

Universidad de Ciencias Médicas “Ernesto Guevara de la Serna”. Pinar del Río. Pinar del Río

LA ANEMIA FERROPÉNICA. DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Estela Gigato Mesa¹.

RESUMEN

La anemia ferropénica es la carencia nutrimental más extendida en Cuba. Los recién nacidos, las mujeres lactantes, las embarazadas, las mujeres en edad reproductiva, los escolares con edades entre 1 – 5 años, y los ancianos se encuentran entre los subgrupos demográficos más vulnerables a los estados deficitarios de hierro. La anemia ferropénica resulta de la incapacidad del organismo de mantener la constancia del *pool* corporal de hierro ante pérdidas incrementadas y/o ingresos dietéticos insuficientes. La anemia ferropénica también puede ser causada por la deficiente utilización periférica del hierro absorbido. La consejería nutricional acerca de cómo incorporar mayores cantidades de hierro bioabsorbible pudiera ser una herramienta efectiva de intervención en los cuadros carenciales de hierro. Se han desplegado programas de suplementación mineral orientados a la mujer en edad reproductiva. La industria farmacéutica nacional ofrece varios suplementos del mineral para la corrección de los estados deficitarios. Se conducen en el país programas de protección nutrimental de poblaciones vulnerables mediante la fortificación con hierro de alimentos de amplio consumo popular. El médico de asistencia debe pesquisar activamente la presencia de cuadros carenciales de hierro, y recomendar las acciones correctivas requeridas. Igualmente, el médico de asistencia debe evaluar la efectividad de las intervenciones hechas. Una mejor comprensión del metabolismo, distribución y utilización del hierro dietético mediante programas de educación continuada debe traducirse en un mejor afrontamiento de este problema de salud, y con ello, la reducción de las tasas corrientes de anemia ferropénica. **Gigato Mesa E.** *La anemia ferropénica. Diagnóstico, tratamiento y prevención. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(2):371-389. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Hierro / Anemia ferropénica / Nutrición.*

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Pediatría. Profesor asistente.

INTRODUCCIÓN

La anemia ferropénica tiene una elevada prevalencia en los países en vías de desarrollo, donde afecta con mayor intensidad a los niños (en particular los lactantes), los adolescentes, las mujeres en edad fértil y las embarazadas.¹⁻³ El 34.0% de los niños de América Latina y el Caribe con edades menores de 5 años presentan anemia por déficit de hierro.⁴ La anemia ferropénica también afecta a la tercera parte de aquellos entre 6 y 12 meses y de vida.⁵⁻⁶ A modo de comparación, las correspondientes tasas de prevalencia de esta afección en Europa son del 11.0% y el 10.0%; respectivamente.⁷ La prevalencia de la anemia ferropénica es también elevada entre las mujeres en edad fértil y las embarazadas.⁸⁻⁹

La anemia resultante de los estados deficitarios de hierro constituye la principal carencia micronutricional encontrada en Cuba en los distintos subgrupos vulnerables de la población.¹⁰⁻¹⁵ La anemia ferropénica puede afectar el 30-45% de los niños con 6 – 23 meses de vida extrauterina, el 25-35% de las mujeres en edad reproductiva, y el 24% de las mujeres el tercer trimestre de la gestación.¹⁰⁻¹⁵ Aun cuando los valores de hierro sérico encontrados en las subpoblaciones muestreadas se han hecho corresponder con grados leves de depleción del mineral, ello no debe oscurecer la extensión de este problema de salud en el país.¹⁶⁻¹⁸

En un contexto local, en el año 1977 se reportó que el 20.0% de los niños con edades entre 6-12 meses en la ciudad de Pinar del Río presentaba cifras de hemoglobina menores de 100 g.L⁻¹, pero otro 63.0% mostró valores inferiores a 110 g.L⁻¹.¹⁹ Todos los niños con hemoglobina < 100 g.L⁻¹ tenían cifras disminuidas de hierro sérico.¹⁹

Las manifestaciones clínicas de los estados carenciales de hierro se derivan

tanto de las cifras séricas disminuidas de hierro, como del malfuncionamiento de las enzimas dependientes del mineral. Se han descrito disminución del rendimiento físico e intelectual del sujeto, disrupción de la inmunidad celular y la capacidad bactericida de los neutrófilos, susceptibilidad incrementada a la infección, reducción de la termogénesis, y alteraciones funcionales e histológicas del tracto digestivo.²⁰⁻²²

Los estados carenciales de hierro pueden representar también una menor transferencia del hierro materno hacia los tejidos fetales y disminución de la velocidad de crecimiento y desarrollo fetales, y con ello, un mayor riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer, y morbi-mortalidad perinatal elevada.²³⁻²⁴

Numerosos estudios han demostrado que, cuando se presenta en la temprana infancia, la anemia ferropénica produce retraso del desarrollo psicomotor, y que las secuelas pueden persistir hasta que el niño cumple 5 – 10 años.²⁵⁻²⁶ Tales secuelas pudieran ser irreversibles a pesar de un tratamiento pretendidamente oportuno y adecuado.²⁶⁻²⁷

Todos los hechos antes apuntados enfatizan la necesidad de diseñar, implementar y gestionar programas de investigación, desarrollo e innovación tecnológica orientados a corregir los estados carenciales de nutrientes (y los trastornos derivados de ellos), y entre ellos, los relacionados con el hierro. Lo dicho es particularmente relevante para una provincia como Pinar del Río, que ha sido afectada climatológicamente por el azote de sucesivos huracanes y el avance de la erosión, la salinización, la desertificación y la compactación de los suelos. Estos eventos pueden limitar la producción de alimentos, y por extensión el acceso a los mismos; y afectar la incorporación de cantidades suficientes de hierro en la dieta regular del sujeto.

Requerimientos de hierro a lo largo del ciclo vital del ser humano

La constancia del *pool* corporal de hierro (y por extensión, de las funciones biológicas en las que el mismo participa) implica el ingreso de cantidades especificadas del mineral. Las cantidades ingeridas deben permitir no solo el natural recambio del hierro contenido en los tejidos, sino también la saturación de los depósitos.²⁸⁻³¹

Tabla 1. Requerimientos diarios de hierro a lo largo de las distintas etapas del ciclo vital del ser humano.

Ciclo vital	Requerimientos diarios, miligramos
Recién nacidos	10
Lactantes	10
Preescolares	10
Escolares	10 – 11
Adolescentes	16 – 18
Adultos	12
Mujeres en edad fértil	18
Mujeres embarazadas	30
Mujeres que lactan	14
Ancianos	10 – 12

Fuentes: Referencias [31] – [32].

El hierro requerido para el sostén de la hemopoyesis y otras funciones biológicas puede satisfacerse mediante una dieta equilibrada y variada. Sin embargo, el contenido de hierro de los alimentos varía según el origen de los mismos. El contenido de hierro en los alimentos de origen animal es mayor que en los vegetales. Las carnes y las vísceras son las mejores fuentes de hierro dietético, en virtud del contenido de hemoglobina y mioglobina de estos alimentos. En ellos, el hierro está incorporado dentro de la hemoglobina, o forma parte del grupo prostético *hemo* de la mioglobina.

Como promedio, solo la décima parte del hierro presente en los alimentos es biodisponible.²⁸⁻³¹ Esta circunstancia se debe tener en cuenta a la hora de definir los requerimientos diarios del mineral. Las recomendaciones para el adecuado ingreso diario de hierro garantizan (al menos) el aporte diario de 1 miligramo del mineral.²⁸⁻³¹

La tasa de absorción del hierro es también dependiente de la fuente de origen del alimento.²⁸⁻³¹ Las carnes y las vísceras se distinguen por el mayor aporte de hierro biodisponible. En el caso de la carne vacuna, la tasa de absorción del hierro es del 25%. A modo de comparación, la absorción del hierro contenido en el hígado animal y el pescado es del 15% y el 10%; respectivamente.²⁸⁻³²

El contenido de hierro en la leche vacuna es bajo, y se estima entre 0.5 – 1.0 mg.L⁻¹. El contenido de hierro de la leche materna es también pobre, pero se absorbe en mayor cuantía (50%) si se le compara con la leche de vaca (10%). En el caso de las leches adaptadas (o artificiales), la presencia del mineral ha sido enriquecida hasta una concentración de 9-10 mg.L⁻¹.²⁸⁻³²

Los requerimientos diarios de hierro pueden variar de acuerdo con el ciclo vital del ser humano. Las necesidades diarias del mineral son de 12 – 18 miligramos, diferencias aparte según el sexo. Para cualquier edad, las mujeres requerirán cantidades superiores del mineral. Si se tratara de una embarazada, se recomendarían ingresos diarios de 30 miligramos.³¹⁻³²

Durante las primeras edades del ser humano, los requerimientos suelen ser de 10 miligramos. Por el contrario, la adolescencia suele ser una etapa de la vida del ser humano en la que los requerimientos diarios de hierro se incrementan significativamente, a fin de cubrir las necesidades del rápido crecimiento, desarrollo y maduración que experimenta todo el cuerpo del sujeto.

Tabla 2. Contenido de hierro de alimentos seleccionados y listos para el consumo. Los valores se corresponden con 100 gramos de la parte comestible del alimento.

Alimento	Contenido, mg/100 g del alimento
<i>Leche y otros lácteos</i>	
• Leche de vaca	0.02
<i>Cereales y derivados</i>	
• Harina de trigo	0.6
• Pan de corteza dura	2.5
<i>Carnes y derivados</i>	
• Carne de res, magra	3.5
• Carne de cerdo, magra	1.4
• Pollo	1.2
• Pato	2.7
• Hígado de res	7.5
• Hígado de cerdo	29.1
• Hígado de pollo	8.5
• Riñón de res	13.0
• Riñón de cerdo	6.6
• Hamburguesa de carne	2.2
• Chorizo	6.5
• Jamón de pierna	2.4
• Mortadella	2.0
• Perro caliente	3.5
• Molleja de pollo	3.0
• Huevo de gallina	2.0
• Huevo de gallina, yema	5.5
• Carne de res, picadillo extendido con soja	3.6
• Hamburguesa de carne, extendida con soja	3.6
• Merluza	1.0
• Sardinias, enlatadas	3.2
<i>Frijoles y otras leguminosas</i>	
• Frijol, cualquier variedad	2.4
• Frijol negro	2.2
• Lentejas	2.0
• Frijol de soja	3.5
• Garbanzos	1.8
<i>Vegetales</i>	
• Espinacas, crudas	0.4
• Espinacas, hervidas	2.6
• Perejil	6.2
• Lechuga	2.0
• Acelga, cruda	4.7
<i>Nueces y semillas</i>	
• Ajonjolí	10.0
• Maní	2.2

Fuente: Referencia [32].

Los requerimientos de hierro son mayores en las adolescentes debido al inicio del ciclo reproductivo y la aparición de las descargas menstruales.³⁰⁻³² Alcanzada la adultez, los ingresos diarios del mineral apenas deben compensar otra cosa que no sean las pérdidas “naturales” de hierro a través de la piel, las heces y la orina.

La edad reproductiva, el embarazo y la lactancia constituyen eventos que implican requerimientos incrementados de hierro.²⁸⁻³² La mujer en edad fértil requiere cantidades superiores de hierro (en comparación con un hombre de la misma edad) a fin de garantizar una homeostasis del mineral en caso de embarazo.³¹⁻³²

Durante el embarazo los requerimientos diarios del mineral suelen ser mayores en un 60-70%.²⁸⁻³² El feto recibe cantidades ingentes de hierro de su madre a través de la placenta mediante mecanismos de transporte activo para satisfacer las necesidades derivadas de la acreción tisular. De esta manera, el feto puede verse como un auténtico parásito que le “roba” hierro a la madre, incluso en situaciones de precariedad nutricional. Los depósitos fetales de hierro pueden estar fuertemente depletados al nacer si la ferropenia materna es grave y/o cronificada en el tiempo debido a desnutrición, embarazos repetidos y próximos, y prematuridad.³³ La ligadura precoz del cordón umbilical también puede contribuir también a la anemia del recién nacido.³³

El recién nacido tiene unos 160 miligramos de hierro por cada kilogramo de masa corporal. En el caso de un recién nacido de 3 kilogramos de peso, el contenido total del mineral sería de unos 500 miligramos. Por comparación, el contenido corporal de un adulto es de 5 gramos.³⁴⁻³⁵

Tras la hemólisis inicial (en la que desaparece la hemoglobina fetal), el hierro liberado se deposita en las células del SRE, y de ahí se transfiere al plasma, de donde es

tomado por las células, tejidos y órganos en crecimiento, desarrollo y acreción. El hierro recuperado durante la hemólisis inicial cubre los requerimientos del recién nacido durante los 4-5 primeros meses de vida extrauterina.³⁴⁻³⁵

Cada kilogramo de ganancia de peso corporal representa una deposición de 34-45 miligramos adicionales de hierro en el organismo. En el primer año de vida extrauterina se necesitarían diariamente 0.6 miligramos. Estas cantidades se ajustan a 0.8-1.0 miligramos diarios para compensar las pérdidas que ocurren naturalmente*. Como la absorción del hierro contenido en los alimentos rara vez supera el 10%, se recomienda entonces un ingreso diario de hierro en el lactante de 10 miligramos.

Entre los 2 años de edad y la pubertad las necesidades diarias del mineral suelen ser de 0.3 miligramos. A diferencia del adulto, el niño se caracteriza por el balance positivo de hierro, y depende estrictamente del aporte exógeno del mineral para sostener los ritmos de crecimiento y desarrollo y evitar la anemia.

Al llegar a la adolescencia los requerimientos diarios del mineral se incrementan nuevamente para llegar a ser de 0.5 miligramos. La menstruación en la mujer supone un aumento adicional de las necesidades diarias de hierro.

Metabolismo del hierro

El contenido corporal total de hierro del ser humano es de 3.5 – 5.0 gramos, diferencias aparte según el sexo.³⁶ La constancia del contenido corporal total resulta de un delicado y dinámico equilibrio. La sideremia refleja el estado de ese equilibrio. Las entradas del mineral al *pool* resultan de la hemólisis, la liberación desde

* En los niños las pérdidas diarias de hierro a través de las heces, la orina y la piel se estiman en 0.3 – 0.5 miligramos.

los sitios de deposición tisular y la absorción de las cantidades incorporadas con los alimentos. Los egresos suman la incorporación del mineral a los eritroblastos, el paso del hierro unido a la transferrina hacia los sitios tisulares de deposición, y las pérdidas en las heces, la orina y por la piel.

El contenido corporal de hierro se distribuye en varios compartimientos. El hierro sérico unido a la transferrina significa entre el 0.15-0.20% del contenido corporal total. El hierro hemoglobínico, incorporado dentro de los hematíes y los eritroblastos maduros, constituye el 65-70% del contenido corporal total. Por otro lado, el hierro unido a la mioglobina representa entre el 4-5% del hierro total.

Los depósitos tisulares del mineral constituyen el 25-30% del total. En las células del sistema reticuloendotelial (SRE) de la médula ósea, el hígado, y el bazo; así como en los precursores de la serie roja de la médula ósea, el hierro se encuentra en forma de ferritina y hemosiderina.

El hierro que está incorporado dentro de los sistemas enzimáticos intracelulares es solo el 0.3-1.0% del *pool* corporal. En la célula el hierro forma parte de los citocromos de la cadena respiratoria mitocondrial y los sistemas *redox* extramitocondriales del retículo endoplasmático, entre otros sistemas enzimáticos.

Si las necesidades de hierro aumentan, y no pueden ser cubiertas mediante los ingresos dietéticos, las células del SRE liberan hacia el plasma el hierro depositado en ellas. De esta manera, la sideremia se mantiene constante. Así se explicaría por qué la primera consecuencia del déficit de hierro es la reducción de las cantidades del mineral existentes en estos depósitos.³⁶⁻³⁸

El hierro contenido en los alimentos se encuentra mayormente en forma férrica (Fe^{+3}). En el estómago, y gracias a la presencia del HCl, el hierro ingerido se reduce de la forma férrica a la ferrosa

($\text{Fe}^{+3} \rightarrow \text{Fe}^{+2}$). La forma ferrosa es la forma bioabsorbible del hierro dietético[†]. Una pequeña cantidad del hierro dietético está integrado como Fe^{+2} dentro del grupo *hemo* presente en la hemoglobina y la mioglobina.³⁶

La absorción del hierro digerido se realiza fundamentalmente en la mucosa duodenal, y queda "atrapado" dentro de proteínas especializadas presentes en la misma como la ferritina.³⁷ A continuación, la ferritina, tras una escisión enzimática, se desdobra en apoferritina y Fe^{+2} , y el mineral pasa entonces a la sangre a través del polo vascular del enterocito. La apoferritina liberada de esta manera regresa al polo luminal del enterocito para ligar un nuevo átomo de hierro en forma ferrosa, y así reiniciar el ciclo.³⁶⁻³⁷ Se debe aclarar que, si la demanda corporal del mineral es elevada, el paso del hierro absorbido hacia el torrente sanguíneo es rápido, y no implica necesariamente la unión con la ferritina.³⁶⁻³⁷ Igualmente, se han descrito mecanismos de transporte del hierro hemínico diferentes del no hemínico.³⁶⁻³⁷

La concentración plasmática de ferritina suele ser un fiel reflejo del estado de las reservas tisulares de hierro. Los valores esperados de ferritina en la sangre suelen ser de 150-300 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$.³⁶⁻³⁸ Valores disminuidos de ferritina plasmática apuntarían hacia la depleción de los depósitos tisulares del mineral.³⁶⁻³⁸

La absorción duodenal del hierro puede elevarse cuando las cantidades

[†] La integración del hierro dentro del grupo *hem* de hemoproteínas brinda la base para una clasificación del hierro dietético. El hierro "hemínico" sería aquel que se asociaría con el complejo *hem* de la hemoglobina o el grupo prostético *hem* de la mioglobina. Un gramo de la hemoproteína contiene cerca de 3.5 mg de hierro. En contraposición, el hierro dietético restante sería reconocido como hierro "no hemínico". Luego, el hierro hemínico se presenta en forma ferrosa como Fe^{+2} . Por su parte, el hierro no hemínico se encuentra en forma férrica como Fe^{+3} .

ingeridas de hierro dietético son elevadas. La presencia de cantidades aumentadas de Fe^{+2} en la dieta regular también causa una mayor absorción del hierro vehiculado con los alimentos.³⁹ La co-ingestión del hierro dietético con sustancias reductoras que puedan promover la conversión de Fe^{+3} en Fe^{+2} , tales como el ácido ascórbico, los mucopolisacáridos, la lisina, y la histidina; también pueden incrementar la absorción duodenal del mineral al facilitar la aparición de mayores cantidades de hierro ferroso.³⁹

La reducción de las cantidades almacenadas de hierro (evento conocido como estado ferropénico) dispara la absorción duodenal del mineral. Igualmente, cualquier circunstancia que determine un aumento de la actividad eritropoyética (como cuadros hemolíticos, hemorragias, y la exposición a grandes alturas sobre el nivel del mar) es seguida de una tasa aumentada de absorción duodenal del mineral.³⁶

La absorción duodenal del hierro dietético se reduce por la presencia de sustancias en la dieta que pueden formar sales insolubles con el hierro. Entre ellas se pueden citar los ácidos biliares, los fosfatos, los oxalatos, los carbonatos, y los fitatos.⁴⁰⁻⁴¹ La administración de agentes quelantes también puede reducir, e incluso bloquear, la absorción duodenal del hierro dietético. Metales como el cadmio, el cinc, y el cobre, que comparten con el hierro los mismos mecanismos de absorción intestinal, también pueden bloquear la absorción del mismo.⁴⁰⁻⁴¹

Las personas afectadas por estados carenciales de hierro suelen experimentar deseos incontrolados de ingerir otras sustancias diferentes de los alimentos, como podrían ser la tierra que cubre el suelo, y el yeso empleado para estucar las paredes. Este síntoma suele denominarse como "pica". La pica puede identificar a los niños con carencias nutricionales importantes que aún no han sido reconocidas por el médico actuante.⁴²⁻⁴³ Esta condición puede afectar la

absorción del hierro dietético, lo que contribuiría a agravar el deterioro nutricional del niño.

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre. La mayor parte del hierro que circula en el plasma se encuentra unido a la transferrina, que es una β -globulina plasmática de origen hepático.⁴⁵ La concentración plasmática de hierro (léase también sideremia) esperada es de $7 - 21 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ($40 - 120 \text{ mg.dL}^{-1}$). La concentración de hierro necesaria para saturar completamente la capacidad transportadora de la transferrina es conocida como la capacidad total de saturación de la transferrina, y en condiciones naturales suele ser de $2.5 - 4.0 \text{ g.L}^{-1}$ ($250 - 400 \text{ mg.dL}^{-1}$).⁴⁵

Reciclaje del hierro endógeno

Una vez formado, el hematíe tiene una esperanza de vida de 120 días. Transcurrido este tiempo, los hematíes caducos son eliminados de la circulación por las células del SRE situadas principalmente en la médula ósea, el hígado, y el bazo. En estas células se produce el catabolismo de la hemoglobina contenida dentro del hematíe. El anillo porfirínico se transforma en bilirrubina, mientras que el sistema *redox* involucrado en estas reacciones libera Fe^{+2} . El hierro así originado se acumula, en parte, en el citoplasma de la propia célula unido a la ferritina. Otra parte de este hierro se libera al torrente sanguíneo, donde se une a la transferrina.

Los eritroblastos pueden captar hierro, o bien del plasma, o bien por intercambio directo con las células del SRE. Es posible, mediante microscopía óptica, observar a los eritroblastos dispuestos en forma de roseta alrededor de una célula del SRE de la médula ósea para obtener de ella el hierro que requieren para la maduración final.

Causas y consecuencias de la anemia ferropénica

La anemia (palabra proveniente del griego *anhaima*, donde *an-* partícula privativa, y *-haima*: sangre) define el estado mórbido caracterizado por deficiencias en la cantidad | calidad de los glóbulos rojos de la sangre, y se origina cuando el número de glóbulos rojos es menor de lo esperado, o cuando la concentración de hemoglobina en la sangre de una persona se encuentra por debajo del valor aceptado como “normal”.⁴⁶⁻⁴⁷

El punto de corte para el diagnóstico de la anemia puede variar con el sexo y la edad.⁴⁷ Las cifras esperadas de hemoglobina en un niño de cualquier edad se encuentran entre 110-150 g.L⁻¹. Cuando se trata de adultos, se acepta un comportamiento de la hemoglobina ajustado según el sexo:⁴⁸ *Mujeres*: 120-160 g.L⁻¹ vs. *Hombres*: 130-170 g.L⁻¹.

La hematopoyesis es un proceso bioquímico complejo y altamente ordenado en el que participan varios órganos y tejidos, hormonas, factores de crecimiento y maduración, vitaminas y minerales.⁴⁹⁻⁵⁰ La privación medular de vitamina B₁₂, ácido fólico, y hierro afecta profundamente la eritropoyesis medular, y origina las entonces denominadas anemias carenciales.⁴⁹⁻⁵⁰ La anemia ferropénica puede explicarse entonces como una disfunción hemopoyética medular al no disponerse de las cantidades necesarias de hierro para la síntesis normal de hemoglobina.

La privación de hierro durante la hemopoyesis medular resulta en un hematíe pálido y de tamaño pequeño. Hematológicamente hablando, la anemia ferropénica es una anemia hipocrómica microcítica.⁴⁷⁻⁵⁰ Se debe dejar dicho en este punto que la anemia es un síntoma de una enfermedad, más que una enfermedad en sí misma y, de forma general, aparece en respuesta a la pérdida

excesiva de sangre, la producción insuficiente de glóbulos rojos, o la destrucción excesiva de los mismos.

Tabla 3. Causas de la anemia ferropénica.

Pérdida excesiva de sangre	Hemorragias
Producción insuficiente de glóbulos rojos	Anemia ferropénica (Sin.: Anemia ferripriva) Anemia megaloblástica (Sin.: Anemia perniciosa) Anemia aplásica
Destrucción excesiva de glóbulos rojos	Anemia hemolítica Anemia drepanocítica (Sin.: Sicklemia, Anemia de células falciformes) Talasemias (Sin.: Anemia de Cooley)

La carencia del mineral debido a ingresos dietéticos insuficientes es la primera causa a considerar en el diagnóstico etiológico de la anemia ferropénica. Como la leche materna (y por extensión, la leche de vaca, que actúa como sustituta de la primera durante la alimentación complementaria) tiene un contenido escaso de hierro (< 1.0 mg.L⁻¹), los niños que reciben únicamente y de forma prolongada este alimento acaban padeciendo de anemia ferropénica. La tasa de absorción del hierro presente en la leche materna es superior. Por consiguiente, el tiempo de latencia antes de la aparición de la anemia secundaria a la lactancia artificial es más corto, y los síntomas de la carencia del mineral se observan más tempranamente.

La hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca puede causar hemorragias digestivas ocultas | no reconocibles en niños genéticamente predisuestos.⁵¹⁻⁵² Una vez instalada, la anemia ferropénica puede inducir atrofia vellositaria.⁵²⁻⁵⁴ Esta concurrencia de eventos contribuye a perpetuar | agravar el cuadro anémico. El desarrollo de hipersensibilidad a las

proteínas de la leche vacuna está atenuado en las leches adaptadas | artificiales.⁵⁵ Luego, se aconseja que la leche vacuna líquida entera no sea introducida en la dieta del niño antes del primer año de vida.⁵⁶

Existen causas no nutricionales de la anemia ferropénica. La pérdida de hierro debido a sangramiento oculto, como ocurriría en la diverticulitis de Meckel, la úlcera péptica, la poliposis intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, o el angioma intestinal; sería una causa de anemia ferropénica que muchas veces pasa desapercibida.⁵⁷⁻⁵⁸ Se han descrito cuadros de deficiencia de hierro en el cáncer colorrectal.⁵⁸ Asimismo, se deben considerar las hemorragias extradigestivas crónicas, como sería el caso de la hemosiderosis idiopática pulmonar.⁵⁹

Las parasitosis intestinales⁶⁰⁻⁶² y las infecciones⁶³⁻⁶⁴ también pueden constituir causas muy frecuentes (y a la vez no reconocidas) de cuadros carenciales de hierro y anemia. En los países tropicales, además de la pobre presencia del hierro dietético en la dieta regular de los sujetos, también se debe considerar la parasitosis por vermes y gusanos como la causa a esclarecer de la anemia ferropénica.

Cuadro clínico de la anemia ferropénica

La anemia ferropénica transita por varios estadios antes de que se manifieste clínicamente.⁶⁵⁻⁶⁷ Se ha reconocido que existe un tiempo de latencia entre el momento en que se instala la deprivación del hierro y la aparición de los primeros síntomas clínicos, y que refleja el tiempo en que se agotan las reservas tisulares del mineral. En virtud de lo anterior, en la anemia ferropénica pueden reconocerse 3 etapas de progresión.

La primera fase de la anemia ferropénica se corresponde con una ferropenia latente (o larvada). El evento

causante de la deprivación del hierro dispara señales para movilizar el mineral. Comenzarán entonces a vaciarse los depósitos de hierro del SRE, primero el hígado y bazo, y finalmente la médula ósea. Hematológicamente, se observa un descenso del número de sideroblastos. Bioquímicamente, ocurre un descenso de la ferritina sérica: la proteína tisular para la inmovilización del hierro. La caída de las cifras séricas de ferritina por debajo de 12 mg.mL⁻¹ puede constituir el primer hallazgo que alerte de la instalación de un cuadro carencial de hierro. Sin embargo, la sideremia, la capacidad de saturación de la transferrina y los elementos que componen la serie roja se mantienen preservados, lo que apunta hacia la movilización del mineral desde los depósitos hacia la circulación.⁶⁵

De no reconocerse e intervenir los factores de riesgo que concurren en el paciente para la aparición de la anemia ferropénica, sobreviene la ferropenia. Mientras las pérdidas siguen ocurriendo y/o se prolongan los ingresos insuficientes del mineral, la periferia acusa signos de depleción.

Junto con las alteraciones descritas previamente, se instalan la reducción de la sideremia, y el aumento de la capacidad total de saturación de la transferrina (que denota la transferrina que circula libre del mineral en el plasma). Al mismo tiempo, se observa la disminución de la saturación de la transferrina (y que advierte sobre la ocupación corriente de los sitios de unión disponibles en esta proteína especializada de transporte). El paciente puede experimentar en esta etapa anorexia, cansancio, e irritabilidad, pero estos síntomas tal vez no sean adscritos inmediatamente a la anemia porque la hemoglobina se mantendrá dentro de la normalidad biológica.⁶⁶⁻⁶⁷

Tabla 4. Exámenes complementarios en el diagnóstico de la anemia ferropénica.

Examen complementario	Comentarios
Hemograma	↓ Hemoglobina ↓ Hematocrito
Conteo de reticulocitos	↓
Constantes corpusculares	↓
• Volumen corpuscular medio	Consistente con microcitosis
• Concentración hemoglobínica media	↓ Consistente con hipocromía
• Concentración hemoglobínica corpuscular media	↓
Lámina periférica	• Microcitosis: Hematíes de tamaño disminuido • Hipocromía: Hematíes de color pálido
Conteo de plaquetas	Trombocitopenia en casos de deficiencia sostenida de hierro
Hierro sérico	Hombres: < 10.6 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ Mujeres: < 6.6 $\mu\text{mol.L}^{-1}$
Capacidad total de fijación de hierro	Hombres: > 72 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ Mujeres: > 63 $\mu\text{mol.L}^{-1}$
Capacidad de saturación de la transferrina	Cualquier sexo: < 20.0%
Transferrina sérica	Cualquier sexo: < 2.5 g.L^{-1}
Ferritina sérica	Cualquier sexo: < 12 ng.mL^{-1}
Otros exámenes	
• Sangre oculta en heces fecales	En casos de sospecha de pérdida gastrointestinal de sangre

Fuente: Referencia [64].

Finalmente, agotados los depósitos tisulares, y depletada la periferia, se establece la anemia ferropénica. La sintomatología clínica propia de la anemia se hace evidente entonces: palidez cutáneo-mucosa, alteraciones de uñas y cabellos, anorexia, cansancio y fatigabilidad, trastornos cognoscitivos, disminución de la capacidad de concentración y la memoria, rendimiento intelectual disminuido, cefalea recurrente, y trastornos de la conducta alimentaria, como la pica; entre otros síntomas.⁶⁶⁻⁶⁷ Si la hemoglobina desciende por debajo de los 50 g.L^{-1} , pueden aparecer taquicardia, cardiomegalia con dilatación de las cavidades cardíacas, y soplos funcionales.⁶⁶⁻⁶⁷ La respuesta inmune del sujeto anémico suele estar comprometida, y ello explicaría el riesgo incrementado de

infecciones de todo tipo que suele encontrarse en los enfermos anémicos.⁶⁶⁻⁶⁷

Tratamiento de la anemia ferropénica

El tratamiento de la anemia ferropénica pasa por mejorar la presencia del hierro que se aporta con los alimentos mediante intervenciones dietéticas, la administración de comprimidos del mineral, y la suplementación parenteral. La intervención dietética en la anemia ferropénica (y por extensión, los cuadros carenciales de hierro) implica consideraciones no solo sobre las cantidades a aportar del mineral, sino también sobre lo que es más importante: la calidad del mismo.⁶⁸ La calidad del hierro presente en la dieta regular del sujeto y las poblaciones

puede determinar el riesgo de ocurrencia de estados carenciales del mineral que eventualmente desemboquen en cuadros de anemia ferropénica.³⁹

En Cuba, los vegetales, las leguminosas y los cereales representan la principal fuente dietética de hierro.⁶⁹⁻⁷¹ El huevo es otra fuente del mineral en la dieta habitual del cubano.⁷² En estos alimentos el hierro se encuentra en forma no hemínica, y por lo tanto, puede ser poco biodisponible y poco absorbible. La presencia de las carnes rojas en la dieta cubana es cuando más limitada.⁶⁹⁻⁷¹ No obstante, la biodisponibilidad del hierro no hemínico en estos alimentos puede mejorarse mediante manipulaciones culinarias especificadas. En tal sentido, se recomienda el rociado de los vegetales con zumo de limón antes del servido y consumo de los mismos.⁷³ El ácido ascórbico presente en el zumo de limón promueve el cambio de Fe^{+3} a Fe^{+2} , lo que mejora sustancialmente la biodisponibilidad del mineral.⁷⁴⁻⁷⁵ Igualmente, el servido de vegetales y huevo cocido en un mismo plato resulta en una mejor absorción del hierro no hemínico contenido en este último gracias a la acción reductora del ácido ascórbico presente en los primeros.⁷³

No obstante, el continuo aseguramiento de una dieta variada, equilibrada y saludable puede que no sea suficiente para la constancia del pool corporal de hierro aún en ausencia de trastornos de la absorción y/o pérdidas no cuantificadas. Se han reconocido sectores vulnerables de la población cubana que requerirían aportes incrementados del mineral debido a circunstancias fisiológicas por demás como el embarazo y la lactancia.²⁸⁻³² Las mujeres en edad fértil, los escolares, y los ancianos también suelen requerir cantidades aumentadas de hierro.²⁸⁻³² En tales circunstancias se justificaría la suplementación de la prescripción dietéticas

con cantidades adicionales del mineral aportadas como preparados farmacéuticos.⁷⁶

La suplementación mineral implica el suministro de preparados de hierro que contienen tales cantidades que le permiten al paciente satisfacer los requerimientos elevados durante etapas especificadas del ciclo vital, o ante situaciones clínico-metabólicas que conlleven necesidades extra del mineral. Estos suplementos están compuestos por una sal que ofrece el mineral como Fe^{+2} para asegurar una mayor biodisponibilidad.⁷⁶ Los suplementos de hierro pueden acompañarse de otros nutrientes como el ácido fólico a los fines del tratamiento multilateral de las anemias.⁷⁶ La industria farmacéutica nacional ofrece varios suplementos de hierro que difieren entre sí respecto de la dosis del mineral, y la forma de presentación del preparado.⁷⁷

Se ha demostrado la efectividad del uso de suplementos de hierro en la repleción de los depósitos tisulares del mineral, la mejoría de la sideremia, y la corrección de los síntomas de la anemia ferropénica.⁷⁸⁻⁷⁹ La suplementación con preparados de hierro también ha servido para reducir la prevalencia de los cuadros carenciales de hierro en las poblaciones en riesgo.⁸⁰⁻⁸¹

Sin embargo, el uso de las sales de hierro como suplementos puede resultar en tasas disminuidas de absorción del mineral, y con ello, ineffectividad aumentada de la suplementación.⁸²⁻⁸³ Asimismo, se han reportado complicaciones varias tras el uso de suplementos, como constipación y molestias gastrointestinales.⁸²⁻⁸⁵

Para superar las insuficiencias reportadas con el uso de sales de hierro se ha desarrollado una segunda generación de suplementos de hierro que incorporan eritrocitos animales como fuente de hierro hemínico.⁸⁶⁻⁸⁷ El ácido ascórbico (la forma activa de la vitamina C) se puede añadir a estos preparados para asegurar una mejor absorción del hierro ingerido.

Tabla 5. Suplementos de hierro que oferta la industria farmacéutica nacional.

Nombre del preparado	Presentación	Población diana	Composición nutrimental
Fumarato ferroso Industria farmacéutica nacional	Tabletas x 200 mg	Población general	<i>Por cada tableta:</i> Hierro elemental: 65 mg
FORFER Industria farmacéutica nacional	Tabletas x 200 mg	Niños entre 0 – 5 años de edad	<i>Por cada tableta:</i> Fumarato ferroso: 75 mg Hierro elemental: 24 mg Ácido fólico: 0.1 mg
MUFER Industria farmacéutica nacional	Tabletas x 200 mg	Mujer en edad reproductiva	<i>Por cada tableta:</i> Hierro elemental: 18.5 mg Ácido fólico: 0.4 mg
TROFIN BioCen, Mayabeque	Frasco x 250 mL	Población general	<i>Por cada cucharada:</i> Hierro elemental: 10 mg
FERRICAL LABIOFAM, La Habana	Frasco x 250 mL	Población general	<i>Por cada cucharada:</i> Hierro elemental: 10 mg

Fuente: Referencia [76].

La efectividad terapéutica de estas preparaciones que contienen hierro en forma hemínica en distintos estratos demográficos ha sido documentada previamente.⁸⁸⁻⁹¹ Se anticipa una tercera generación de suplementos de hierro mediante el uso de nanopartículas que aseguran la entrega a los tejidos de hierro hemínico, a la vez que reducen el riesgo de ocurrencia de complicaciones.⁹²⁻⁹³

Para los casos graves de ferropenia se recomienda el uso de suplementos parenterales de hierro.⁷⁷ Estos preparados ofrecen 50 miligramos de hierro elemental por ampula, y deben administrarse tras inyección directa en los planos musculares profundos, y adoptando medidas de seguridad para evitar irritación tisular.⁷⁷ Las dosis a administrar se ajustarán según la volemia corriente, y la meta hemoglobínica a alcanzar.⁷⁷

Sobre la prevención de la anemia ferropénica

Dada la repercusión de los estados carenciales de hierro (anemia incluida) sobre el desarrollo físico e intelectual de subpoblaciones especificadas y la

morbimortalidad perinatal, todos los esfuerzos están justificados para la prevención de los mismos.⁹⁴ A tales fines, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado a los estados miembros que adopten programas de alcance nacional para la prevención de la anemia ferropénica,⁹⁵ tales como la suplementación con hierro de los alimentos de amplio consumo popular, tales como los productos de panadería y las pastas alimenticias.⁹⁶⁻⁹⁷

En lo que toca a Cuba, se han conducido diferentes acciones orientadas a la prevención de la anemia ferropénica en el país. Estas acciones no son excluyentes; todo lo contrario: se complementan unas con otras, y cada una tiene su lugar dentro de una estrategia general establecida en el “Plan Integral para la Prevención y Control de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Cuba”.⁹⁸

La suplementación de los grupos identificados en riesgo permanente mediante preparados farmacéuticos, y la fortificación de alimentos destinados tanto a subpoblaciones específicas como la población general con hierro, cinc y otros micronutrientes, han sido alternativas terapéuticas que han tenido un impacto

positivo para la salud de la población cubana.⁹⁹⁻¹⁰⁰ La anemia observada en la mujer en edad fértil ha sido intervenida mediante la entrega de los preparados MUFER[®] a aquellas que acuden a las consultas de planificación familiar, consejería genética y riesgo preconcepcional ofertadas a través de la atención primaria de salud.¹⁰¹ Los niños con edades entre 6 – 35 meses reciben compotas y purés de frutas fortificados con hierro, dentro de intervenciones orientadas a una mejor conducción de la alimentación complementaria, a la vez que minimizar la ocurrencia de estados deficitarios de hierro en el momento de la vida en que el aporte de la leche materna se reduce a favor de la incorporación gradual de otros alimentos.⁵⁶

El Programa Mundial de Alimentos de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación auspicia programas de suplementación con hierro de los alimentos de amplio consumo en las regiones del Oriente de Cuba.¹⁰² Se ha discutido la factibilidad de la suplementación con hierro del arroz: el cereal tradicional de la comida cubana.¹⁰³ Con estas acciones se aspira a reducir a la mitad la prevalencia de la anemia ferropénica entre los niños con edades menores de 2 años en el país; en 11 puntos porcentuales la observada en mujeres en edad reproductiva; y en 10 puntos porcentuales la reportada para las mujeres embarazadas.¹⁰⁴

CONCLUSIONES

Los estados carenciales de hierro (que pueden desembocar en la anemia ferropénica) suelen afectar el rendimiento físico e intelectual del ser humano, entorpecer el crecimiento y desarrollo de niños y adolescentes, y causar morbimortalidad perinatal incrementada. Los esfuerzos se justifican para el

reconocimiento temprano de tales entidades y la intervención oportuna, y sobre todas las cosas, la prevención. Se debe reconocer la estructura química del hierro presente en los alimentos que componen la dieta regular de sujetos y colectividades, las connotaciones que ello tiene para la absorción y el metabolismo del mismo, y cómo manipular culinariamente las características químicas del hierro dietético para conseguir una mejor utilización del aportado con los alimentos. También se hace necesario conocer los beneficios de la suplementación mineral, los distintos preparados disponibles, y los beneficios potenciales que el uso de ellos encierra. La actuación terapéutica individual debe complementarse con acciones estatales que prescriben la suplementación a gran escala de subpoblaciones vulnerables, y la fortificación con hierro de alimentos de amplio consumo popular. Unido a todo lo anterior, la educación de tanto los grupos básicos de trabajo como los individuos en el reconocimiento del riesgo que los estados carenciales de hierro se hace vital para abatir este problema de salud en Cuba.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la redacción de este ensayo.

SUMMARY

Iron deficiency anemia (IDA) is the most extended nutrient deficiency in Cuba. Newly born babies, breastfeeding women, pregnant women, bearing-age women, schoolchildren aged between 1 – 5 years, and elders are among the demographical strata most vulnerable to iron deficiency disorders. IDA results from the inability of the organism to maintain the constancy of the body iron pool when losses are increased and/or diet intakes are insufficient. IDA might also be caused by deficient peripheral use of absorbed iron. Nutritional

counseling on how to incorporate higher quantities of bioabsorbable iron might be an effective tool for intervention of iron deficiency disorders. Mineral supplementation programs targeting the bearing-age woman have been deployed. National pharmaceutical industry offers several mineral supplements for correcting iron deficiency disorders. Nutrient protection programs for vulnerable populations are conducted in the country by means of iron fortification of wide consumed foods. Primary care physicians should actively screen the presence of iron deficiency disorders, and recommend the required corrective actions. In addition, primary care physicians should assess the effectiveness of the interventions made. A better understanding of the metabolism, distribution, and use of the dietetic iron through continuous education programs should be translated in a better approach of this health problem, and hence, the curtailing of the current prevalence rates of IDA. Gigato Mesa E. Iron deficiency anemia. Diagnosis, treatment and prevention. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(2):371-390. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Iron / Iron deficiency anemia / Nutrition.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low-and middle-income countries. *Blood* 2013;121:2607-17.
2. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007;75:671-8.
3. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
4. Jordão RE, Bernardi JLD, Barros Filho ADA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: Uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2009;27:90-8.
5. Miranda ADS, Franceschini SDCC, Priore SE, Euclides MP, Araújo RMA, Ribeiro SMR; *et al.* Anemia ferropriva e estado nutricional de crianças com idade de 12 a 60 meses do município de Viçosa, MG. *Rev Nutr* 2003;16:163-9.
6. Silva DGD, Franceschini SDCC, Priore SE, Ribeiro SMR, Szarfarc SC, Souza SB; *et al.* Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais. *Rev Nutr* 2002; 15:301-8.
7. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutrition* 2001;4(2b):537-45.
8. Martínez H, González Cossío T, Flores M, Rivera Dommarco J, Lezana MÁ, Sepúlveda Amor J. Anemia en mujeres de edad reproductiva: Resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Pública México* 1995;37:108-19.
9. Casanueva E, Regil LMD, Flores Campuzano MF. Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva: Historia de un problema no resuelto. *Salud Pública México* 2006;48: 166-75.
10. Rebozo Pérez JG, Jiménez Acosta S, Gay Rodríguez J, Cabrera A, Sánchez MA. Anemia en un grupo de niños de 14 a 57 meses de edad, aparentemente sanos. *Rev Cubana Salud Pública* 2003; 29:128-31.
11. Rebozo Pérez J, Cabrera Núñez E, Pita Rodríguez G, Jiménez Acosta S. Anemia por deficiencia de hierro en niños de 6 a 24 meses de edad. *Rev Cubana Salud Pública* 2005;31(4):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400007&lng=es&nrm=iso. Fecha de última visita: 11 de Diciembre del 2015.
12. Ruiz González M, Rosich García L, Picó Bergantiños MV. Ferropenia en niños de

- 6 a 24 meses de edad con hemoglobina normal. Rev Cubana Medicina General Integral 2002;18:132-5.
13. Cabrera Cao Y, Ortega Blanco M, Orbay Araña MDLC, Sanz Delgado L. Riesgo reproductivo preconcepcional: Análisis de su comportamiento en tres consultorios médicos. Rev Cubana Medicina General Integral 2005;21(3-4), 0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252005000300012&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 13 de Diciembre del 2015.
 14. San Gil Suárez CI, Villazán Martín C, Ortega San Gil Y. Caracterización de la anemia durante el embarazo y algunos factores de riesgo asociados, en gestantes del municipio Regla. Rev Cubana Medicina General Integral 2014;30:71-81.
 15. Rodríguez Ganen O, Fernández Monagás SA, Gazapo Pernas R, Fernández Manzano E, Rodríguez Acosta T, Sánchez Salazar R; *et al.* Factores que inciden en la anemia ferropénica de la embarazada. Rev Cubana Farmacia 2002;36:176-81.
 16. Selva Suárez LN, Ochoa Alonso AA. Acciones para la prevención y control de la anemia por deficiencia de hierro en niños hasta cinco años. Rev Cubana Salud Pública 2011;37:200-6.
 17. Pita Rodríguez G, Jiménez Acosta S. La anemia por deficiencia de hierro en la población infantil de Cuba. Brechas por cerrar. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2011;27:179-95.
 18. Rodríguez JG. Prevención y control de la carencia de hierro en la embarazada. Revista Cubana Aliment Nutr 1998;12: 125-33.
 19. Williams Uriarte R, Bajell Díaz VM. Determinación de la hemoglobina en niños normales de 6-12 meses de edad. Rev Cubana Pediatría 1977;49:277-86.
 20. Olivares M, Walter T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. Rev Chilena Nutrición 2003;30:226-33.
 21. Boccio J, Páez MC, Zubillaga M, Goldman C, Barrado D, Martínez Sarrasague M, Weill R. Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro sobre la salud humana. Arch Latinoam Nutr 2004;54:165-73.
 22. Olivares M, Walter T. Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro. Rev Nutr 2004;17:5-14.
 23. Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? J Nutr 2001;131:S590-S603.
 24. Allen LH. Anemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000;71:S1280-S1284.
 25. Pollitt E. Developmental sequel from early nutritional deficiencies: Conclusive and probability judgements. J Nutr 2000;130:S350-S353.
 26. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. Brain Develop 2003;25:3-8.
 27. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev 2006; 64(Suppl):S34-S43.
 28. Yip R, Parvanta I, Cogswell ME, McDonnell SM, Bowman BA, Grummer-Strawn LM, Trowbridge FL. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Morbidity Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports 1998; i-29.
 29. The Nutrition Committee of the Canadian Medical Association. Meeting the iron needs of infants and young children: An update. Can Med Assoc J 1991;144(II):1451.

30. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr* 2000;130: S440-S442.
31. Hernández Triana M, Porrata C, Jiménez S, Rodríguez A, Carrillo O, García Á; *et al.* Dietary reference intakes for the Cuban population, 2008. *MEDICC Review* 2009;11:9-16.
32. Martín González I, Plasencia Concepción D, González Pérez TL. Manual de Dietoterapia. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2001. pp 1-182.
33. Blot I, Diallo D, Tchernia G. Iron deficiency in pregnancy: Effects on the newborn. *Curr Op Hematol* 1999;6: 65-74.
34. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatrica* 2002;91(Suppl 438):S124-S129.
35. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: A review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007; 92:73-82.
36. Forrellat Barrios M, Gautier du Détaix Gómez H, Fernández Delgado N. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16: 149-60.
37. Munro HN, Linder MC. Ferritin: Structure, biosynthesis, and role in iron metabolism. *Physiol Rev* 1978;58: 317-96.
38. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:627-62.
39. Ruiz González M, Picó Bergantiños M V, Rosich García L, Morales Lamadrid L. El factor alimentario en la presencia de la deficiencia del hierro. *Rev Cubana Medicina General Integral* 2002;18: 46-52.
40. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* 1997;55:102-10.
41. Gillooly M, Bothwell TH, Torrance JD, MacPhail AP, Derman DP, Bezwoda WR; *et al.* The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. *Brit J Nutr* 1983;49:331-42.
42. Crosby WH. Pica. *JAMA* 1976;235: 2765-2773.
43. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *New Engl J Med* 1999; 341:1986-95.
44. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2003;23:283-301.
45. Aisen P, Brown EB. The iron-binding function of transferrin in iron metabolism. *Seminars Hematol* 1977;14: 31-40.
46. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: Global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003;24(Suppl 2):99-103.
47. Stoltzfus RJ. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: A time for reflection. *J Nutr* 2001;131(2 Suppl): S565-S567.
48. Clark SF. Iron deficiency anemia: Diagnosis and management. *Curr Op Gastroenterol* 2009;25:122-8.
49. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 2008;132:631-44.
50. Natan DG, Ziff KA. Hematopoiesis control. *Gematol Transfuziol* 1994;39: 3-10.
51. Taylor SL. Immunologic and allergic properties of cows' milk proteins in humans. *J Food Protection* 1986;49: 239-50.
52. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909-10.

53. Coello Ramirez P, Larrosa Haro A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroduodenitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1984;3:215-8.
54. Wilson JF, Heiner DC, Lahey ME. Milk induced gastro-intestinal bleeding in infants with hypochromic microcytic anemia. *JAMA* 1964;189:568-72.
55. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS; *et al.* Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: An Australian consensus panel opinion. *Med J Australia* 2008;188:109-12.
56. Jiménez Acosta S, Pineda Pérez S, Sánchez Ramos R, Rodríguez Suárez A, Domínguez Ayllón Y. Guías alimentarias para niñas y niños cubanos hasta 2 años de edad. Documento técnico para los equipos de salud. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 2009.
57. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-7.
58. Kepczyk MT, Kadakia CSC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995;40:1283-9.
59. Milman N, Pedersen FM. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. *Resp Med* 1998;92:902-7.
60. Rhoads CP, Castle WB, Payne GC, Lawson HA. Hookworm anemia: Etiology and treatment with especial reference to iron. *Am J Epidemiol* 1934; 20:291-306.
61. Layrisse M, Paz A, Blumenfeld N, Roche M, Dugarte I, Ojeda A. Hookworm anemia: Iron metabolism and erythrokinetics. *Blood* 1961;18:61-72.
62. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, Chwaya HM, Albonico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev* 1997;55:223-32.
63. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
64. Pita Rodríguez G. ¿Cuál es la asociación entre la inflamación y la anemia? *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20: 129-134.
65. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *J General Internal Med* 1992;7:145-53.
66. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Practice Res Clin Haematol* 2005;18:319-32.
67. Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of Clinical Haematology. Iron deficiency anaemia. *Brit Med J* 1997;314(7077), 360-9.
68. Olude O. Impact of nutrition education and counseling on anemia prevalence and iron status in women of reproductive age: a systematic review. Doctoral dissertation. Emory University: 2005. Disponible en: https://etd.library.emory.edu/file/view/pid/emory:93hnp/olude_dissertation.pdf. Fecha de última visita: 10 de Diciembre del 2015.
69. Porrata Maury C, para el Grupo Cubano de Estudio de los Factores de Riesgo y Enfermedades No Transmisibles. Consumo y preferencias alimentarias de la población cubana con 15 y más años de edad. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19:87-105.
70. Pita Rodríguez G, Jiménez Acosta S, Basabe Tuero B, Macías Matos C, Selva Suárez L, Alejo ZB, Fuente AR, Sosa DL, Sabina PA. Patrón alimentario en adolescentes de octavo grado y su repercusión en la adecuación dietética. *Medisur* 2011;9:518-22.
71. Hernández Fernández C, Paulí Echeverría K. El bajo consumo de alimentos ricos

- en hierro y potenciadores de su absorción se asocia con anemia en preescolares cubanos de las provincias orientales: 2005-2011. *Rev Chilena Nutrición* 2013;40:224-34.
72. Ramírez Moreno A, Ruiz Santacruz D. El huevo: ¿Necesidad o alternativa en la dieta cubana? *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19(1 Supl): S119-S120.
73. Porrata C, Castro D, Rodríguez L, Martín I, Sánchez R, Gámez AI; *et al.* Guías alimentarias para la población cubana mayor de dos años de edad. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 2009.
74. Hunt JR, Mullen LM, Lykken GI, Gallagher SK, Nielsen FH. Ascorbic acid: Effect on ongoing iron absorption and status in iron-depleted young women. *Am J Clinical Nutrition* 1990; 51:649-55.
75. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals. *Hum Nutr Appl Nutr* 1986;40:97-113.
76. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. ILSI Press. Washington DC: 1998. pp. 18-21.
77. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. MINSAP Ministerio de Salud Pública. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2003.
78. Peña González M, Godoy Matos K, Almaguer Herrera A, Corella Del Toro I, Bahr Varcárcel P. Cambios clínicos y bioquímicos en niños menores de un año sometidos a tratamientos para la anemia ferripriva. *Correo Científico Médico* 2015;19(3):418-31.
79. Sloan NL, Jordan E, Winikoff B. Effects of iron supplementation on maternal hematologic status in pregnancy. *Am J Public Health* 2002;92:288-93.
80. Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr* 2004;134:2678-84.
81. Viteri FE. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr Rev* 1997;55:195-209.
82. Gigato Mesa E. Intervención alimentaria y nutrimental en la anemia ferripriva en los niños desnutridos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24:106-120.
83. Schümann K, Ettle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elements Med Biol* 2007;21:147-68.
84. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: Health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1261-76.
85. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: Supplies, side effects, or psychology? *Social Science Medicine* 1994;39: 381-90.
86. González R, Aznar E, González M, Hernández JC, Varela A, Silva P, García Y. Nueva línea de productos para prevenir y tratar la anemia partiendo del hierro hemínico. *Informacéutico* 2008; 15:43-8.
87. González R, Aznar E, González M. Composición físico-química del reconstituyente y antianémico Trofín®. *Rev Mex Cien Farm* 2004;36:2-5.
88. Gautier du Défaix Gómez H, Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N, Gómis Hernández I, Aznar García E, González Hernández R, Almaguer Almaguer J. Evaluación del Trofín en el tratamiento

- de la anemia ferripriva en niños. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000;16:190-7.
89. Fernández Delgado N, Gautier du Défaix Gómez H, Forrellat Barrios M, Cedré Hernández T, González Hernández R, Aznar García E. Tratamiento con Trofin en niños intolerantes a las sales de hierro. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000;16:115-21.
 90. Rodríguez JG. Prevención y control de la carencia de hierro en la embarazada. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 1998; 12:125-33.
 91. Cabrera Cerero JR, García Cáceres C. (2014). Aportes del Ferrical® a los requerimientos nutricionales diarios de minerales en la población cubana sana. Rev Cubana Farm, 48(4):0-0. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol48_4_14/far18414.htm. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2015.
 92. Powell JJ, Bruggaber SF, Faria N, Poots LK, Hondow N, Pennycook TJ; *et al.* A nano-disperse ferritin-core mimetic that efficiently corrects anemia without luminal iron redox activity. Nanomedicine: Nanotechnology Biology Medicine 2014;10:1529-38.
 93. Singh A, Patel T, Hertel J, Bernardo M, Kausz A, Brenner L. Safety of ferumoxytol in patients with anemia and CKD. Am J Kidney Dis 2008;52:907-15.
 94. Durán P. Anemia por deficiencia de hierro: Estrategias disponibles y controversias por resolver. Archivos Argentinos Pediatría 2007;105:488-90.
 95. Freire WB. Iron deficiency anemia: PAHO/WHO strategies to fight anemia. Salud Pública Méx 1998;40:199-205.
 96. Hurrell R, Ranum P, de Pee S, Biebinger R, Hulthen L, Johnson Q, Lynch S. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. Food Nutr Bull 2010;31 (Suppl 1):S7-S21.
 97. Hertrampf E. Iron fortification in the Americas. Nutr Rev 2002;60(Suppl 7): S22-S25.
 98. Padrón M. Plan integral para la prevención y el control de la anemia por deficiencia de hierro en Cuba. Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2009.
 99. Gay J, Padrón M, Amador M. Prevención y control de la anemia y la deficiencia de hierro en Cuba. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 1995;9:52-61.
 100. Padrón M. Intervenciones alimentarias y nutricionales en Cuba: Combatiendo las deficiencias de micronutrientes. Rev Cubana Salud Pública 2003;39:282-3.
 101. Peña YR, Lores RR, Callol JLM, Pérez NZ. Efectividad del tratamiento con MUFER preconcepcional en mujeres del área de salud del policlínico Gustavo Aldereguía, 2010-2011. Revista [electrónica] Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta 2014;39(3):0-0. Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/252>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2015.
 102. Padrón M. La experiencia de Cuba en la fortificación de alimentos con hierro. Rev Med Minas Gerais 2007;17(Supl 1):86-9.
 103. Padrón Herrera M. La biofortificación del arroz con micronutrientes: Una estrategia nutricional que puede ser sostenible en Cuba. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2011;21:153-8.
 104. Pérez R. The Public Health Sector and Nutrition in Cuba. MEDICC Review 2009;11:6-8.