicos*, muy numerosos y diversos; siderocromos, siderofilina, enzimas como las ferredoxinas, aconitasa y oxigenasas de los fenoles; formas de reserva en animales como las ferritinas y hemosiderinas.

1.1.2 Presencia del hierro en los alimentos

La mejor fuente de hierro la constituyen los derivados animales (**Aranda**, 1993) y de éstos, el hígado es el producto con un contenido más alto, de 8 a 10 mg por 100 g, le siguen las almejas, ostras y ostiones con 3 a 7 mg por 100 g y las aves y pescados con contenidos que oscilan entre 0,5 y 6 mg por 100 g. Aunque algunos vegetales tienen cantidades altas, la forma en que se encuentra el ión, dificulta su absorción, tal es el caso de las leguminosas secas (5 mg/100g) y las verduras de

color verde fuerte (alrededor de 1 mg/100g). Existen algunos otros alimentos cuyo aporte de hierro puede ser importante: yema de huevo, cereales, sobre todo los enriquecidos con el metal. En la tabla 1 es posible observar los contenidos de hierro en diferentes preparaciones (**Krause**, 1998).

Alimento	Cantidad (mg por ración)
Cereal listo para comer, fortificado, 1 taza	1-16
Almejas enlatadas, ¼ de taza	11,2
Hígado de res frito, 1 ración de 90 g	5,3
Frijoles cocidos, 1 taza	5,0
Ostiones cocidos, 1 taza	3,8
Papa horneada con cáscara, 1	2,8
Sopa de lenteja y jamón, 1 taza	2,6
Sopa de carne con tallarines, 1 taza	2,4
Espagueti con salsa de jitomate, 1 taza	2,3
Carne de res magra, 1 ración de 90 g	1,8
Espinacas frescas, 1 taza	1,5
Espinacas congeladas cocidas, ½ taza	1,5
Chícharos congelados cocidos, ½ taza	1,3
Pan de trigo entero, 1 rebanada	1,2
Pollo, pechuga rostizada, 1	0,9
Chuleta de puerco a la parrilla, 1	0,7
Brócoli, fresco, cocido, ½ taza	0,7
Huevo, 1	0,7
Espárragos, frescos, cocidos, ½ taza	0,6
Vino rojo, ½ taza	0,4
Kiwi, 1	0,3
Queso cheddar, 1 ración de 30 g	0,2
Leche, grasa al 2%, 1 taza	0,1

Tabla 1. Contenido de hierro en algunos alimentos. **Krause**, 1998

1.1.3 Biodisponibilidad del hierro

La absorción de los nutrientes ocurre por procesos complejos y diferentes para cada uno de ellos. Uno de los factores principales para su ocurrencia, es la biodisponibilidad del nutriente; es decir, la fracción ingerida del mismo que es utilizada para reservas o funciones normales del organismo (**Jackson**, 1997; **Ibáñez**, 2000a; **Fairweather-Tait**, 2001). A su vez depende tanto de factores intrínsecos al individuo, como de algunos externos. Dentro de los primeros influyen el sexo, la edad, la etapa de desarrollo, características y anomalías genéticas, la flora intestinal, el estado fisiológico y nutricional, el estado de salud en general; flora intestinal, el tiempo de tránsito y pH gastrointestinal y la capacidad individual para adaptarse a variaciones en el aporte de nutrientes. Los factores extrínsecos que influyen en la biodisponibilidad de nutrientes son varios y quizá más complejos que los anteriores. Son importantes: la cantidad total del nutriente en la dieta, sus propiedades físico-químicas: pH, quelación, solubilidad, cociente concentración/dosis, peso molecular de los complejos, componentes alimenticios no solubles, estado de oxidación, formación de micelas, estructura de los ligandos y receptores, interacciones con otros nutrientes o elementos de la dieta y estado físico del alimento, entre otros (**Ibáñez**, 2000a; **Hurrell**, 1997; **Cook**, 1997; **Gleerup**, 1995).

La biodisponibilidad del hierro ha sido ampliamente estudiada mediante diferentes técnicas, que dependiendo del modelo utilizado se pueden clasificar en: estudios *in vitro* y estudios en animales o en humanos (**Ibáñez**, 2000b). El interés de los primeros reside en que son rápidos, con menor coste y que permiten mayor

control sobre las variables experimentales; los más usados son los que se basan en técnicas de digestión simulada, cuyo objetivo es estimar el porcentaje de nutriente que es transformado en el intestino a una forma absorbible; la limitación más importante de estos métodos es que no pueden simular estados fisiológicos o algunas propiedades físico-químicas y respuestas adaptativas que influyen en la biodisponibilidad del hierro (**Fairweather-Tait**, 1987; **Cook**, 1990); aunque cabe hacer mención que últimamente se han desarrollado métodos que tratan de corregir estas limitaciones y acercarse lo más posible a las condiciones de absorción del intestino delgado (**Miller**, 1981).

Existen varios métodos disponibles para realizar evaluaciones *in vivo*:

- a) El balance químico, que mide la ingestión y excreción del mineral por un periodo determinado de tiempo.
- b) Medida del grado de repleción de parámetros biológicos; es usado particularmente para medir biodisponibilidad de hierro y consiste en administrar diferentes fuentes alimenticias de hierro que se comparan con sales de referencia de alta absorción y los resultados se expresan como valor biológico relativo (**Latunde**, 1998; **Fairweather-Tait**, 1992).
- c) Medición en plasma de un nutriente, se hace después de la ingestión de una cantidad suficiente para obtener curvas de tolerancia en el fluido sanguíneo.

- d) El marcaje con isótopos, ya sean radioactivos (extrínsecos o intrínsecos) o estables, es de las técnicas más utilizadas en la actualidad, consiste en medir las fracciones absorbida y excretada del mineral y es posible controlar la excreción fecal endógena y estudiar el metabolismo del metal. Tiene también inconvenientes como la variabilidad interindividual e interespecie (**Fairweather-Tait**, 1992).

También se han desarrollado algoritmos para predecir los efectos de los factores conocidos que tienen influencia en la absorción del hierro hémico y no hémico, éstos tienen la ventaja de no ser invasivos ni costosos; sin embargo, requieren aún de más evaluaciones (**Hallberg**, 2000).

Aunque los estudios de absorción en humanos continúan siendo el estándar de oro para estimar la biodisponibilidad del hierro (**Wood**, 2001) y que los ensayos con animales son cada vez más controvertidos, estos últimos continúan siendo más prácticos para predecir la biodisponibilidad de nutrientes (**Barnard**, 1989).

La forma química del hierro es el principal factor que influye sobre la biodisponibilidad del mismo. En la naturaleza se presenta en dos formas: hierro no hémico y hierro hémico, siendo esta última la forma con mejor biodisponibilidad. La figura 1 resume las características generales de ambas formas de hierro.

La absorción del hierro no hémico (presente sobre todo en alimentos de origen vegetal), está determinada principalmente por su solubilidad luminal, la cual

disminuye a medida que el pH del contenido gástrico es neutralizado. Durante la digestión, los complejos férricos sufren una reducción a la forma ferrosa, que se une a complejos de pequeño peso molecular solubles. El ácido clorhídrico y los orgánicos de los alimentos como láctico, ascórbico y cítrico; algunos azúcares como fructosa y sorbitol; aminoácidos como cisteína, lisina e histidina, ayudan a estabilizar al hierro en su forma ferrosa soluble, más absorbible. Por el contrario, otros compuestos de la dieta dificultan su absorción, como los carbonatos, oxalatos, fitatos, fosfatos, taninos, polifenoles; algunas proteínas como albúmina y proteasas; la yema de huevo, algunos nutrientes inorgánicos: Ca, Mn, Cu, Cd y Co y la fibra, aunque ésta por si sola no tiene gran capacidad inhibidora (**Brune**, 1992; **Craig**, 1994; **Claydesdale**, 1983; **Layrisse**, 2000).

<p><i>HIERRO NO HÉMICO</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Absorción del 1-15%- Absorción influida por sustancias- Fuente: vegetales y sales ferrosas- Porcentaje consumido, muy alto (>85%). <p><i>HIERRO HÉMICO</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Absorción del 20-35%- Absorción no influida por sustancias- Fuente: Mioglobina y hemoglobina.- Porcentaje consumido, muy bajo (<15%)
--

Figura 1. Características del hierro hémico y no hémico

El hierro hémico (derivado sobre todo de hemoglobina y mioglobina de tejidos animales), es una importante fuente dietética de hierro porque es absorbido más eficazmente que el hierro no hémico y más aun, porque potencia la absorción de este último. Se absorbe con más facilidad, ya que la presencia de sustancias inhibitoras o potenciadoras no afectan su absorción, excepto el calcio, que en condiciones muy especiales, puede ser un inhibidor de hasta la tercera parte del hierro hémico ingerido (**Robinson**, 1998).

1.1.4 Absorción del hierro

La absorción y los mecanismos de homeostasis del hierro han sido estudiados desde hace varios años; aunque, se cuenta con explicaciones convincentes, hay algunos aspectos que aun no se han dilucidado del todo (**Ganong**, 1998). Como ya se ha señalado la absorción ocurre de manera diferente en el hierro hémico que en el no hémico; no obstante, al parecer la regulación de la cantidad absorbida no establece diferencias entre las dos formas de hierro y al parecer es dependiente de las necesidades de hierro del organismo (**Hallberg**, 1997).

La absorción del hierro luminal solubilizado (no hémico) transcurre por tres fases: a) Entrada en los enterocitos, b) Destino del hierro dentro de los enterocitos y c) Paso a la circulación sistémica (**Castro**, 1999).

1.1.4.1. Entrada del hierro a los enterocitos

Existen tres propuestas que intentan explicar el paso del hierro a través de la membrana celular luminal del enterocito (**Latunde**, 1998):

- 1) Una absorción paracelular, no específica y no regulada, que tiene una baja afinidad para la permeabilidad del hierro.
- 2) Difusión transcelular pasiva y parcialmente regulada.
- 3) Un transporte transcelular altamente regulado que puede implicar un mecanismo transportador electrogénico que requiere energía, transporte mediado por una glicoproteína, ácido graso y/o el complejo recientemente descrito *mucina-integrina-mobilferrina-paraferritina* (**Conrad**, 1993; **Ganong**, 1998).

Esta última teoría propone que el hierro inorgánico de la dieta es quelado en vivo por la mucina luminal para mantener su solubilidad (Fe^{2+}) al pH neutro del intestino delgado. Luego es inmediatamente oxidado a su forma férrica (Fe^{3+}) para ser transportado a través de la membrana mucosa microciliar en asociación con la integrina de la superficie celular y entre al citoplasma del enterocito (figura 2).

1.1.4.2. Destino del hierro en los enterocitos

Una vez dentro de los enterocitos, el hierro es atrapado por la mobilferrina que funciona como un transportador dentro de la célula. Si el enterocito es rico en

hierro (cuando el organismo tiene los almacenes repletos de hierro), éste es secuestrado en la proteína de almacenamiento, la ferritina, cuya síntesis es estimulada por el exceso de hierro en la célula y en ocasiones eliminada por la descamación celular (figura 2). En cambio si el enterocito es pobre en hierro (en organismos deficientes en hierro), éste es transportado a través de la membrana basolateral a la circulación, probablemente por la captación de la apo-transferrina (Schneider, 2000; Barret, 1999).

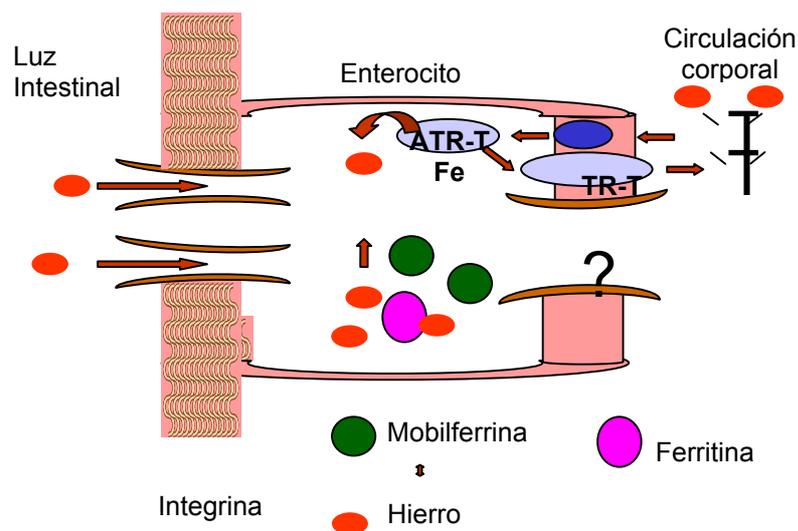


Figura 2. Mecanismo de absorción del hierro

1.1.4.3. Paso del hierro a la circulación

El mecanismo mediante el cual sucede este último paso de la absorción del hierro, es todavía desconocido; probablemente los receptores de transferrina

localizados en la membrana basolateral de los enterocitos, actúen para permitir que el hierro salga de la célula al plasma. Se piensa que la integrina puede ser facilitador en este proceso, o que ocurre por un efecto cascada entre las constantes de captación de las proteínas participantes; así que el hierro se mueve de la mucina luminal a la mobilferrina mucosal y de ésta a la transferrina plasmática (**Conrad**, 1993).

Es indudable que existe un control en la absorción del hierro, que funciona efectivamente para cubrir las necesidades corporales del metal y evitar la sobrecarga, pero es un mecanismo que todavía no está bien definido, no es claro cómo los almacenes del cuerpo transmiten un mensaje a la célula intestinal para que ésta aumente o disminuya la transferencia de hierro al plasma; se ha postulado que las concentraciones de hierro o transferrina en plasma, cumplen un importante papel en esto; sin embargo, a la luz de los nuevos conocimientos se ha dejado claro que esta explicación no es suficiente. Recientemente se han identificado elementos de respuesta al hierro en el RNA-mensajero, que al parecer, son sensibles a la abundancia o deficiencia de hierro y la investigación continúa por esta vía (**Beutler**, 1997).

1.1.4.4. Absorción de hierro hémico

El hierro hémico es más fácilmente absorbido que el hierro inorgánico de la dieta y sucede de diferente manera: la digestión proteolítica de la hemoglobina y mioglobina resulta en la liberación del grupo hemo, que es mantenido en su forma soluble por los productos de la degradación de la globina, lo que lo hace disponible para su absorción. El hierro entra al enterocito como una

metaloporfirina intacta, probablemente por un sistema vesicular endocítico, o por acción de alguna proteína captadora similar a la integrina; (figura No. 3) luego el hierro es liberado dentro de la célula por acción de la enzima hemo-oxigenasa, como hierro inorgánico (Fe^{3+}) y al parecer a partir de aquí el camino seguido por el hierro es similar al que se explicó para el hierro inorgánico (Conrad, 1967; Wheby, 1970; Uzel, 1993).

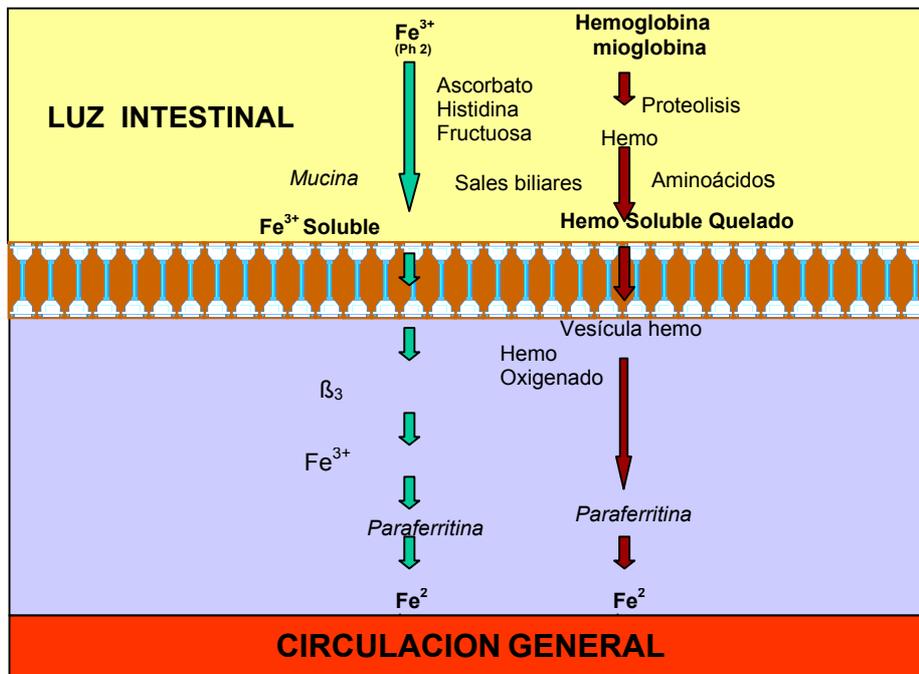


Figura 3. Absorción de hierro inorgánico y hierro hémico

1.1.5 Metabolismo del hierro

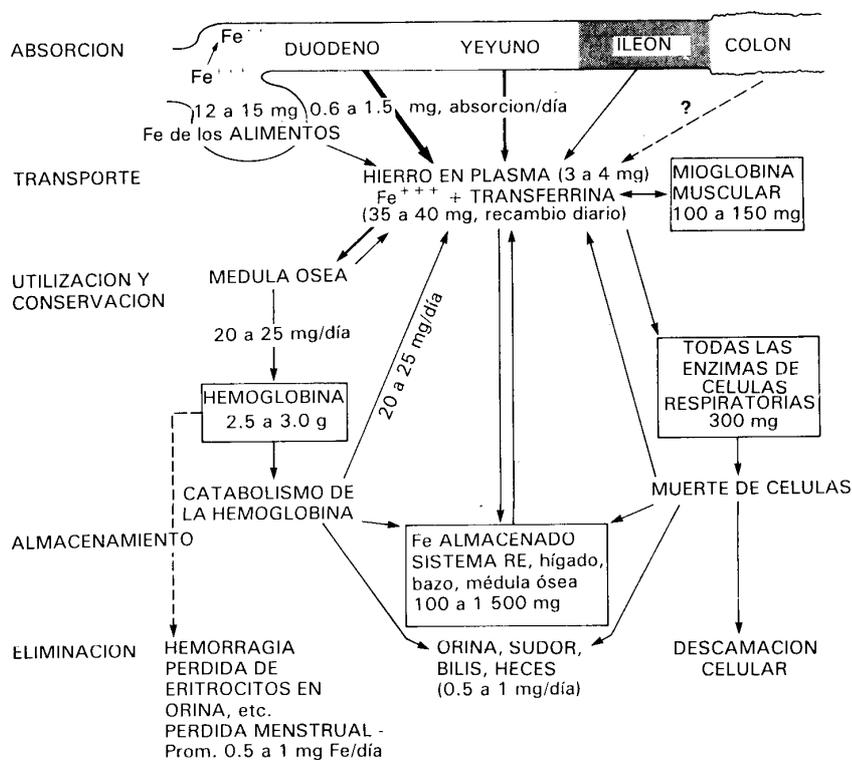
La cantidad total promedio de hierro en el organismo es de 50 mg/kg de peso en el hombre y 35 a 40 mg/kg de peso en la mujer (**Kelley**, 1993). Dentro del organismo se distribuye en tres compartimientos bien definidos: Hierro funcional, de los depósitos y circulante y quizá un cuarto compartimiento que podría incluir el intracelular.

El metabolismo intracelular del hierro está vinculado a la proteína de almacenamiento: la ferritina. Una vez que entra en la célula de la mucosa, el hierro puede combinarse con la proteína apoferritina para formar ferritina, o puede pasar al plasma y unirse en forma férrica a la proteína transportadora: la transferrina.

Adicionalmente existe un reciclado permanente de hierro al completarse la vida de los eritrocitos (120 días). La hemoglobina de los eritrocitos es degradada y el hierro liberado es almacenado en forma transitoria como ferritina, o devuelto a la circulación de inmediato (Figura 4). El movimiento extracelular de hierro entre los tejidos corporales está regulado por la transferrina. Todas las células corporales obtienen hierro de esta proteína mediante la activación del receptor de la superficie celular específico para transferrina.

En el compartimiento *funcional* (figura 5), el hierro se encuentra formando los llamados compuestos esenciales, éstos cumplen funciones metabólicas o enzimáticas. La molécula más abundante de este tipo es la hemoglobina, la cual

contiene el 65% del hierro del organismo. La mioglobina tiene el 10% del hierro total. Otro 3% se encuentra en varias enzimas, como los citocromos, que intervienen en el transporte de electrones y se encuentran en las mitocondrias y otros organelos; las proteínas hierro-azufre y metaloflavoproteínas (como la deshidrogenasa del DNA reducido y la succinil deshidrogenasa), que en conjunto representan una mayor cantidad de hierro en las mitocondrias que el contenido en los citocromos, y por último, un grupo de enzimas que requieren del aporte exógeno de hierro para realizar su función: la aconitasa, una enzima del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, la fosfoenolpiruvato carboxilasa, enzima limitante de la vía de la gluconeogénesis y la ribonucleótido reductasa, necesaria para la síntesis de DNA.



Esquema del metabolismo del hierro en adultos. Casi todo el hierro se absorbe en duodeno y yeyuno, y después se transporta como hierro en plasma o unido a transferrina.

Figura 4. Metabolismo del hierro. Krause, 1995:119.

El segundo compartimiento lo constituyen *los compuestos de almacenamiento*, los principales son la ferritina y la hemosiderina, que se encuentran principalmente en hígado, células reticuloendoteliales y médula ósea, constituyen entre el 12 y el 25% del hierro del organismo. La ferritina posee cantidades variables de hierro, que representan aproximadamente el 25% de su peso; la apoferritina es la porción proteica, está formada por cadenas de 24 polipéptidos alrededor del fosfato férrico hidratado contenido en el centro. La hemosiderina constituye la otra mitad de los depósitos de hierro, es un grupo heterogéneo de grandes agregados de proteína-sal-hierro. La función del hierro de depósito es servir como reservorio interno para reponer pérdidas súbitas desde el compartimiento funcional, e influye sobre su absorción, de manera que a medida que los depósitos disminuyen, ésta se incrementa, ayudando a mantener la homeostasis del hierro (**Rohades**, 1997).

Existen de 3 a 4 mg de hierro *circulante* que incluye el recién absorbido en el intestino y el que procede de los compuestos que lo contienen cuando son desintegrados, o de los depósitos; su destino es hacia la médula ósea y a los tejidos que sintetizan compuestos con el metal, o bien, a los depósitos cuando deben repleccionarse.

Proteínas metabólicas	
Proteínas hem	
Hemoglobina	Transporte de oxígeno de pulmones a tejidos
Mioglobina	Transporte y almacenamiento de oxígeno en el músculo
Enzimas hem	
Citocromos	Transporte de electrones
Citocromos P-450	Degradación oxidativa de fármacos
Catalasa	Conversión de peróxido de hidrógeno a oxígeno y agua
Enzimas no hem	
Hierro azufre y metaloproteínas	Metabolismo oxidativo
Enzimas dependientes del hierro	
Pirrolasa de triptofano	Oxidación del triptofano
Proteínas de transporte y almacenamiento	
Transferrina	Transporte de hierro y otros minerales
Ferritina	Almacenamiento
Hemosiderina	Almacenamiento

Figura 5. Compuestos de hierro en el organismo. Krause, 1995

1.1.6 Deficiencia y sobrecarga de hierro

La ferropenia ocurre cuando existe ingreso insuficiente de hierro en el organismo, aumento de las necesidades y/o eliminación excesiva del mismo, produciéndose un balance negativo.

La falta en el aporte de hierro por la dieta, o porque la dieta está constituida por alimentos que dificultan la absorción del metal, son los factores más comunes que intervienen en la ocurrencia de la ferropenia, si éste se acompaña de situaciones

fisiológicas de crecimiento y desarrollo, embarazo o lactancia, provocarán un incremento en las necesidades de hierro y se tendrá como resultado estados de carencia del metal (**Wolf**, 1998).

El espectro clínico de la ferropenia varía de sólo una leve disminución de los depósitos de hierro, sin una franca sintomatología, hasta el extremo de una anemia que amenaza la vida, por lo que se ha considerado de utilidad dividir este espectro en tres estadios (**Castro**, 1999):

- 1) Deplección de los depósitos de hierro.
- 2) Eritropoyesis deficiente en hierro, que se origina a medida que disminuye el aporte de hierro a la médula eritroide.
- 3) Anemia ferropénica, que ocurre cuando la falta de hierro para la producción de eritrocitos produce una disminución significativa del nivel de hemoglobina en sangre (figura 6) y se entiende como la “disminución de la masa eritrocitaria y funcionalmente se expresa como un deterioro en la competencia de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos”(Kelley, 1993).

Las consecuencias clínicas y funcionales son manifiestas en virtud de que la carencia afecta a casi todo el organismo (**Viteri**, 1994). Hay palidez cutáneo-mucosa, atribuible a la disminución del pigmento hemático y a la vasoconstricción cutánea para derivar sangre de la piel a órganos vitales; existe un régimen

circulatorio hipercinético compensador de la anoxia que se manifiesta por palpitations, taquicardia, aumento de la presión diferencial; se presenta astenia y adinamia como consecuencia de la deficiencia de enzimas férricas que intervienen en la liberación de energía (ver figura 6); es común observar prurito generalizado. El fenómeno “pica” está presente en la mayoría de los anémicos; también se presentan algunos trastornos neurológicos como cefalea, irritabilidad y parestesias; hay evidencias de retraso en el desarrollo psicomotor de lactantes (Walter, 1989) y de insuficiente rendimiento escolar en niños de edad preescolar y escolar (Carruyo, 1995).

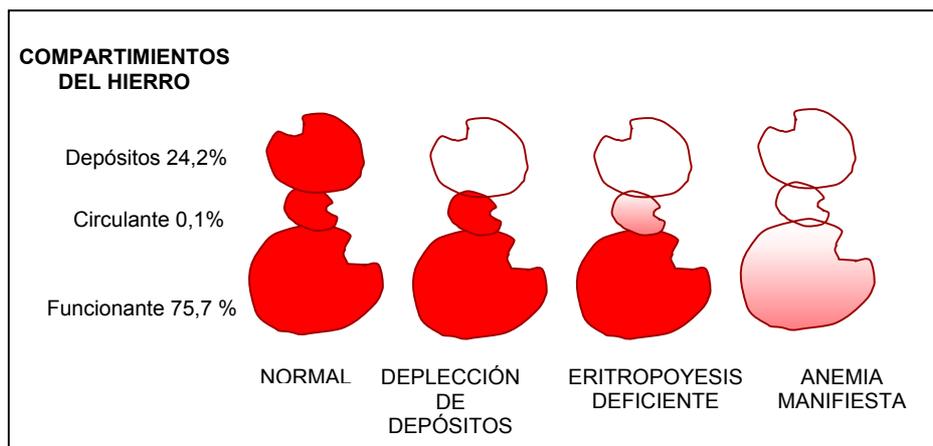


Figura 6. Depleción de los compartimientos de hierro en la ferropenia

La nutrición del hierro comporta las características distintivas del fenómeno nutricional (malnutrición) en la sociedad actual: las enfermedades carenciales persisten cuando ya han aparecido y están en franco incremento las enfermedades del consumo excesivo de alimentos o las asociadas a éste.

La deficiencia de hierro es el principal trastorno carencial en el mundo; sin embargo, la comunidad científica en el campo de la nutrición está preocupada por el consumo excesivo del metal (**Galleano**, 2000; **Sempos**, 1996; **Knutson**, 1999); pues existen evidencias de su asociación con enfermedades cardiovasculares (**Sullivan**, 1981; **Klipstein**, 1999; **Oshaug**, 1995); cáncer (**Ferreira**, 2000); deterioro neurológico (**Dávalo**, 2000) y Artritis reumatoide (**Holland**, 1989); además de la ya conocida hemocromatosis, ocasionada por la sobrecarga crónica o aguda de hierro, caracterizada por almacenes de hierro de hasta 40 gramos.

El hierro en su estado libre es tóxico, por lo que en el organismo siempre se encuentra ligado: intracelularmente a la ferritina, hemosiderina o a proteínas citoplasmáticas o mitocondriales y en el medio extracelular a la transferrina, lactoferrina, haptoglobina, hemoglobina o mioglobina. En situaciones de sobrecarga patológica, estos mecanismos de captación son superados y se desencadenan la acción tóxica del hierro mediante la liberación de radicales libres (hidroxilo), o por acción directa sobre los fosfolípidos y proteínas de las membranas celulares (**Bacon**, 1990).

La sobrecarga de hierro en el organismo ocasiona lesiones en algunos órganos como el hígado, páncreas, miocardio y algunas glándulas de secreción interna; estos daños se caracterizan por desestructuración de los parénquimas y fibrosis. Se ha observado una incidencia mayor de carcinoma hepático en los hemocromatóticos que en la población en general y que la sobrecarga acelera el

catabolismo oxidativo del ácido ascórbico, deprime la función de los leucocitos y predispone a infecciones.

El consumo excesivo de hierro se presenta principalmente por un aumento en la absorción intestinal y por el aporte innecesario por la vía parenteral. En el primer caso se incluye la hemocromatosis idiopática, una enfermedad hereditaria transmitida con carácter autosómico recesivo, que se caracteriza por una desordenada y excesiva absorción intestinal que lleva al paciente a acumular en sus depósitos hasta 40g de hierro, con las consecuentes manifestaciones clínicas. También en algunos tipos de anemia como las talasemias, las deseritropoyéticas y las sideroblásticas; la absorción intestinal de hierro se ve aumentada, quizá como respuesta a la hiperactividad eritropoyética (eficaz o ineficaz). En algunos casos se ha observado que el aporte masivo de hierro por vía oral, desborda la regulación absorptiva y se provoca hemosiderosis. Al recibir el organismo por vía parenteral o por transfusiones, grandes cantidades de hierro que no necesita, se ve en la necesidad de almacenarlo, ocasionando hemosiderosis que desencadena una hemocromatosis con características especiales, pues las lesiones hepáticas por lo regular no están presentes (**Castro**, 1995).

1.2. Carencia de hierro

1.2.1. Epidemiología de la deficiencia de hierro

Esta deficiencia constituye la carencia nutricional de mayor prevalencia y más ampliamente reconocida en el mundo: En 1991, la Organización Mundial de la Salud publicó que la deficiencia de hierro causó anemia en aproximadamente 1200 millones de personas sobre la tierra (Viteri, 1991), cifra que casi duplica la presentada por De Maeyer en 1985 de 700 millones (De Maeyer, 1988). Más recientemente la OMS ha publicado que la deficiencia de hierro está presente en 2150 millones de personas, esta tendencia sin duda es una gran preocupación para los dirigentes políticos y para la comunidad científica (OMS, 1996).

La prevalencia de la deficiencia de hierro es mayor en los grupos etarios con crecimiento acelerado (niños y mujeres adolescentes) y en las mujeres en edad fértil, sobre todo en las embarazadas y en periodo de lactancia.

En los niños es más frecuente entre los 4 meses y los 3 años, época en que es probable que se haya producido una deplección de los depósitos neonatales; durante este periodo, el hierro total del organismo debe ser de más del doble por kilogramo de peso que en otras edades, debido a las necesidades incrementadas por el crecimiento acelerado y el aumento de la masa eritrocitaria. En los niños nacidos a pretérmino y en los gemelos, la ferropenia puede producirse a los 3 meses de edad, pues sus depósitos son menores y el aumento de peso es

proporcionalmente mayor que el de los niños nacidos a término y en los no gemelares.

Los requerimientos férricos de las mujeres adolescentes son también importantes, pues el aumento medio de peso es considerable (9 kg durante el año de máximo crecimiento); además, el inicio de la menstruación impone nuevas necesidades de hierro. En la edad adulta de las mujeres, la menorragia y el embarazo son los principales factores que predisponen a la deficiencia de hierro. Se ha observado que el uso de dispositivos intrauterinos aumenta la prevalencia de menorragia hasta en el 50% de las mujeres, por el contrario los anticonceptivos orales, disminuyen la pérdida de sangre menstrual hasta en la mitad, por lo regular las mujeres con menorragias no suelen percatarse de ello hasta que la deficiencia es notoria o se detecta por análisis de laboratorio. Es raro encontrar deficiencia de hierro en mujeres postmenopáusicas y en hombres de edad adulta. En la actualidad un problema que preocupa a la comunidad científica de la nutrición, lo constituye el fenómeno de desnutrición en las adolescentes; ocasionado por desordenes alimentarios (anorexia y bulimia), donde la presencia de deficiencia de hierro es manifiesta (**Marranzini, 1995**).

En los ancianos, la carencia se asocia más a enfermedades crónicas inflamatorias, donaciones de sangre frecuentes, pérdidas intestinales de sangre por ingestión crónica de aspirina, ya que ésta altera la agregación plaquetaria, o bien por úlceras sangrantes o cáncer colorectal.

La deficiencia está muy ligada con el desarrollo socioeconómico de las poblaciones, es más manifiesta en países donde los aportes de hierro son bajos y/o de mala calidad, como sucede en países en vías de desarrollo (**Viteri**, 1985). En Bolivia, **Berger y cols** (1997), encontraron que la prevalencia de anemia en mujeres en edad fértil en dos localidades era de 26,5 y 51,7%; **O'Donnell y cols** (1997), en una compilación de estudios de prevalencia de anemia en Argentina, reportan prevalencias de anemia de 24, 49 y 55% en niños de 8 a 24 meses, de 11, 27, 34 y 40% en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas el 17 y 23% de prevalencia. En México, **Sepúlveda y Rivera** (1999), informaron que en la Encuesta Nacional de Nutrición 1999, se encontró una prevalencia de 27,2% en menores de 5 años y de 26,4 y 20% para mujeres en edad fértil y embarazadas respectivamente. En Vietnam se reportan prevalencias del 41 al 48% en niños de 6 meses a 6 años de edad (**Thu**, 1999).

En países industrializados el problema es de menor magnitud, las prevalencias en grupos de riesgo van del 2 al 11% (**Hercher**, 1988). **Looker y cols** (1997), usando datos del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NANHES III), de los EE UU, reportan que la prevalencia en niños de 1 a 2 años es de 3%, en adolescentes del 2% y en mujeres en edad fértil no embarazadas del 5%. En Europa, **Halberg** (1997), en una revisión de estudios sobre estado del hierro de las mujeres en edad fértil en algunos países, encontró las siguientes prevalencias: Francia 1,3 y 2,9%; Suecia 6,6 y 7,4%; Finlandia 6,4%; Dinamarca 2,3%; Noruega 4,1%; Irlanda del Norte 13,5% y el Reino Unido 9%. La Organización Mundial de la Salud, presenta datos que intentan resumir la problemática de la deficiencia de hierro y de anemia ferropénica (tabla 2).

REGIONES	No. DE DEFICIENTES EN HIERRO O ANÉMICOS (MILLONES)	PREVALENCIA DE ANEMIA EN EMBARAZADAS (%)
AFRICA	206	52
AMÉRICAS	94	40
EUROPA	27	18
E. MEDITERRÁNEO	149	50
ASIA SUR-ESTE	616	74
PACÍFICO OESTE	1058	40
PAÍSES DESARROLLADOS		18
PAÍSES EN DESARROLLO		56
TOTAL	2150	51

Tabla2. Magnitud de la deficiencia de hierro y anemia. **OMS**, 1994.

1.2.2. Estudio de la deficiencia de hierro

El estudio de la deficiencia de hierro y el diagnóstico de la anemia, así como la determinación de los factores que la provocan, se hace por medio de una combinación de informes de la historia clínica del paciente, consumo de nutrientes, aspectos socioeconómicos, examen físico y la investigación de laboratorio. Dentro de los primeros es importante tener en cuenta las características del paciente, los hábitos dietéticos, medicamentos recibidos, exposición a compuestos químicos y toxinas, así como una descripción y duración de los síntomas; el examen físico es de gran utilidad en el caso de una anemia de larga duración, donde algunos signos serán manifiestos; además de que ayuda a establecer la presencia de algún proceso patológico subyacente que pudiera originar la deficiencia de hierro o anemia.

La investigación de laboratorio nos permite precisar el diagnóstico. Desde el punto de vista de la clínica usual, se considera a la anemia como un nivel disminuido de hemoglobina o del hematocrito, más de dos desviaciones estándar por debajo de la media esperada para un paciente dado sobre la base de edad, sexo y estado fisiológico (**Mc Kenzie**, 1991); sin embargo, cuando se requiere mayor precisión en el diagnóstico y sobre todo establecer el tipo y posibles causas de la anemia, habrá que hacer un examen completo donde se incluirá lo que se ha denominado perfil férrico hemático, que proporciona una información completa del estado del hierro en el organismo, pues parte del conocimiento del hierro en sus distintos compartimentos (**Monge**, 1996; **Gimferrer**, 1997). Se valora:

- a) El hierro de depósito o de reserva por métodos directos como el contenido de hierro del sistema mononuclear fagocítico (macrófagos de la médula ósea) y por la valoración del hierro del parénquima hepático e indirectamente a través de la ferritinemia;
- b) El hierro circulante o de transporte, que se evalúa mediante la determinación de hierro sérico y transferrinemia (capacidad total de fijación y saturación de transferrina), y
- c) El hierro funcional que se cuantifica a través de la medición de la concentración de hemoglobina, del volumen corpuscular medio, de la hemoglobina corpuscular media y de la concentración corpuscular media de hemoglobina. La información obtenida de estos parámetros permite

realizar el diagnóstico diferencial de la ferropenia al observar los valores en su conjunto (tabla 3).

La medición de la ferritina en suero o plasma (ferritinemia), es un método ampliamente aceptado para cuantificar el estado de las *reservas férricas* del organismo. Cerca del 85% del hierro derivado del catabolismo de la hemoglobina revierte con prontitud al plasma, donde se une a la ferritina para ser entregado de nuevo a la médula ósea. La ferritina es la forma principal de almacenamiento de hierro, contiene del 17 al 30% de este metal. Su síntesis es directamente proporcional a la cantidad total de las reservas de hierro. La concentración sérica de ferritina es baja en todas las etapas de la deficiencia de hierro, es muy útil para diferenciar la anemia ferropénica de otras anemias microcíticas hipocrómicas

Determinación	Depleción de hierro	Hemopoyesis deficiente	Anemia ferropriva	Enfermedades inflamatorias	Talasemia menor	Anemia sideroblástica
Hemoglobina	N	N	BB	B	B	B
VCM	N	N	B	B	BB	B
CCMH	N	N	N o B	B	B	B
Sideremia	N	B	BB	B	N o B	N o B
CTF	A	A	A	N o B	N	N
Saturación de transferrina %	N	B	B	B	N o A	N o A
Ferritina Sérica	B	B	BB	N	N o A	N o A

N = Normal B = Baja BB = Muy baja A = Alta

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la deficiencia de hierro. **Mc Kensie, 1991-Gimferrer, 1997.**

Una de las técnicas más usadas para su determinación, es por radioinmunoensayo con base en los principios de fijación competitiva desarrollados por Yalow y Benson (**Vives**, 1994); la hemólisis de las muestras, no es un problema en la práctica clínica y en forma de suero o plasma pueden ser almacenadas hasta por un año a -20°C ; el uso de EDTA como anticoagulante en las muestras, provoca valores más bajos hasta en un 23%, por lo que si hay necesidad de usar anticoagulante deberá ser heparina o citrato de sodio (**Birgegard**, 1980).

Para la determinación del *hierro circulante*, se realiza primero la medición de la sideremia, mediante métodos colorimétricos o de absorción atómica, aunque los más recomendados son los primeros, que se basan en la formación de una sustancia coloreada, cuando el hierro en su forma reducida, reacciona con un derivado de la fenantrolina. Simultáneamente se puede valorar la capacidad de fijar hierro de la transferrina; para ello se le satura con hierro *in vitro* y luego se determina de nuevo la sideremia en el suero problema. Al valor obtenido se le conoce como capacidad total de fijación de hierro del suero (CTF); la diferencia entre CTF y sideremia, es la capacidad latente de fijación, o sea, la que no está utilizada. Es posible también a partir de estos datos obtener el índice de saturación de transferrina mediante la operación siguiente: $\text{sideremia}/\text{CTF} * 100$.

La sideremia experimenta oscilaciones circadianas: es mayor por la mañana y presenta los valores mínimos por la tarde (diferencias entre 20 y 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$). También varía con la edad; en los recién nacidos y durante las primeras semanas de vida los valores son altos y descienden entre los 6 meses y dos años, para

mantenerse así hasta la pubertad, donde toma los valores de los adultos normales. La sideremia es ligeramente menor en las mujeres y en los ancianos, en quienes los valores tienden a descender.

La CTF en individuos normales es estable a lo largo del día y también lo es a lo largo de la vida; sin embargo, es notable la elevación que sufre durante el embarazo. El índice de saturación de transferrina sufre modificaciones a lo largo del día y de la vida, dependiendo sobre todo de las ocurridas en la sideremia (**Salve**, 1994; **Fairbanks**, 1987).

La forma más usual de medir el *hierro funcional*, es a través de medición de la concentración de hemoglobina y del hematocrito, la primera es una medida indirecta de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y el método más aceptado para determinarla es el de cianometahemoglobina, ya que tanto la hemoglobina, la oxihemoglobina, la metahemoglobina y carboxihemoglobina, son convertidas a cianometahemoglobina, cuyo espectro de absorción permite efectuar lecturas en cualquier tipo de fotómetro y su densidad óptica es directamente proporcional a la concentración de hemoglobina. Los valores de hemoglobina varían con la edad y el sexo, en la embarazada son bajos en el segundo y tercer trimestre, son más altos en la mañana y más bajos al atardecer. Los valores de hemoglobina son también afectados por las técnicas de extracción de sangre, son 0.7g/100ml mayores si se obtiene la muestra con el individuo puesto de pie, en lugar de acostado; una vasoconstricción prolongada por el torniquete puede causar hemoconcentración de la muestra y hacer parecer elevada la concentración de hemoglobina (**Mc Kensie**, 1991).

El hematocrito es el volumen del paquete globular (eritrocitos) después de la centrifugación respecto del volumen sanguíneo total expresado en volumen/volumen y representa la proporción del volumen total ocupado por las células por litro. Se determina en sangre anticoagulada por medio de centrifugación en tubos de Wintrobe. Ciertos trastornos pueden elevar el hematocrito en forma falsa; por ejemplo, en la hiperglucemia e hipernatremia, los eritrocitos se hinchan, elevando el volumen eritrocitario. Varía según edad, sexo y ubicación geográfica y debido a que es un valor relativo, una reducción absoluta del plasma con un volumen eritrocitario normal, puede dar un hematocrito elevado; por lo que su uso se limita a un valor de control para la determinación de hemoglobina y para el cálculo de los índices eritrocitarios (**Mc Kenzie**, 1991).

Para determinar el tamaño, contenido y concentración de hemoglobina en los glóbulos rojos, se calculan los índices eritrocitarios a partir del recuento de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina y del hematocrito. El volumen corpuscular medio (VCM), es el volumen medio (dimensiones espaciales) de los eritrocitos y se calcula a partir del hematocrito y del recuento de eritrocitos:

$$\text{VCM} = \frac{\text{Valor del hematocrito (en ml/1000)}}{\text{Eritrocitos(en millones/mm}^3\text{)}}$$

El resultado se expresa en micrones cúbicos o “femtolitros”, sus valores normales oscilan entre 80 y 94 fl.

La hemoglobina corpuscular media (HCM), es el contenido (peso) de hemoglobina en el promedio de eritrocitos; se calcula a partir de la concentración de hemoglobina y el recuento de eritrocitos:

$$\text{CMH} = \frac{\text{Hemoglobina (en g/l)}}{\text{Eritrocitos (en millones/mm}^3 \text{ o } 10^{12}/\text{l)}}$$

El resultado se expresa en picogramos y normalmente oscila entre 27 y 32 pg.

Resulta de gran utilidad expresar la concentración de hemoglobina por eritrocito en valores relativos (%); es a lo que se llama concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH) y se calcula a partir de la concentración de hemoglobina y el hematocrito:

$$\text{CCMH} = \frac{\text{Hemoglobina (en g/dl)}}{\text{Hematocrito}}$$

El resultado se expresa en g/dl y sus valores normales oscilan entre 32 a 36 g/dl, este índice es más utilizado que el anterior, porque da información relativa, respecto al contenido de hemoglobina en cada eritrocito.

Existen otras técnicas también de gran utilidad para el diagnóstico de la ferropenia, pero quizá no tan prácticas, como por ejemplo: determinación de transferrina, que se hace directamente mediante técnicas inmunoquímicas (nefelometría), que para fines prácticos, su valor es el que informa la capacidad total de fijación de hierro; protoporfirina libre eritrocitaria, cuya concentración se

incrementa en el déficit de hierro antes de que aparezca la anemia; la determinación de protoporfirina zinc, es un indicador al parecer más sensible que la ferritina sérica, se realiza por fluorimetría. Se han usado también como indicadores de ferropenia, el hierro de médula ósea, el número de plaquetas, el estudio de sangre oculta en heces y el frotis sanguíneo.

1.3. El cerdo como modelo para estudiar biodisponibilidad del hierro

1.3.1 Nutrición del cerdo

El cerdo, en sus necesidades nutricionales (tabla 4) se parece más al hombre que cualquier otro mamífero no primate (**NCR**, 1998), esto se debe a las semejanzas fisiológicas y anatómicas del aparato digestivo y de algunos órganos, como el corazón, hígado, riñón y la dermis, entre otros.

Su patrón de crecimiento y maduración es similar al de los niños, los procesos bioquímicos del hierro, son similares a los del humano, motivo por el cual se ha preferido como modelo para múltiples investigaciones, sobre todo algunas de nutrición humana: aterosclerosis, malnutrición calórica-proteica, absorción y metabolismo de los nutrientes (**Holtz**, 1989; **Pérez**, 1999; **Swindle**, 1994; **Calabrese**, 1991; **Gad**, 1992).

El cerdo recién nacido absorbe con facilidad la glucosa, la lactosa es hidrolizada eficazmente hasta ser convertida en glucosa y galactosa (por acción de la lactasa), que son fácilmente absorbidas y esta última es transformada en glucosa inmediatamente después de su absorción. La secreción de lactasa disminuye gradualmente con la edad, es incapaz de utilizar la sacarosa y el almidón de la dieta porque su intestino y páncreas en esta etapa no segregan las carbohidratasas correspondientes, pero a medida que aumenta la edad, se incrementa también la utilización de estos hidratos de carbono. A diferencia de los

rumiantes, el cerdo no puede utilizar grandes cantidades de celulosa y hemicelulosa (Pond, 1981).

INTAKE AND PERFORMANCE LEVELS	SWINE LIVEWEIGHT (Kg)					
	3-5	5-10	10-20	20-50	50-80	80-120
Average weight in range (kg)	4	7.5	15	35	65	100
DE content of diet (kcal/kg)	3400	3400	3400	3400	3400	3400
ME content of diet (kcal/kg) ^b	3265	3265	3265	3265	3265	3265
Estimated DE intake (kcal/day)	855	1690	3400	6305	8760	10450
Estimated ME intake (kcal/day) ^b	820	1620	3265	6050	8410	10030
Estimated feed intake (g/day)	250	500	1000	1855	2575	3075
	Requerement (amount/day)					
Linoleic acid (%)	0.25	0.50	1.00	1.86	2.58	3.08
Mineral elements						
Calcium (g) ^c	2.25	4.00	7.00	11.13	12.88	13.84
Phosphorus, total (g) ^c	1.75	3.25	6.00	9.28	11.59	12.30
Phosphorus, available (g) ^c	1.38	2.00	3.20	4.27	4.89	4.61
Sodium (g)	0.63	1.00	1.5	1.86	2.58	3.08
Chorine (g)	0.63	1.00	1.50	1.48	2.06	2.46
Magnesium (g)	0.10	0.20	0.40	0.74	1.03	1.23
Potassium (g)	0.75	1.40	2.60	4.27	4.89	5.23
Copper (mg)	1.50	3.00	5.00	7.42	9.01	9.23
Iodine (mg)	0.04	0.07	0.14	0.26	0.36	0.43
Iron (mg)	25.00	50.00	80.00	111.30	129.7	123.00
Manganese (mg)	1.00	2.00	3.00	3.71	5.15	6.15
Selenium (mg)	0.08	0.15	0.25	0.28	0.39	0.46
Zinc (mg)	25.00	50.00	80.00	111.30	129.8	153.75
Vitamins						
Vitamin A (IU) ^d	550	1100	1750	2412	3348	3998
Vitamin D (IU) ^d	55	110	200	278	386	461
Vitamin E (IU) ^d	4	8	11	20	28	34
Vitamin K (menadione) (mg)	0.13	0.25	0.50	0.93	1.29	1.54
Biotin (mg)	0.02	0.03	0.05	0.09	0.13	0.15
Choline (mg)	0.15	0.25	0.40	0.56	0.77	0.92
Folacin (mg)	0.08	0.15	0.30	0.56	0.77	0.92
Niacin, available ^e (mg)	5.00	7.50	12.50	18.55	18.03	21.53
Panthotenic acid (mg)	3.00	5.00	9.00	14.84	18.03	21.53
Riboflavin	1.00	1.75	3.00	4.64	5.15	6.15
Thiamin (mg)	0.38	0.50	1.00	1.86	2.58	3.08
Vitamin B ₆ (mg)	0.50	0.75	1.5	1.86	2.58	3.08
Vitamin b ₁₂ (mg)	5.00	8.75	15.00	18.55	12.88	15.38

Tabla 4. Requerimiento de nutrientes del cerdo alimentado *ad libitum* (90% materia seca)

^a . NRC, 1998:116

^a Pig of mixer gender(1:1 ratio of barrows to gilts). The daily requeriments of certain minerals and vitamins may be slightly higher for pig having high lean growth rates (>325 g /day of carcass fat- free lean), but no distinction is made.

^b Assumes that ME is 96% of DE In corn –soybean meal diets, ME is 94-96% of DE, dependeing on crude protein level of the diet.

^c The daily amounts of calcium, phosphorus y available phosphorus are slightly higher in developing board and gilts from 50 to 120 kg body weight.

El cerdo es capaz de absorber grandes cantidades de grasa desde el nacimiento; aunque se han observado lipasas en saliva y esterasa en estómago, la mayor hidrólisis se realiza en intestino delgado por acción de la lipasa pancreática y con participación de una suficiente secreción biliar. La hidrólisis de proteínas está inhibida durante las primeras 36-48 horas de vida del cerdo. Las secreciones de pepsinógeno por la pared gástrica y de proteinasas por la pared intestinal y páncreas, son escasas y aumentan gradualmente con la edad. El cerdo requiere de vitamina A y es capaz de transformar el caroteno de la dieta en esta vitamina; su carencia ocasiona incoordinación, extenuación, pérdida de peso, parálisis y xeroftalmia. La vitamina D también es de importancia en la alimentación del cerdo, participa en la absorción y metabolismo del calcio y fósforo. Se ha observado que la falta de vitamina E en el cerdo provoca necrosis hepática y distrofia muscular; sin embargo, el cerdo es capaz de sintetizar vitamina K en el intestino grueso que posteriormente es absorbida o ingerida mediante coprofagia. El cerdo no requiere de ácido ascórbico de la dieta, puesto que la sintetiza a partir de D-glucosa; sin embargo, sí necesita de algunas vitaminas del complejo B: tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido pantoténico, cobalamina, biotina, colina y ácido fólico (**Pond**, 1981).

Para el cerdo se establecen necesidades energéticas en general: se especifica el porcentaje calórico que deben cubrir las proteínas, y en menor medida se establecen las proporciones de energía aportada por grasa e hidratos de carbono. En cuanto a los nutrientes inorgánicos, el cerdo requiere: calcio, fósforo, cinc, potasio, magnesio, sodio, cloro, hierro, cobre, manganeso, yodo, selenio, cobalto, azufre y molibdeno, de los cuales son más importantes por sus requerimientos y

consecuencias de la deficiencia: calcio, fósforo, cloro, sodio y hierro, que si en los recién nacidos no se administra en calidad (biodisponibilidad) y cantidad suficiente, se presentará anemia del recién nacido con efectos desastrosos en su crecimiento y desarrollo e inclusive si no se trata, la muerte (**Pond, 1981**).

El hierro es un nutriente de suma importancia para el cerdo, al nacimiento constituye de 20 a 30 partes por millón, del cual 47% está asociado a la sangre; 44% en otros tejidos del cuerpo y el resto en órganos donde participa en procesos enzimáticos; la principal función (al igual que en la especie humana) la constituye el intercambio de gases: oxígeno y dióxido de carbono, realizado en los pulmones por la hemoglobina y en músculo por su participación en la mioglobina (**Brian, 1997**).

1.3.2 Absorción del hierro en el cerdo

El hierro es imprescindible para el buen funcionamiento del organismo de todos los vertebrados, pues constituye una parte esencial de la hemoglobina en la sangre y de la mioglobina en músculo, además de su participación en múltiples enzimas de procesos de óxido-reducción, tal y como ocurre en el hombre.

En el lechón, la importancia del hierro es fundamental, dado que es uno de los animales que muestran un índice de crecimiento más rápido, que exige una cantidad y variedad de nutrientes mayor y entre ellos de hierro; sobre todo porque la transferencia de este elemento a través de la placenta es escasa y la leche de

la cerda es pobre en el metal, lo que determina depósitos corporales de hierro muy bajos en el recién nacido; nace con 50 mg de hierro total y a las tres semanas tiene que alcanzar los 300 o 400 mg de hierro total, lo que significa que tiene que adquirir de 250 a 350 mg del metal, y si no recibe suplementos de hierro por vía oral o parenteral para superar la deficiencia de la leche materna, el lechón sufrirá anemia ferropénica en un plazo de 2 a 3 semanas después del nacimiento (**Maugenet, 1997**). (figura 7).

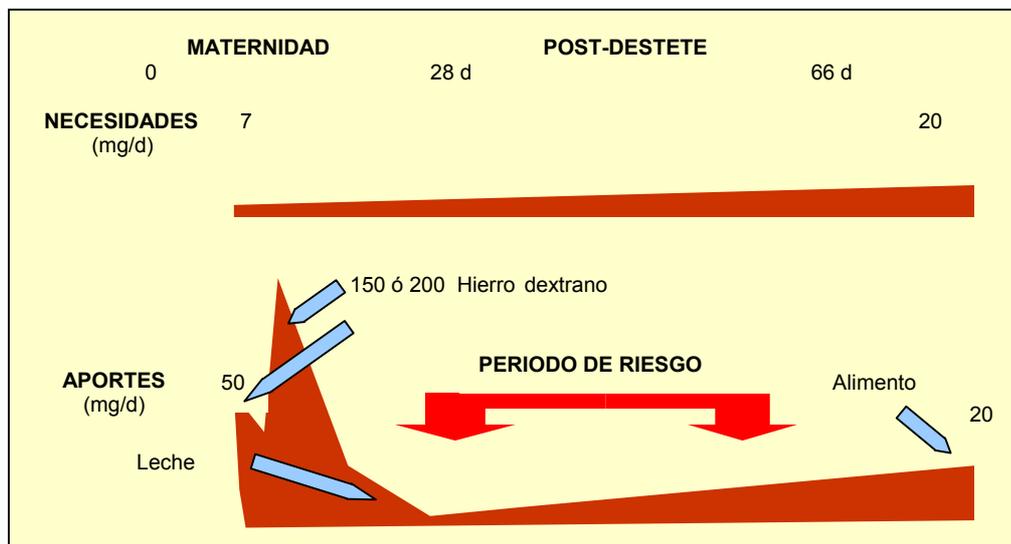


Figura No. 7. Necesidades y aportes de hierro en el lechón.

El hierro entra al organismo del cerdo en forma de sales inorgánicas como el carbonato de hierro, cloruro ferroso, cloruro férrico, óxido férrico y sulfato ferroso, o como sales orgánicas como el citrato ferroso, fumarato ferroso o lactato ferroso. En el estómago, por acción del ácido clorhídrico gástrico, estas sales, primero son descompuestas para que inmediatamente el hierro liberado sea quelado (al

parecer con dos radicales uno amino y otro carboxilo, probablemente un aminoácido) y esté en condiciones de solubilidad para su absorción por un mecanismo similar al que antes se revisó para los humanos. Al igual que en el humano, el hierro hémico se absorbe mejor que el no hémico y de éste, el ferroso que el férrico. No obstante, la vía preferida para suplementación a lechones, hasta ahora, es la parenteral con hierro dextráno (**NRC**, 1998).

Los fenómenos de absorción y biodisponibilidad del hierro, han sido ampliamente investigados en modelos *in vitro*, que han incluido estudios en enterocitos, biopsias duodenales, vesículas membranales del borde de cepillo, intestino con perfusión vascular, anillos, asas o sacos intestinales, modelos multicompartamentales de estómago e intestino delgado. En general, se basan en la simulación de digestión enzimática de alimentos o comidas completas y han proporcionado importante información de algunas variables que influyen en los procesos absorptivos y proporcionan importante información para predecir la tendencia de la respuesta absorptiva, pero no informan sobre la magnitud de la misma.

El cultivo de células se ha usado con éxito (células Caco-2) en la demostración del paso vectorial epitelial y para el estudio de las rutas transcelulares del hierro y tienen un gran potencial en el futuro para la explicación más completa del fenómeno absorptivo del hierro (**Latunde**, 1998). También se han realizado gran número de estudios *in vivo*, principalmente en ratas y algunos en seres humanos. Los primeros, han sido criticados en base a las disparidades de los procesos de absorción, por ejemplo, el hecho de que en las ratas el ácido ascórbico y la carne

no potencian la absorción de hierro y que la absorción en este animal depende de las concentraciones de hierro sérico, más que del hierro intracelular o de almacenes, como ocurre en el hombre. Los estudios de biodisponibilidad, con isótopos en humanos, han reportado importantes resultados; sin embargo, no siempre se pueden llevar a cabo por las limitaciones técnicas existentes; en cambio, se considera al cerdo como un modelo que, como se mencionaba, comparte más similitudes con la estructura y función humana que otros animales y es posible controlar otras variables como las relacionadas con la dieta o con el ritmo de crecimiento (**Swindle**, 1994; **Brian**, 1997; **Latunde**, 1998).

1.3.3 Estudio de la deficiencia de hierro en el cerdo

La deficiencia de hierro en los cerdos frecuentemente está asociada a un inadecuado consumo dietético, pérdidas crónicas de sangre, parasitosis, deficiente utilización de los almacenes de hierro por deficiencia de cobre y lo que es más frecuente: el insuficiente aporte en los primeros días de vida de los lechones. En el cerdo adulto las manifestaciones clínicas son poco evidentes; no ocurre así con el cerdo en desarrollo, ya que será notoria una disminución en el ritmo de crecimiento, también se podrá observar: palidez, debilidad y jadeo, pelo áspero y frecuentes complicaciones digestivas; todo derivado del insuficiente aporte de hierro para la producción de energía, insuficiente fijación, transporte y utilización de oxígeno, una disminución de los mecanismos de defensa del organismo y una insuficiente maduración de las vellosidades intestinales (**Seculi**, 1980; **Underwood**, 1999; **Aird**, 2000).

El diagnóstico de la deficiencia de hierro en el cerdo, frecuentemente se realiza sólo con la determinación de la concentración de hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios (**Revuelta**, 1996; **NRC** 1998). Sin embargo, una valoración más completa debería incluir otros indicadores que permitieran conocer además del estado del hierro funcional, el de los depósitos a través de ferritinemia (**Adams**, 1988; **Calvo**, 1989) y el circulante mediante hierro sérico y transferrinemia (**Smith**, 1984), para establecer con ello el perfil férrico hemático, que daría mayor precisión diagnóstica del problema y así, tomar las mejores medidas de corrección.

1.4. Alternativas de solución a la carencia de hierro

Como se mencionó anteriormente, la principal carencia de nutrientes en el ser humano, es la de hierro y afecta sobre todo a la población de países en vías de desarrollo y los grupos de más alta vulnerabilidad son las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, los recién nacidos de bajo peso y los preescolares. Ante esta problemática, la Organización Mundial de la Salud plantea, que para el futuro inmediato, la intervención más viable para reducir las altas prevalencias de anemia y deficiencia de hierro es la suplementación; como parte de un programa de salud integral, acompañada de programas de fortificación de alimentos que lleguen a toda la población; así como acciones de educación y comunicación encaminados a la diversificación de la dieta. Las intervenciones tendentes a mejorar la biodisponibilidad de hierro en la dieta, modificando sus características, son importantes a largo plazo, pero difíciles de lograr, porque implican la modificación de hábitos y costumbres de la población (**Freire, 1997**).

En la actualidad, las medidas de control practicadas para contrarrestar la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro son las siguientes (**Viteri, 1997; Trowbridge, 2002; Martorell, 2002; Yip, 2002**):

- a) Mejora de las prácticas dietéticas y estilo de vida dirigidas a incrementar el consumo y biodisponibilidad de hierro. Estas prácticas incluyen alimentación en el seno materno, adecuadas cantidades y variedades de los alimentos ricos en hierro hémico, ácido ascórbico, disminuir el consumo

de inhibidores de la absorción de hierro y además cocinar en recipientes de hierro (**Park**, 2000).

- b) Fortificación de alimentos; seleccionando los vehículos más adecuados a las posibilidades, hábitos y costumbres de cada sociedad y en base a esto definir la forma de hierro más conveniente para el enriquecimiento, de acuerdo a los lineamientos que posteriormente se describen.
- c) Cuidados prenatales y perinatales que incluyen la prevención de la deficiencia gestacional del hierro a través de suplementación, prevención de partos pretérmino, hemorragias y ligue tardío del cordón umbilical, así como inicio inmediato de lactancia materna y suficiente tiempo en el espacio intergestacional.
- d) Suplementación con hierro. Su enfoque ha sido principalmente terapéutico para tratar la anemia ferropénica y se ha dirigido principalmente a contrarrestar la ocurrida en la etapa gestacional, pero debe abordarse un enfoque preventivo de la suplementación que cubra a los otros grupos de riesgo; niños menores de 5 años, mujeres en edad fértil y adolescentes.
- e) Sanitización del ambiente y control de infecciones, principalmente las parasitosis e infecciones bacterianas o víricas de repetición que afectan principalmente a los niños de países en vías de desarrollo.

- f) Educación en nutrición y salud dirigida a quienes toman las decisiones; líderes políticos, sociales y económicos.

A continuación se describirán algunas de las más relevantes acciones emprendidas en el control y prevención de la deficiencia de hierro.

1.4.1. Uso de sales ferrosas

La deficiencia de hierro es un padecimiento que se conoce desde épocas antiguas y desde entonces hubo intentos de tratarla con presentaciones de hierro distintas a las actuales. Por ejemplo, el preparado de calcinado de hierro de la medicina hindú, o el consumo de agua donde se habían dejado oxidar espadas viejas, el consumo de sangre fresca u órganos crudos de animales recién sacrificados. Sin embargo, no fue hasta 1936 cuando se confirmó el papel determinante del hierro en el origen de la anemia.

La terapéutica de este problema en los humanos ha sido determinada mediante la suplementación con hierro por vía oral, e incluso en la dieta (**Goodman**, 1978). Sin embargo, es bien conocido que un alto porcentaje de pacientes son intolerantes a esta terapéutica, presentándose principalmente alteraciones gastrointestinales como estreñimiento, diarrea, náuseas y molestias epigástricas, que están en relación directa con la cantidad de sales inorgánicas de hierro ingeridas, que por el bajo porcentaje de absorción (1-15%), tienen que administrarse en cantidades muy elevadas (**Jackson**, 1987). Con el objeto de

superar estos problemas, se han implementado tratamientos alternativos como: administración de hierro dextrano por vía intramuscular o intravenosa (**Linkek**, 1992); adición de algún álcali a las sales ferrosas (**Guerra**, 1984); vitamina C para incrementar los porcentajes de absorción (**Hunt**, 1990; **Maax**, 1992) o la fabricación de hierros aminoquelados (**Hurrel**, 2002). En algunos casos los resultados han sido alentadores, sin embargo, cada uno de los tratamientos conlleva sus inconvenientes, por lo que hasta el momento lo más utilizado continúan siendo las sales ferrosas (sulfato, gluconato o fumarato); en algunos casos el hierro dextrán (**Stoltzfus**, 1998) y recientemente en Europa se ha incrementado el uso de hierros aminoquelados (**Hurrel**, 2002).

1.4.2. Implementación de distintos esquemas de suplementación

A pesar de los esfuerzos desplegados por las organizaciones internacionales de salud y por los gobiernos de los distintos países, por controlar el problema de la deficiencia de hierro, ésto no ha sido posible y las prevalencias altas persisten, principalmente en los países en vías de desarrollo y en los grupos más vulnerables (**OMS**, 1996).

Las razones por las que los resultados no son los esperados son múltiples: a pesar de que en la mayoría de los países cuentan con programas de suplementación preventiva a las mujeres embarazadas, estos no son totalmente efectivos, en ocasiones por la escasa demanda, o bien, por lo inadecuado de los servicios sanitarios encargados de ejecutarlos (disponibilidad de las sales de

hierro, capacitación del personal o por su difícil acceso); por lo regular no se cuenta con programas amplios que se ocupen de otros grupos de alto riesgo o si lo hay, la efectividad es todavía menor que en el caso de las embarazadas.

Recientemente se ha desarrollado un debate considerando la suplementación intermitente o preventiva, en comparación con la diaria o tradicional (enfoque terapéutico). Los primeros postulan que el apego a la suplementación diaria ha sido bajo (**Schultink**, 1993), los efectos secundarios a la administración de hierro disminuyen y los costos se reducen, contrario a lo que ha sucedido con el esquema tradicional.

La suplementación intermitente se soporta en el concepto de “bloqueo mucosal” para la absorción del hierro, en el que se piensa que los enterocitos bajan la absorción del hierro en respuesta a una sobreexposición de hierro derivada de los altos consumos diarios del metal, lo que provoca un incremento en la síntesis de ferritina de la mucosa, que capta una mayor cantidad de hierro, almacenándolo en la célula (que después se pierde por descamación), impidiendo que sea transferido a la transferrina en el pool vascular (**O’Neil**, 1987). Se probaron dosis intermitentes cada 3 días en ratas normales y deficientes en hierro, se demostró que el consumo de hierro es más eficiente con administración de suplementos intermitentes o espaciados (**Viteri**, 1995a).

Existe controversia acerca de este esquema de suplementación (**Beard**, 1998; **Cook**, 1995) sobre todo respecto a estudios con tamaños de muestra pequeños, falta de grupo placebo, entre otros defectos metodológicos. Sin embargo, un

exhaustivo análisis de los estudios de dosis semanal, realizado por **Viteri** y **Mendoza** (1999), se muestra que se han realizado 30 estudios (11 están publicados) en 14 países diferentes de todos los continentes y menciona que no hubo grupo control sin aportación de hierro cuando las consideraciones éticas no lo permitían. Dentro de los aspectos más importantes se destaca que cuando se realizó la suplementación bajo supervisión directa, los cambios en la hemoglobina han sido positivos, tanto en la suplementación semanal, como en la diaria y que cuando eran mejores en la diaria las diferencias eran pequeñas y sin significación biológica.

Hay que considerar que cuando la suplementación semanal se administra por poco tiempo, tiene menos efecto terapéutico que la diaria, ya que la primera está más orientada a la prevención; para corrección de la deficiencia debe utilizarse en periodos más prolongados. La suplementación diaria siempre elevó más la ferritina sérica que la suplementación semanal, pero estas diferencias no siempre fueron significativas, cuando se vuelve a determinar la ferritina sérica a los 3 ó 6 meses de haber suspendido la suplementación diaria, se observa una caída de sus concentraciones hasta valores parecidos a los existentes antes de la suplementación, en contraste, la suplementación semanal produce un incremento progresivo uniforme de los niveles séricos de ferritina.

En todos los casos, la tolerancia de la suplementación semanal ha sido mejor o igual que la diaria, nunca peor. La adherencia al régimen también ha sido mejor con la semanal (**Viteri** y **Mendoza**, 1999; **González** 2002).

Viteri presenta un esquema muy ilustrativo (tabla 5) con respecto a la comparación de la dosis única semanal (tratamiento preventivo) y el tratamiento usual de dosis diaria (Viteri, 1995b).

CARACTERÍSTICA	SUPLEMENTACIÓN PREVENTIVA	SUPLEMENTACIÓN TERAPÉUTICA
Filosofía	Preventiva	Terapia
Administración	Comunidad	Centros de salud
Programa	Semanal/flexible	Diario/rigido
Duración de la supl.	Larga	Corta
Costos	Bajos	Altos
Cobertura	Amplia	Restringida
Dosis de hierro	Pequeña	Más grande
Absorción	Alta	Baja
Efectos secundarios	Bajos	Altos
Riesgo sobrecarga	Bajo	Alto

Tabla 5. Características de la Suplementación Preventiva y la Suplementación Orientada al Tratamiento. Viteri 1995b.

Con respecto a la aplicación masiva de la suplementación preventiva, la Organización Panamericana de la Salud, después de dos reuniones (la última en octubre-noviembre de 1995) y en coordinación con varios organismos mundiales

que se dedican al estudio del tema, emitió una “Declaración de Consenso en la Suplementación con Hierro”, en la que el grupo considera que la norma existente de suplementación con dosis diaria de hierro durante el embarazo debe continuar hasta que se hayan completado y publicado las investigaciones que sobre el tema se están llevando a cabo y confirmen si durante el embarazo, dosis intermitentes de hierro proporcionan suficiente cantidad de hierro para cubrir las necesidades, los efectos colaterales son menores y la adherencia mejor.

1.4.3. Enriquecimiento de alimentos

Ésta es una estrategia que ha demostrado su utilidad, tanto a mediano como a largo plazo (**Uauy, 2002**), por ejemplo, la adición de yodo a la sal de cocina, ha sido una medida muy eficaz para el control del bocio endémico en todo lugar donde se le ha aplicado; las fórmulas infantiles fortificadas con hierro es otro ejemplo con resultados exitosos en países desarrollados como en Suecia o los EEUU. En este último país se tienen excelentes resultados en la disminución de la prevalencia de deficiencia de hierro en mujeres en edad fértil, y se asocian al importante consumo de alimentos enriquecidos con hierro: pan blanco, pasteles, galletas, harina de maíz, palomitas de maíz, pastas y cereales para el desayuno; aportan el 20% del consumo total de hierro (**Block, 1985; Yip, 2002b; Ramakrishnan, 2002**).

En general, esta estrategia presenta varias ventajas que hacen más factible su aplicación:

El enriquecimiento de alimentos no requiere que las personas cambien sus hábitos dietéticos, pues se elige uno de los alimentos de consumo más generalizado para su enriquecimiento. El nutriente agregado se incorpora al régimen alimentario en cantidades bajas pero constantes, a fin de evitar el posible riesgo de sobrecarga. Es además una intervención con un costo relativo menor al de otras estrategias, ya que llega a un gran número de individuos, por los medios tradicionales de distribución del vehículo alimentario, sin necesidad de crear algún sistema paralelo de distribución (**OPS**, 1997).

Es importante que antes de considerar una estrategia de enriquecimiento se valoren todos los factores que pudieran influir en el problema que se quiere atacar, a fin de que, por un lado, la fortificación con el nutriente específico esté ampliamente justificada en elevadas prevalencias y por otro, que el estudio de ésta aporte los elementos necesarios para cuantificar todos los aspectos que pudieran estar influyendo en su etiología, sobre todo, donde la ocurrencia de una carencia se da no sólo por el insuficiente consumo o calidad del nutriente en cuestión, sino por la confluencia de múltiples factores, como pudiera ser la presencia de infecciones o infestaciones parasitarias, características inadecuadas de la dieta, o aspectos culturales o educativos inconvenientes (**Layrisse**, 1997).

Con respecto al enriquecimiento de alimentos con hierro se tienen varias experiencias, algunas de ellas, realizadas en los países industrializados antes mencionados; hay otras que podrían catalogarse como ensayos por lo reducido de su alcance poblacional (ver tabla 6), pero con resultados positivos en la disminución de la deficiencia (**Walter**, 1993). Sin embargo, no ha sido posible extenderlas a poblaciones más amplias u observar la notoria reducción en las

prevalencias de la deficiencia, quizá debido a la intervención de varios factores, como la falta de interés político, insuficiente fundamentación técnica o económica para las industrias locales o internacionales, insuficientes redes de distribución, falta de programas de educación en nutrición al consumidor, inadecuada selección del vehículo alimentario o del compuesto enriquecedor, o la presencia de factores que dificultan la absorción del hierro (dietas o parasitosis).

Lugar	Población	Alimento	Compuesto	Resultado
Chile (1993)⁽¹⁾	Infantes (4 meses)	Cereal infantil	Hierro electrolítico	Prevención de deficiencia
Guatemala (1995)⁽²⁾	Toda la población (> 1 año)	Azúcar	FeNaEDTA	Aumento almacenes de Fe.
Venezuela (1996)⁽³⁾	Escolares y Adolescentes	Harinas de maíz precocido y trigo	Fumarato ferroso	Reducción de la prevalencia
UK (1998)⁽⁴⁾	Infantes (9 meses)	Purés de vegetales	Quelato Hierro glicina/sulfato ferroso	Similares
Indonesia (2001)⁽⁵⁾	Niños 4-6 años	Caramelos	Sulfato ferroso	Reducción de la prevalencia

Tabla 6. Experiencias en enriquecimiento de alimentos con sales de hierro. 1) Walter 1993, 2) Viteri 1995c, 3) Layrisse 1996, 4) Fox 1998, 5) Sari 2001.

Se recomienda que el alimento que se pretende enriquecer sea de consumo generalizado, de bajo costo, disponible por medios ordinarios en los grupos de

población a los que esté dirigido el programa, debe soportar la adición del metal sin modificar sus características organolépticas o de vida útil y no interferir con la absorción del hierro. De la misma manera el compuesto para enriquecer, debe ser el más biodisponible, de un costo razonable y que no ocasione grandes modificaciones en el color, olor, sabor o vida útil del alimento. En la tabla 7 se describen las características de los compuestos de hierro más utilizados (**Hurrel, 1997**).

Como puede observarse, se ha tomado como estándar la biodisponibilidad del sulfato ferroso; en general los compuestos más biodisponibles para el hombre son los fuertemente hidrosolubles, tanto como los pobremente solubles en agua, pero solubles en ácido y los compuestos protegidos. Aunque, hay que tomar en consideración otros aspectos; por ejemplo, los del primer grupo, promueven colores y olores inaceptables, de ellos el más utilizado es el sulfato ferroso que es también el más barato, en cambio los compuestos del segundo grupo, causan menos problemas organolépticos y se han propuesto para su uso en cereales infantiles y chocolate en polvo para bebidas; los compuestos insolubles en agua y pobremente solubles en ácidos diluidos, son los que menos problemas organolépticos ocasionan, sobre todo los polvos de hierro elemental, pero su biodisponibilidad es muy baja; sin embargo, son los más utilizados en la fortificación de alimentos (**Hurrel, 1997**).

Compuestos	Contenido de Fe (%)	Biodisponibilidad relativa		Costo relativo aproximado ^a
		promedio		
		Ratas	Hombre	
Fuertemente Hidrosolubles				
Sulfato ferroso 7 H ₂ O	20	100	100	1.0
Sulfato ferroso secado	33	100	100	0.7
Gluconato ferroso	12	97	89	5.1
Lactato ferroso	19	-	106	4.1
Citrato de amonio férrico	18	107	-	2.1
Pobrementemente hidrosolubles y solubles en ácido diluido				
Fumarato ferroso	33	95	100	1.3
Succinato ferroso	35	119	92	4.1
Sacarato férrico	10	92	74	5.2
Insolubles en agua y pobrementemente solubles en ácido diluido				
Ortofosfato férrico	28	6-46	25-32	4.1
Ortofosfato de amonio férrico	19	-	30-60	-
Pirofosfato férrico	25	45-58	21-74	2.3
Hierro elemental en polvo				
Electrolítico	98	44-48	5-100	0.5
Carbonil	98	39-66	5-20	1.0
Reducido	97	24-54	13-148	0.2
Compuestos protegidos				
NaFeEDTA	14	-	28-416	6.0
Hemoglobina	0.34	-	100-700	-

^a Relativo a sulfato ferroso 7H₂O = 1.0, para el mismo nivel de hierro total.

Tabla 7. Fuentes de hierro comúnmente usadas para fortificar alimentos. Hurrel, 1997.

El NaFeEDTA, es un aditivo alimentario que recientemente ha sido revisado por el Grupo Consultivo Internacional sobre Anemia Nutricional (INACG), y fue recomendado como el más conveniente fortificante para ser usado en países en desarrollo. El hierro combinado en NaFeEDTA, ocasiona muy pocos problemas organolépticos, algunos ligeros cambios de color. En cereales o alimentos grasos no cataliza las reacciones de oxidación grasa y sobre todo su principal ventaja es que previene la formación de quelatos con ácido fítico, presente en cereales y leguminosas, por lo que comparado con otras sales ferrosas que son consumidas en presencia de esos inhibidores, su biodisponibilidad aumenta hasta 2 o 3 veces (ILSI, 1996).

Hace algunos años se viene proponiendo a la hemoglobina deshidratada como un compuesto para suplementación con hierro; se piensa que dada la estructura de la misma, se constituye en un protector del hierro contra los inhibidores de la absorción, presentes en el tubo digestivo y propicia el hierro llegue en forma de grupo hemo intacto a la pared de las células de la mucosa donde es absorbido; al parecer es mayor la absorción del hierro ligado a la hemoglobina que del hierro hémico sin la globina (Conrad, 1966); su biodisponibilidad es muy alta y varía muy poco en relación a la composición de la comida; su principal desventaja es el bajo contenido de hierro (0,34%) y su intenso color rojo oscuro, que dificulta la adición a alimentos, otra desventaja técnica son las complicaciones técnicas para colectarla en condiciones higiénicas (Hurrell, 2002).

1.4.4. Uso de hemoderivados

En los últimos años se ha hecho énfasis en la utilización de la sangre de bovino y porcino como una fuente de hierro hémico (**Wismer, 1970; Wismer, 1988; Madrid, 1999**), no sólo porque se desperdicia un recurso de alto valor nutricional (**Moreiras, 1996**), sino también por los graves problemas de contaminación ambiental que genera (**Parés, 2000**). En la tabla 8, es posible observar la cantidad y variedad de nutrientes que tiene la sangre fresca.

NUTRIENTE	CANTIDAD
Agua (g)	81
Energía (kcal)	81
Proteínas (g)	18
Lípidos (g)	1
Hidratos de carbono (g)	Tr
Fibra (g)	0
Ca (mg)	8
Fe (mg)	52
Mg (mg)	10
Riboflavina (mg)	0,15
Ácido ascórbico (mg)	2

Tabla 8. Contenido de nutrientes de la sangre fresca (por 100 g). Moreiras 1996.

Las evidencias muestran que es posible obtener un producto base (polvo hémico), para consumo directo o para enriquecimiento de alimentos, cuya pureza dependerá del componente sanguíneo del que se obtenga; a partir de sangre completa, corpúsculos sanguíneos, o bien de hemoglobina para obtener el hierro en su forma más pura, pero que no disminuya su biodisponibilidad.

Erikson (1983), registró la patente para un aminoácido enriquecido con hierro hémico y el proceso para obtenerlo; que consiste en la desnaturalización de la proteína con sustancias alcalinas, para luego someterla a acción enzimática para separar posteriormente el grupo hemo. Lindroos (1984), patentó un concentrado hémico y el proceso para obtenerlo. Se trata de un concentrado que tiene un 15 a 55% de hierro hémico en su forma absorbible, y el proceso se basa en usar sustancias deshidratantes como alcoholes a pHs alcalinos.

APC-Europa (*American Protein Corporation-Europe*) y Proliant incorporation (Filial de LG Inc.), han desarrollado un producto con alto contenido en hierro hémico (*Heme-iron Concentrate*) a partir de sangre de cerdo, que es hidrolizada por acción enzimática (anexo 1, P. 221), a partir de lo cual se obtiene un producto cuya caracterización puede verse en la tabla 9 (**Polo**, 2000).

La suplementación con hierro hémico se propone como una alternativa viable, ya que su absorción casi no se ve afectada por otros factores dietéticos al realizarse por endocitosis a través de las células de la mucosa intestinal en forma de anillo de porfirina intacto (**Conrad**, 1966; **Monsen**, 1988; **Uzel**, 1998).

Características	Cantidad %
Proteína total	≥78,0
Humedad	≤8,0
Cenizas	≤5,0
Hierro	1,38
Metales pesados	<20 ppm
Arsénico	<2 ppm

Tabla 9. Características del polvo hémico-APC. **Proliant**, 2000.

Hay resultados satisfactorios en la adición de derivados hémicos a algunos alimentos (tabla 10). En 1993, **Walter**, adicionó un 6% de concentrado de hemoglobina bovina en galletas, tratando de administrar 1 mg de hierro biodisponible por día a 1000 niños chilenos, sus conclusiones fueron positivas en la elevación de ferritina sérica. **Castro** (1995) y (**Martín**, 1997), realizaron preparados antianémicos con corpúsculos sanguíneos desecados, adicionándolos a soluciones azucaradas, la evaluación la hicieron en mujeres embarazadas cubanas y observaron elevación de la concentración de hemoglobina. **Pallares y Cois**. (1996), en Granada, adicionaron sangre bovina a un cereal con leche y realizaron la evaluación de digestibilidad y biodisponibilidad de hierro en ratas, observando resultados positivos. **Aznar y González** (1998), desarrollaron un suplemento dietético, proteico-mineral (TROFIN), usando como base sangre entera desecada con proteínas hidrolizadas y realizaron la evaluación clínica en

atletas cubanos; encontraron un aumento en los valores de la hemoglobina, hematocrito, hierro y proteínas séricas.

AUTORES , AÑO Y LUGAR	ALIMENTOS	COMPONENTE DE LA SANGRE	EVALUACIÓN	MAGNITUD DE LA PRODUCCIÓN	USOS
Walter T et al./1993. Chile.	Galletas	6% de concentrado de hemoglobina bovina.	1000 niños. (Ferritina sérica). (1 mg biodisponible/día).	Planta piloto/evaluación	Experimento
Castro D. et al./1995. Cuba.	Preparados antianémicos (3)	Corpúsculos sanguíneos Edulcorantes: Sacarosa, miel de abeja y miel de caña. Sorbato de potasio	Laboratorio: Bromatológica, Minerales. Clínica en mujeres embarazadas (hemoglobina).	Planta piloto/evaluación	Experimento
Pallares I, et al./1996. Granada, España.	Cereal con leche.	Sangre bovina.	Ratas. Digestibilidad, biodisponibilidad de hierro, calcio y magnesio.	Laboratorio	Experimento
Martín M. et al./1997. Cuba.	Líquido, suplemento antianémico	Sangre entera. Azucar, sorbato de potasio, ácido cítrico, citrato de sodio y sabor cola.	En laboratorio de mezcla, microbiológico y de vida de anaquel. (7.5% de proteína 20 mg de hierro /100g).	Laboratorio.	Sin determinar
González y Aznar/1998 Cuba/BIOCEN.	Líquido	Sangre entera con proteínas hidrolizadas. Ingredientes	Preclínica y clínica	Industrial	Deportistas

Tabla10. Experiencias en el uso de hemoderivados en el enriquecimiento de alimentos.

En la alimentación de los cerdos se han evaluado varias propuestas de alimentos no convencionales (**Gómez**, 1983, **Cole**, 1993, **Figuroa**, 1997); por ejemplo, el uso de plantas forrajeras como la de soja o plantas acuáticas; o el uso de subproductos como la tripa de pollo o las harinas de plumas (**Cuellar**, 2000) o de sangre y sus derivados (**Flores**, 1975, **Kats**, 1994, **Angulo**, 1997, **Capdevilla**, 1995); sin embargo, no todas ellas han prosperado, algunas aún siguen en investigación y otras como el uso de proteínas plasmáticas son ya, una realidad.

Una de las principales carencias nutricionales en el cerdo es la de hierro durante los primeros días de vida (**Brady**, 1978, **Webster**, 1978, **Intoccia**, 1977). Para contrarestarla se han propuesto varias alternativas **Pond y cols.** (1980), propusieron la administración parenteral de hierro dextrán a las cerdas durante la gestación y la lactancia para observar resultados en la camada y la producción de leche, respectivamente. Concluyeron que disminuía la anemia en la madre pero no en los recién nacidos y la mejora en el contenido de hierro en la leche no fue significativa. Por vía oral se ha ensayado la suplementación con varias sales ferrosas; de acuerdo con los resultados, la más aceptada en la actualidad continúa siendo el sulfato ferroso; sin embargo, se han observado buenos resultados con el uso de aminoquelados, por ejemplo **Maugenet** (1997), informa los resultados que obtuvo con el uso de metalosato de hierro. Este autor suplementó lechones con 150-200 mg de hierro aminoquelado por kg de pienso y observó ligera ganancia de peso e incremento en la concentración de hemoglobina de los lechones. **Perestrelo y Perestrelo** (1998), utilizaron diaminoácido-quelato de hierro, lo administraron a 135 cerdas gestantes, a una concentración de 500 mg por kg de

pienso y observaron una reducción de la mortalidad y mejora del crecimiento de la camada.

Existen algunas evidencias del uso de desecados sanguíneos como fuente de proteína en la alimentación (pienso) de los lechones (**Kats**, 1994). Se han ensayado en lechones recién nacidos y de más de 7 días y los resultados que se informan son satisfactorios, en respuesta productiva (**Angulo**, 1997) y parámetros sanguíneos relacionados con el hierro (**Polo**, 1997).

Sin embargo, la suplementación de elección, para controlar la deficiencia de hierro en el lechón, continúa siendo el hierro dextrán por vía intramuscular aplicado durante las primeras 24 horas de vida (**Wahlstron**, 1960, **Underwood**, 1999).

1.5. Desarrollo de alimentos

1.5.1. Alimentos funcionales

Los nutrición humana varía en función de una serie de condicionantes sociales, económicos, biológicos y ecológicos. El ser humano, a lo largo de su desarrollo, ha tenido la necesidad de buscar y obtener recursos para alimentarse; y gracias a su enorme capacidad para adaptarse a las nuevas condiciones de vida y del medio, ha producido cambios en su dieta, mismos que se corresponden con las etapas históricas que vive, dando con ello el carácter dialéctico a la alimentación.

Al estudiar la historia de la nutrición; es factible observar que durante la primera mitad del siglo pasado, fueron esencialmente las vitaminas las que recibieron mayor atención por parte de la comunidad científica en el campo de la nutrición, fueron descubiertas las 13 vitaminas esenciales y la principal preocupación era consumir cantidades suficientes de alimentos sin adulteración ni contaminación para reducir enfermedades carenciales (**Hasler, 1996; Hasler, 2000**).

Entre los años 50 y los 80, la principal preocupación en el terreno de la nutrición la constituyó la relación existente entre los hábitos dietéticos y la presencia de ciertas enfermedades, especialmente las crónico-degenerativas (obesidad, cáncer y enfermedades cardiovasculares). La labor científica, en este campo se centró entonces en la relación de los alimentos con efectos negativos en la salud y en considerar a estos como desencadenantes de enfermedades.

En los últimos años, una de las preocupaciones fundamentales en la investigación en ciencias de los alimentos y nutrición, se centra en establecer las relaciones entre componentes de la dieta (nutrientes o no) y enfermedades específicas, tanto las carenciales como las crónico-degenerativas, considerando que determinados alimentos o parte de ellos pueden proporcionar un beneficio para la salud además de ser nutricionalmente convenientes. Con este enfoque se pretende el desarrollo de productos alimenticios, que cumpliendo con algunos requisitos establecidos en normativas nacionales e internacionales puedan hacer uso de la reivindicación de “saludable” sin ser considerados como medicamentos (**Cámara**, 1999). A la vez, en el desarrollo de alimentos, es posible identificar tres etapas: una primera que implicó la potenciación de la producción de alimentos naturales (zumos de frutas, yogures, pan integral etc.); la segunda en la que el desarrollo se dio en torno a alimentos “bajos o libres de”, propiciando la aparición de alimentos ligeros o bajos en calorías, azúcares, sodio etc. Y finalmente la etapa actual, donde se busca no sólo satisfacer el apetito, sino promover un estado de bienestar, mejorar la salud y reducir el riesgo de enfermedades a través de la promoción del consumo de algunos alimentos específicos o la adición o enriquecimiento con productos tales como: fibra alimentaria, oligosacáridos, alcoholes, aminoácidos, ácidos grasos poliinsaturados, ácido fólico, antioxidantes naturales, elementos minerales y bacterias; con lo que se originan los llamados alimentos funcionales (**Robertfroid**, 2000).

No existe un acuerdo general sobre la definición de alimentos funcionales. En Europa se acepta la definición propuesta por **Robertfroid** (1996) "un alimento es funcional si contiene un componente alimenticio (sea un nutriente o no) con efecto

selectivo sobre una o varias funciones del organismo, cuyos efectos positivos justifican que pueda reivindicarse que es funcional (fisiológico) o incluso saludable. Una reivindicación funcional se refiere a las consecuencias positivas derivadas de las interacciones entre un componente de un alimento y las funciones genómicas, bioquímicas, celulares o fisiológicas específicas, sin referencia directa a ningún efecto sobre la salud o la prevención de enfermedades. Las reivindicaciones sanitarias se refieren a la prevención de una patología o de una enfermedad mediante el consumo de un componente o un ingrediente alimentario específico. Una reivindicación sanitaria verdadera requiere, en la mayoría de los casos, estudios posteriores que incluyan grandes poblaciones y ensayos a largo plazo" (**Robertfroid**, 1996).

En los Estados Unidos, se han definido los alimentos funcionales como alimentos que "engloban productos potencialmente saludables" en los que se incluye "cualquier alimento o ingrediente alimenticio modificado que pueda proporcionar un beneficio para la salud además de los nutrientes tradicionales que contiene" (**Thomas**, 1994).

En general, se han establecido algunas características que serían deseables para considerar un alimento como funcional:

- a) Los alimentos funcionales son alimentos. No son suplementos en la forma medicamentosa.

- b) Los alimentos funcionales deben ser seguros. Estos productos pueden ser alimentos o ingredientes tradicionales en los que la experiencia haya demostrado que son inocuos.
- c) Los alimentos funcionales también pueden ser alimentos nuevos o contener ingredientes nuevos. También pueden considerarse como alimentos nuevos cuando haya cambiado significativamente el contenido de uno de sus componentes o ingredientes habituales, o si su nivel de consumo en una población varía, con riesgo de ocasionar desequilibrios dietéticos. En este caso, debe evaluarse su seguridad toxicológica y nutritiva según las reglas establecidas para esa nueva clase de alimentos.
- d) No se aceptan reivindicaciones médicas.
- e) Ninguna reivindicación autorizada puede ser falsa o engañosa.
- f) Las reivindicaciones deben referirse a acciones o efectos de un nutriente o de un componente alimentario reconocidos y aceptados de forma general, con suficiente evidencia científica (**Pascal**, 1998).

1.5.2. Abordaje del desarrollo de productos alimenticios

En el marco anterior, las necesidades de desarrollo tecnológico en alimentos, seguramente se reencauzarán, sobre todo si se retoma el consenso obtenido por

la FUFOSE (*Functional Food Science in Europe*), que identifica tres áreas principales como desafíos tecnológicos en las ciencias de los alimentos (FUFOSE, 1999):

- a) La creación de nuevos componentes alimentarios en materias primas nuevas o tradicionales o bien por síntesis.
- b) La optimización de componentes alimentarios funcionales en materias primas y en alimentos (ejemplo: Máxima preservación o retención de componentes, modificación de su función o el incremento de su biodisponibilidad).
- c) El efectivo control de la cantidad y eficacia de los componentes alimentarios funcionales en materias primas y en alimentos (FUFOSE, 1999).

En la actualidad, el desarrollo de alimentos se explica desde dos distintas perspectivas, que obedecen a necesidades específicas, una se realiza desde el punto de vista comercial (**Saguy**, 1991; **Buron**, 1990; **NRC**, 1988), se incluyen disertaciones acerca del concepto del producto desde el punto de vista comercial; las necesidades de nuevos productos alimenticios con base en la demanda; descripción del diseño de proceso y finalmente técnicas y herramientas de comercialización y evaluación del rendimiento económico del producto. Otra perspectiva centra su enfoque en el proceso de fabricación del producto (**Baker**,

1988; **Toledo**, 1995), detallando las etapas y técnicas que componen el proceso de producción del alimento (**Duquesne**, 2000).

El desarrollo de un alimento, visto desde este último enfoque puede incluir varias fases, que para fines prácticos se resumen en las siguientes cuatro (**Toledo**, 1995):

- Concepto
- Formulación y materias primas
- Línea de proceso
- Comercialización.

1.5.2.1. Concepto

En esta fase se plantea la idea del producto que se quiere desarrollar. Su origen se encuentra en la creatividad personal, en estudios de mercado o en una necesidad manifiesta de la existencia de ese alimento con características muy específicas. Consiste en describir lo más completamente posible el producto, es decir, sus perfiles nutritivo, bioquímico y funcional; hacer su caracterización según la legislación vigente. Si se trata de un alimento nuevo o de uno modificado, determinar la vida útil que se quiere obtener, y con ello, la técnica de envasado, las condiciones de almacenamiento y transporte, las expectativas de consumo, las restricciones si las hubiera y el coste aproximado (**Buron**, 1990).

1.5.2.2 Formulación y materias primas

Después de definir el producto, el paso siguiente consiste en identificar los componentes trascendentales en la formulación y luego seleccionar la materias

primas en base a los siguientes criterios: calidad, variabilidad, coste, procesabilidad, vida útil, seguridad y disponibilidad (**Buron**, 1990; **Toledo**, 1995).

Uno de los pasos fundamentales en el desarrollo del producto lo constituye la formulación, que es un proceso de diseño donde se analizan las distintas combinaciones de materias primas y aditivos con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas del producto ideado. Existen varios métodos de formulación de alimentos entre los que se destacan: prueba y error, programación lineal, superficie de respuesta, diseño de mezcla, análisis del valor y software construido en base a éstos y a otros métodos (**Buron**, 1990; **Toledo**, 1995).

1.5.2.3. Línea de proceso

El estudio del proceso debe ir en paralelo con el proceso de formulación, pues existen interacciones entre ambos que afectan las propiedades del producto. Es necesario determinar en primer lugar las etapas operacionales de la producción del alimento; a partir de esto explicar las transformaciones de las materias primas mediante los procesos particulares, que a su vez deberán ser exactamente identificados (aplicación de temperaturas, revoluciones de mezcladoras, tiempos, etc).

Este fase se presenta regularmente en forma de un diagrama de flujo y para cada etapa se hace una descripción de riesgos, medidas preventivas, límites críticos, vigilancia y supervisión, medidas correctoras y registros (**Buron**, 1990; **Toledo**, 1995).

1.5.2.4. Comercialización

Se refiere al completo proceso por el cual las oportunidades de un producto son identificadas, diseñadas, manufacturadas y promovidas para satisfacer apropiadamente las necesidades de los consumidores. En esta fase se han identificado 4 aspectos que deben tomarse en consideración:

Producto

Que las características de calidad del producto sean las planeadas y las reclamadas por el consumidor en cuanto a rendimientos; pesos y contenidos netos, inocuidad; valor nutricional; composición química y bioquímica; estabilidad de almacenamiento; facilidad de manipulación, preparación y consumo; aspecto; apariencia; textura; caracteres olfato gustativos y atributos simbólicos: distinción, exclusividad y sobriedad (**Toledo**, 1995).

Distribución

Se refiere al tiempo y el espacio en el que un producto debe permanecer para el consumidor; su distribución en los puntos de consumo y la ubicación para la vista (**Toledo**, 1995).

Precio

El precio va unido a otros conceptos, que ayudan a fijarlo: el valor y el costo; el primero, visto como el impacto que el producto puede tener en la satisfacción de necesidades del consumidor, que variarán tanto como lo hagan las concepciones sobre alimentación de la población. Y el costo, que sólo es una parte del valor del producto y es la suma de gastos para su producción, mismos que desde el diseño

debieron tomarse en consideración a efecto de reducirlos sin merma de la calidad del producto (**Toledo**, 1995).

Promoción

Este aspecto va más allá del simple significado del término y se extiende tanto a la de informar de las propiedades y usos del producto, como a alterar la imagen del producto en el consumidor para mejorar su actitud, aceptación y compra (**Toledo**, 1995).

Por lo anteriormente planteado, es posible puntualizar que la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica son de las carencias de nutrición más prevalentes; que se han implementado múltiples acciones para contrarrestarla, pero que a pesar de ello, el problema persiste debido a causas como la poca biodisponibilidad de los productos empleados para su control y prevención; que el hierro hémico tiene una biodisponibilidad alta, probada ya en algunos estudios previos, tanto en humanos como en cerdos; motivo por el cual se propone evaluar la biodisponibilidad relativa del hierro hémico, mediante el desarrollo de un relleno para galletas sándwich enriquecido con el metal, que será administrado a cerdos en crecimiento (**Toledo**, 1995).