

VI. Importancia del hierro en la alimentación

BARTOLOMÉ RIBAS OZONAS

Académico de Número

1. INTRODUCCIÓN

El hierro tiene un significado esencial en alimentación por transportar oxígeno a las células aerobias, es cofactor de innumerables moléculas para la producción de energía (ATP) en la fosforilación oxidativa y para mantener la termoregulación. En la dieta una de las vías metabólicas más importantes del hierro es la síntesis de la hemoglobina, proteína que transporta el oxígeno (O_2) y el dióxido de carbono (CO_2) ($Hb-O_2 \leftrightarrow Hb-CO_2$) desde los pulmones hasta las células más remotas del cuerpo humano. Es uno de los elementos, que junto con el calcio y el fósforo, más variedad de funciones fisiológicas e implicaciones bioquímicas desempeña.

Un tercio de la población del mundo padece anemia, es decir, tienen deficiencia de hierro por motivos puramente dietéticos (1). Otro tipo de anemia con deficiencia de hierro es la debida a enfermedades crónicas. El hierro se utiliza en terapéutica como antianémico. Numerosos medicamentos antianémicos contienen hierro ferroso (bivalente), desde el clásico sulfato ferroso hasta los numerosos medicamentos polivitamínicos con sales ferrosas. Solamente la sal férrica antianémica tiene hierro trivalente, es el citrato férrico amónico. Los compuestos antianémicos son administrados por vía oral, pues la vía parenteral está reservada a casos poco frecuentes, en los que su ingestión oral está contraindicada o bien es ineficaz. Sin embargo, la vía parenteral debe utilizarse, bajo estricto control médico porque puede inducir efectos secundarios mas o menos graves.

2. HIERRO DEL ORGANISMO

La cantidad de hierro total del organismo humano se sitúa entre 4 y 5 gramos. Las 3/4 partes de ese hierro están unidas a la hemoglobina, cuya concentración aproximada en sangre es del orden de 14 gramos por 100 mL. Tiene 4 átomos de Fe por molécula y representa el 73% del contenido total de hierro del cuerpo humano. En el músculo hay mioglobina en una concentración aproximada de 1 g/Kg; tiene un átomo de Fe por molécula y un peso molecular de 17.000 Daltones. Esta proteína representa entre el 3,3 y el 5% del contenido total de hierro del organismo. El resto, entre el 15 y el 17%, se almacena principalmente como ferritina, ubicada en todas las células para la protección de las funciones celulares frente a los radicales libres no solo del oxígeno, sino también de otros compuestos distintos como lípidos y carbohidratos.

En los vegetales el hierro se asocia a las enzimas de los cloroplastos, mitocondrias y peroxisomas, dado que las plantas carecen de pigmentos transportadores de oxígeno, sin embargo, una parte del hierro no hemo se almacena en las hojas en forma de fosfoproteína-Fe³⁺ (fitoferrina) y se transporta como un quelato de citrato-Fe³⁺.

En los huevos se encuentra formando un complejo con los grupos fosfato de la fosfovitina. En pocas palabras, el hierro de los alimentos se halla tanto formando parte del grupo hemo (animales superiores) como en forma no hemínica y ambos se comportan de manera distinta durante la digestión. La mayoría del hierro almacenado se encuentra en los animales en el bazo, hígado y huesos en forma de ferritina (véase mas adelante).

3. QUÍMICA DEL HIERRO

El hierro tiene notables aplicaciones industriales, y también ha sido utilizado en forma de polvo finísimo además de como antianémico para fuegos artificiales. Es uno de los metales mas abundantes de la Naturaleza, y constituye el 4,7% de la corteza terrestre conocida. Se halla en estado nativo en algunas pizarras y basaltos, y combinado con otros elementos forma minerales oxidados de hierro, siendo los más comunes:

oligisto, magnetita, limonita, y siderita. También son muy abundantes otras combinaciones de este elemento como piritita de hierro, pirrotina y calcopiritita, entre otras.

A pesar de que en la Naturaleza se halla en forma de Fe^{3+} , en el ser humano se hallan las dos formas, en la hemoglobina de la sangre hay cuatro átomos por molécula, a diferencia de la mioglobina con un átomo por molécula, y como eslabón estructural de numerosas moléculas importantes del metabolismo. La hemoglobina contiene cuatro mioglobinas por tanto cuatro átomos de hierro. Actúa como un par redox $\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$ en los grupos prostéticos de los citocromos, y en forma de hidróxido férrico $(\text{OH})_3\text{Fe}$ en la ferritina. Sin embargo, la forma Fe^{3+} de los alimentos debe pasar a Fe^{2+} para absorberse en la luz intestinal y pasar al torrente circulatorio desde donde se distribuye por todos los tejidos y órganos sistémicos. La homeostasis del hierro es un proceso altamente regulado y depende en parte de las reservas corporales del mismo (2,3)

Los iones Fe son eslabones estructurales de numerosas proteínas de hierro como: hemoglobina, transferrina, ferritina, hemosiderina, lactoferrina y otras. Algunas enzimas importantes como la aconitasa, la hidroxiperoxidasa, la ribonucleótido-reductasa, la lisina- y la prolino- hidroxilasas contienen también hierro como componente estructural. La deficiencia de hierro en las últimas dos enzimas pueden afectar a la síntesis del colágeno por hidroxilación incompleta del mismo e inducir síntomas con signos patológicos determinados. El hierro forma parte de numerosos citocromos y flavoproteínas de los complejos enzimáticos de la fosforilación oxidativa y transporte de electrones desde el NADH hasta el O_2 en la mitocondria. Es decir, en ausencia de hierro las mitocondrias no tienen posibilidad de producir energía ATP. Por una parte el hierro es esencial como cofactor, para facilitar la neutralización de radicales libres, y por otra el exceso del mismo los induce a través de la Reacción Fenton, con ello volvemos al principio de Paracelso, de que todo compuesto es esencial o venenoso dependiendo de la dosis.

En la oxihemoglobina el hierro tiene una geometría octahédrica y tiene conectados seis ligandos, y en la deoxihemoglobina la posición que liga el oxígeno queda vacía. Las moléculas hemo están bien sepa-

radas una de otra en la hemoglobina y los átomos de hierro están a una distancia de 25 Amstrong entre sí, para facilitar la débil y reversible interacción oxígeno-hemo.

4. NECESIDADES DE IONES HIERRO

La cantidad diaria de hierro que se recomienda ingerir es de 10 mg (para necesidades fisiológicas normales), 20 mgFe/día para madres lactantes, y hasta 30 mgFe/día para mujeres embarazadas (4). La regulación homeostática del hierro es crucial para sus funciones orgánicas, que son fundamentales como componente estructural activo de la hemoglobina, transportando oxígeno y dióxido de carbono. El hierro participa en todas las moléculas hemo conectado con el pentágono tetrapirrólico; y en todas las enzimas con un grupo hemo que ligen hierro, como en los numerosos citocromos, hidroxiperoxidasas y ribonucleótido-reductasas. La ingestión de 20 mgFe/día o más no produce un aumento manifiesto de la acumulación de hierro en las células con mecanismos de defensa fisiológica normales, pero podría observarse después de una ingestión crónica.

Requerimientos diarios de hierro

	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
Jóvenes	12 mg	15 mg
Adultos	10 mg	15 mg
Tercera edad	10 mg	10 mg
Embarazadas		30 mg
Madres lactantes		20 mg
Durante la menstruación		20 mg

Hay que tener en cuenta que estos valores suelen estar por encima de las concentraciones correspondientes a las necesidades diarias, debido a que el organismo no aprovecha el 100% de la ingesta, o mejor dicho, de los elementos que contiene; ello se debe a numerosos factores que influyen en la ingestión y digestión, como pH, contenido graso del alimento, interacciones entre hierro y otros elementos, contenido en fi-

bra, proteínas, ácido fítico, estado fisiológico y carga actual de hierro y otros compuestos del organismo en cuestión.

5. NUTRICIÓN Y HIERRO

El hierro contenido en frutas, verduras, carne y agua y el ingerido en medicamentos es mejor absorbido con el concurso del ácido ascórbico. La vitamina C también optimiza la absorción del hierro en el músculo. Sin embargo, el ácido fítico contenido en cereales y legumbres, es el principal inhibidor de la absorción de hierro no hemínico. Así se explica la deficiencia en hierro de los habitantes de ciertos países en vías de desarrollo cuya dieta consiste casi exclusivamente en cereales y legumbres (5).

La anemia, que es una de las múltiples deficiencias en hierro, es frecuente en mujeres jóvenes, de modo que muchas empiezan el embarazo con una cierta carencia en hierro. Si se resisten a tomar preparados de hierro, por sus efectos secundarios, es muy difícil soslayar su trastorno restituyendo los niveles fisiológicos normales de este elemento. Recientemente se ha intentado dar una bebida de vinagre con miel para aumentar la absorción de hierro. Esta bebida tiene más efecto en mujeres no gestantes que en embarazadas; en estas últimas ayuda algo, sobre todo al principio del embarazo, pero no es conveniente inducir su absorción y efectos con otros métodos (6).

En el reciente Congreso de elementos minerales en personas y animales, celebrado en Evian, Francia, en 1999, se señaló que en Lima, Perú, se ha conseguido mejorar el bioaprovechamiento del hierro añadiendo ácido ascórbico o Na_2EDTA a un desayuno escolar (7). Siendo el hierro un fuerte oxidante, la combinación de una deficiencia en cobre con un exceso de hierro produce un estrés oxidativo que potencialmente puede inducir hipercolesterolemia y efectos patológicos en las coronarias cardíacas (8).

Para estudiar in vivo el efecto del ácido fítico se suministraron a ratas albinas raciones purificadas a base de caseína, maizena y aceite de maíz carente de vitamina E, que variaban en sus concentraciones de hierro (30 a 300 mg/kg), ácido fítico (0 a 10 g/kg) y dl-alfa-tocoferol

acetato (0 a 50 mg/kg). Al añadir hierro a la dieta (condición *in vitro*), el suplemento de ácido fítico redujo la absorción aparente del Fe disminuyendo al mismo tiempo la concentración de Fe en el hígado. El hierro y fitato de la dieta no influían en el nivel de α -tocoferol hepático, del glutatión reducido, de sustancias tiobarbitúricas ácido-reactivas y de carbonilos protéicos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto los efectos antioxidantes del ácido fítico bajo condiciones *in vitro*. Sin embargo, ni el ácido fítico, ni el hierro, tuvieron efecto significativo alguno sobre el estado oxidante o antioxidante en el hígado *in vivo* de ratas en vías de crecimiento.

En el distrito de Lindi, Tanzania, se llevó a cabo un estudio-encuesta sobre nutrición básica en junio y julio de 1992. Se examinó la prevalencia de anemia y de la deficiencia en hierro de grupos de todas las edades de ambos sexos de la comunidad, con respecto a la dieta, el status nutricional, infecciones por parásitos y factores socio-económicos. Se estudiaron 2320 individuos entre 6 meses y 65 años pertenecientes a 660 hogares seleccionados al azar. El status de Fe se estableció midiendo la hemoglobina y la protoporfirina eritrocítica en una muestra de sangre obtenida pinchando los pulpejos de los dedos. Se usó un cuestionario estructurado para determinar los alimentos comunes, los asequibles y los hábitos gastronómicos. Se estableció la disponibilidad de hierro de la comida normalmente ingerida midiendo la solubilidad de Fe después de una digestión *in vitro*. El 55% de los individuos padecían anemia (hemoglobina <110 g/L) y el 68% de la anemia fue asociada con deficiencia de Fe. Donde más prevaleció la anemia fue en los niños <5 años, de los que un 84% era anémico. Como dieta básica prevalecían los cereales. Los alimentos básicos incluían: mandioca, maíz, sorgo y arroz. Como promedio se tomaban tres comidas al día. La comida principal fue la del mediodía e incluía papilla de cereales (ugali) y una salsa preparada con legumbres o verduras. Aunque los alimentos más consumidos tenían un alto contenido total de Fe, los resultados indicaron que la biodisponibilidad del Fe en los alimentos fue baja. Se concluyó que, si bien la anemia proviene de la combinación de varias causas, la deficiencia en hierro es la mayor. Se sugiere que los inhibidores de la absorción de Fe, como ácido fítico, fitatos, polifenoles, Ca^{2+} , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)$, yema de huevo y productos de la soja, disminuyen las cantidades de Fe biodisponible.

Está ampliamente aceptado que los ancianos disponen de cantidades adecuadas de Fe en su organismo. En un intento para ver si el consumo de Fe puede ser un factor contribuyente, se compararon las ingestiones de hierro total, Fe hemo, Fe no hemo, ácido ascórbico, Ca^{2+} , fibra dietética, té y café de 19 individuos mayores (>60 años) con existencia inadecuada de Fe con las de 108 individuos mayores sanos con un buen status de Fe. Por indicadores hematológicos se detectaron los individuos con existencias inadecuadas de Fe. Los datos de ingestas se recogieron en tres controles dietéticos cada 24 horas. La ingestión diaria de hierro total fue significativamente más elevada ($P=0.01$) en individuos con reservas buenas de Fe. No había diferencias entre los dos grupos en Fe hemo en la dieta (suministrado por carne, pescado, aves de corral y productos lácteos), pero el grupo con suficiente hierro tuvo una ingestión más elevada de Fe no hemo (procedente de fuentes vegetales y de suplementos). No se observaron diferencias significativas al ingerir inhibidores o potenciadores de la absorción de Fe. La conclusión fue que el Fe de la dieta contribuye significativamente al status de Fe en la tercera edad.

Es conocido que los deportistas absorben más hierro de la dieta corriente que las personas sedentarias. Por consiguiente, la acumulación de Fe no depende exclusivamente de su ingestión, sino también de mecanismos de absorción intestinal y diversas causas de pérdida y disponibilidad orgánica del mismo.

La leche líquida es un alimento consumido masivamente y barato, y es generalmente el único alimento durante los primeros meses de vida. Por tanto se estudió el enriquecimiento de leche líquida con hierro altamente biodisponible y sin alteraciones detectables de sus características sensoriales. Este procedimiento fue posible usando un tipo nuevo de sulfato férrico, estabilizado y microencapsulado con lecitina de soja (SEE-171). La concentración de Fe de la leche reforzada es de 12 mg/L. Esto dio resultado y el producto lácteo usado será el primer intento de solucionar la deficiencia de Fe que es uno de los problemas alimenticios más importantes del mundo (9).

Es evidente que el suplemento intermitente de hierro es mejor que la ingestión diaria en dos aspectos: la absorción de Fe es más eficaz y

tiene efectos secundarios insignificantes comparado con las dosis diarias. Además se evita la sobrecarga de hierro. Por todo ello se aconseja emplear el esquema semanal de suministro de hierro.

6. FISIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DEL HIERRO EN LOS SERES VIVOS

En el organismo humano, el hierro se halla en las células y en sus líquidos biológicos en dos estados de oxidación estable: forma ferrosa reducida (Fe^{2+}) y forma férrica oxidada (Fe^{3+}). Tiene una importante significación fisiológica, en las secuencias de reacciones bioquímicas, desde la degradación oxidativa de los alimentos hasta el flujo electrónico (fosforilación oxidativa) que proporciona la energía (ATP) necesaria a los procesos vitales. El Fe^{2+} va perdiendo electrones como agente reductor, y el Fe^{3+} los va ganando como agente oxidante. Su necesidad se observa como componente activo de las enzimas, por la generación de ATP durante el paso de los electrones desde cofactores redox reducidos ($\text{NADH}+\text{H}$: potencial redox desde -320 mV), hasta el oxígeno (O_2 con un potencial redox de $+820$ mV). Proceso este de descomposición de los alimentos, que se oxidan y consumen para producir energía, como decía Leonardo da Vinci comparándolo con el arder de una bujía que se consume y funde en luz. Sin hierro no trabajan las numerosas enzimas dependientes de este metal y así vemos que la fosforilación oxidativa (más de 20 citocromos) en la mitocondria lo necesitan. Sin hierro el organismo no dispondría de energía para el metabolismo y las actividades vitales, dependientes de los sistemas muscular, nervioso y endocrino.

Para el buen funcionamiento fisiológico y bioquímico del organismo humano se necesitan varias especies químicas importantes: especies con átomos de azufre (grupos tiólicos: $-\text{SH}$), grupos que ligan átomos de hierro en las proteínas (proteínas semejantes a la ferredoxina) y grupos prostéticos de porfirina-hierro análogos a los citocromos, de la ya mencionada cadena respiratoria. Todos ellos son grupos activos o moléculas con gran afinidad por el hierro, al que lo fijan en el organismo. Estos grupos son eslabones de pequeñas proteínas, distribuidos en los comple-

jos I a IV de la cadena de transporte electrónico ubicada en la mitocondria, y que funcionan en ella para obtener o generar la energía para el mantenimiento de la vida humana (10).

En la tabla siguiente, Robinson (39) ha resumido algunas de las principales funciones del hierro en el organismo.

<i>Tipo de hierro</i>	<i>Función orgánica</i>
Formando complejo con las porfirinas (hemo): hemoglobina Mioglobina Citocromos	Transporte de oxígeno Transporte de oxígeno Reacciones redox catalizadas por enzimas
Peroxidasas Catalasas	idem idem
No hemo: Lipoxigenasas Cicloxigenasas Grupos hierro-azufre	Activación del oxígeno diatómico idem Reacciones redox

7. METABOLISMO DEL HIERRO

7.1. Proteínas con hierro del cuerpo humano

Después del calcio y el fósforo, el hierro es el elemento mineral más abundante en el organismo humano (50 mg/kg en el hombre, 37 mg/kg en la mujer), esencial para todas las células vivas. Aproximadamente 2/3 del hierro corporal está en la hemoglobina de los eritrocitos (4 átomos por molécula); también la mioglobina contiene hierro y varias enzimas. Una proteína, la ferritina, y su agregado la hemosiderina, constituyen las sedes de la acumulación y del depósito del hierro respecto a los que es esencial para los procesos vitales: se encuentran en el sistema reticuloendotelial, en los hepatocitos y, en menor medida, en los músculos. La transferrina, una proteína plasmática, provee al transporte y a los cambios del hierro entre los depósitos y las sedes activas.

La ferritina puede ligar 4.500 átomos de Fe/molécula en forma de hidróxido ($\text{Fe}(\text{OH})_3$). La hemosiderina, localizada especialmente en los lisosomas del hígado, es una proteína de almacenamiento de hierro, cuyo átomo se halla oxidado y amorfo.

7.2. Dinámica del hierro en el organismo

El hierro se absorbe de los compuestos férricos a través de la mucosa del tubo digestivo, sobre todo del intestino delgado. Una vez absorbido se transforma en hierro férrico y se deposita en cantidad relevante en las células de la mucosa bajo la forma de ferritina. Con dosis muy elevadas de hierro parte de la ferritina pasa a la circulación general, donde se transforma en transferrina y otra parte se deposita en el hígado y en el bazo. Dos tercios de la fracción absorbida se excreta en dos tercios por las heces y un tercio por la orina y las células cutáneas descamadas. En el caso de sobrecarga aumenta la fracción eliminada por la orina. Algunas fuentes señalan que el nivel plasmático normal está comprendido entre 0,4 y 1,8 mcg/ml (con límites de 0,27 hasta 2,93 y una media de 1,23 mcg/ml) (11, 12,).

La transferrina, proteína transportadora del hierro, traslada al día 35 mg de Fe. La médula eritropoyética utiliza 24 mg, de los cuales 15 mg llegan por la vía de la hemoglobina intraeritrocitaria, al sistema mononuclear fagocitario (SMF). Otros 7 mg llegan al mencionado sistema como Fe-transferrina procedente de la eritropoyesis ineficaz. Otros 2 mg de Fe se liberan en la médula en la extrusión del núcleo de los eritroblastos ortocromáticos, constituyendo la hemoglobina que, unida a la haptoglobina y a la hemopexina llega al hígado. En el SMF se procesan 22 mg de Fe formando ferritina pero liberándolos unidos a transferrina. El hígado libera 5 mg de hierro, 3 mg proceden del total de transferrina y 2 mg de la médula eritropoyética. Al músculo y otros órganos se transportan 2 mg, que cada 24 horas se devuelven al total de transferrina. Por último la transferrina transporta 1 mg de hierro procedente de la absorción intestinal (14).

7.3. Absorción del hierro

No sólo el contenido de Fe de los alimentos, sino también sus diferentes especies químicas, su disponibilidad y la naturaleza de sus uniones en los diferentes compuestos son de gran importancia en Nutrición. El metabolismo varía mucho de unos individuos a otros, lo mismo que la absorción del hierro. Este elemento mineral es liberado de los cereales y verduras en el lumen intestinal en donde es absorbido como hierro inorgánico soluble, o como hierro hemo de la carne. El hierro del hemo es absorbido más eficazmente que el hierro inorgánico. El pH ácido aumenta la absorción de Fe, facilitando su quelación con la vitamina C (ácido ascórbico), con aminoácidos, azúcares y bilis, ya que la mucosa duodenal es el tejido o zona donde mejor se absorbe el Fe en el organismo, transfiriéndose a la sangre. Hoy no están todavía totalmente aclarados, los mecanismos en los que participan la transferrina, la ferritina y un nuevo péptido, la llamada pequeña proteína metalotioneína, de 7000 Daltones y con 20 aminoácidos cisteína de un total de 62 (13).

Metaloproteínas y su contenido de hierro

<i>Molécula</i>	<i>Peso molecular</i>	<i>Contenido Fe mg (organismo)</i>	<i>% del contenido total de Fe en el cuerpo</i>
Hemoglobina	64.450	3.100	69 a 75
Mioglobina	17.000	140	5 a 10
Citocromos	50.000	3,4	0,2 a 0,3
Catalasa	240.000	4,5	— —
Transferrina	80.000	3,0	0,2
Ferritina + Hemosiderina	460.000	690	15 a 20
Otras moléculas de Hierro	— —	300	1 a 5
Peroxidasa			
Monoxigenasa			
Metalotioneínas			4 a 7
Aconitasa			4

7.4. Transporte del hierro

El hierro es transportado por la transferrina, y posiblemente también por la metalotioneína, y almacenándose en la ferritina y la hemosiderina. Como en los casos de otros metales, la absorción de hierro se incrementa especialmente en la anemia ferropénica, embarazo, hemocromatosis idiopática, condiciones fisiológicas con eritropoiesis activa; y disminuye en infecciones crónicas, después de ingerir una dosis alta o suplemento, y en diversas condiciones patológicas.

7.4.1. *Transferrina*

La transferrina es una glicoproteína de 79.570 Daltones, constituida por una sola cadena polipeptídica con dos puntos de unión para el hierro, a los que se fija con gran avidéz. Se sintetiza en el hígado y probablemente en los linfocitos, y tiene una vida media de ocho días. El gen que codifica a esta proteína se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 3, en la posición 3q21-qter (14). Aunque cada molécula es capaz de fijar un máximo de dos átomos de hierro, no todas las moléculas que circulan se encuentran siempre saturadas. En condiciones normales, la sideremia oscila en el hombre entre 50 y 160 7g/dL en hombres, y entre 40 y 150 7g/dL en mujeres, en tanto que la capacidad de saturación de la transferrina, es decir, la transferrinemia funcional es de 220 a 400 mg/dL, en personas superiores a 60 años es de 180 a 380 mg/dL, lo que significa que sólo un tercio de la transferrina se halla normalmente saturada con hierro. Células eritroides que sintetizan hemoglobina requieren un alto nivel de hierro, y su ingestión es directamente proporcional al número de receptores de transferrina de la superficie de las células. Los reticulocitos humanos tienen más de 300.000 receptores por célula. Hay unas veinte especies moleculares de transferrina, pero que no difieren en su avidéz por el hierro.

El gen que codifica al receptor de la transferrina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3 (q26.2.). Se trata de una glicoproteína transmembranaria formada por dos subunidades homólogas unidas por un puente disulfuro. Se expresa en todas las células del cuerpo pero

especialmente en los hepatocitos, en las células eritropoyéticas y en las del Sistema Mononuclear Fagocítico. No existen receptores de transferrina en la parte distal del enterocito, pero sí en la parte basolateral (15, 16). El número de receptores se encuentra aumentado en estados de ferropenia. Esta glicoproteína fija dos moléculas de transferrina, teniendo mayor acidez la forma deférrica que la monoférrica (15).

El hierro, en su forma férrica y de manera reversible, se une a la transferrina. La liberación del hierro depende de los receptores celulares específicos de la transferrina existente en varios tejidos que controlan el recambio plasmático, y de la regulación de la absorción del metal por la mucosa intestinal (17). El reparto de hierro por los tejidos como el hígado, generalmente se lleva a cabo por receptores de endocitosis, y la transferrina y el complejo receptor se disocian en un compartimento acidificado endosomal (18); por último el hierro se almacena en forma de ferritina.

La cantidad de hierro que penetra en la célula depende del número de receptores activos de transferrina de la superficie celular. Solamente los hepatocitos y las células del Sistema Mononuclear Fagocítico, pueden captar hierro por vías alternativas. Esto permite afirmar que la cuantía de hierro que penetra en la célula depende del número de receptores de transferrina de su superficie, y éstos a su vez dependen de la cantidad de quelatos de hierro del interior de la célula. Sólo las células que se encuentran en actividad expresan receptores de transferrina, mientras que las que están en reposo no tienen esos receptores, con la excepción de los reticulocitos, las células placentarias, y las células endoteliales del encéfalo, que necesitan que continuamente se realice la síntesis de hemoglobina o el paso del hierro a la circulación fetal o al sistema nervioso central.

El paso del hierro al interior del precursor eritrocítico tiene lugar por rofeocitosis, forma especial de pinocitosis. El complejo transferrina-receptor se incorpora al interior de la célula constituyendo una vacuola y liberándose posteriormente el hierro. La transferrina es expulsada al exterior incorporándose al pool circulante. En el interior, el hierro se une a la apoferritina que lo transporta a la mitocondria, donde se une a la protoporfirina IX por la acción de la ferroquelatasa formándose el

grupo hemo (15). La molécula de hemo sale al citoplasma donde se asocia a las cadenas de globina para constituir la hemoglobina. Existe una pequeña cantidad de hierro que no se une a la proteína y va al citoplasma, o en caso de anemias sideroblásticas queda almacenado en la mitocondria en forma de ferritina o hemosiderina, originándose el sideroblasto, que una vez diferenciado a eritrocito circulante (siderocito) al pasar por el bazo pierde el pequeño depósito de hierro gracias a la acción de macrófagos allí existentes.

En células eucarióticas, la ferroquelatasa, es una enzima mitocondrial asociada a la membrana interna de la mitocondria. Los valores de ferroquelatasa disminuyen en todos los tejidos en pacientes con protoporfiria. Recientemente se ha identificado un grupo (2Fe-2S) que es común a todas las ferroquelatasas de mamíferos (18).

7.4.2. *Proteína reguladora del hierro*

El receptor celular para la transferrina, así como la ferritina, son moléculas importantes y primordiales en la regulación del hierro intracelular. Están a su vez reguladas por los niveles de hierro del organismo. Cuando los niveles de éste aumentan, la síntesis de ferritina aumenta también. En contraposición, la expresión del receptor de la transferrina disminuye. El hierro debe regular en algún punto o nivel la expresión del receptor de la transferrina. Los estudios encaminados a esclarecer este punto permiten afirmar que esta regulación se debe a la interacción de ciertas proteínas con el mRNA de la ferritina y del receptor de la transferrina.

La IRP (Proteína Reguladora de Hierro) abunda en los hepatocitos, enterocitos y en las células del riñón, así como también el mRNA responsable de su formación. Cuando los niveles de hierro intracelular son bajos, la actividad de la IRP es alta. Es el propio hierro el que regula la cantidad de IRP, modulando la fase postranslacional. Se considera que el número de moléculas reguladoras de hierro es de unas 50.000 por célula.

La Proteína Reguladora de Hierro consta de 886 aminoácidos, con un peso molecular de 98 KDa (19). Para ejercer su acción necesita mantener en su molécula una zona compacta de Fe y S (4Fe-4S). Se

presenta en forma de apo-IRP y de holo-IRP. La Apo se presenta cuando hay carencia de hierro, mientras que la Holo lo hace cuando hay exceso de hierro. En la forma apo los receptores para el hierro se encuentran libres, mientras que los de la segunda forma están cubiertos. El paso de un estado a otro se acompaña de un cambio en la estructura espacial. Los dos núcleos moleculares de la IRP tienen flexibilidad y se aproximan o se separan, lo que dificulta o favorece la exposición del punto de unión con el mRNA. La región próxima a la cisteína 437 tiene un importante papel en la unión con el mRNA, y se encuentra situada en el interior de la proteína, oculta en presencia de sustratos; cuando éstos no existen se produce una separación de los dos núcleos de la molécula, quedando la zona de fijación del mRNA libre y sobre todo expuesta.

A nivel molecular, en la forma apo-IRP, el aminoácido de la posición 437, que es una cisteína, está en forma reducida y en estado libre, no unido a las cisteínas próximas, la 503 o la 506. Esto favorece la formación del espacio entre los núcleos de la molécula lo que permite la entrada y fijación a la zona específica del mRNA denominada IRE (elementos que responden al hierro). En presencia de hierro, la molécula se encoge, se une la Cys 473 con la Cys 503 y 506, el espacio interior se empequeñece e impide la entrada de IRE. Esta forma oxidada hace que el lugar para la fijación el mRNA esté cerrado, cubierto y de difícil acceso. Cuando el hierro está bajo, la unión de la Proteína Reguladora de Hierro a la zona específica del mRNA del receptor de la transferrina prolonga la vida media del mismo. Por contra, cuando hay mucho hierro, la fijación IRP-IRE está inactiva, con lo que el mRNA del receptor de la transferrina se degrada rápidamente.

7.4.3. *Lactoferrina*

La lactoferrina (20) fue aislada de la leche por Johansson en el año 1960. Es una proteína de color salmón fijadora de hierro que se encuentra no sólo en la leche, sino en otros fluidos biológicos como lágrimas, saliva, plasma, jugo pancreático en el que la lactoferrina es resistente a la proteólisis provocada por la tripsina y quimotripsina. Se encuentra en

la especie humana, primates, cerdos y ratón. La rata no tiene lactoferrina, pero curiosamente tiene en la leche niveles elevados de transferrina.

La estructura molecular de la lactoferrina es una cadena polipeptídica de 692 aminoácidos, con dos dominios globulares de similar secuencia (21). Cada dominio contiene o puede contener un átomo de hierro en su forma férrica, La unión se realiza por cargas electronegativas de la lactoferrina. La forma Apo de esta proteína tiene un mayor volumen porque sus dominios están más abiertos, La lactoferrina fija además otros metales, como cobre, aluminio y manganeso.

Se han encontrado, receptores para le lactoferrina, primero en los eritrocitos de conejo y después en los de otros animales y en el hombre, lo que permite afirmar que esta proteína puede tener un papel importante en la absorción del hierro. También se ha descrito la presencia de receptores de lactoferrina en los monocitos-macrófagos, células que juegan un papel muy importante en el secuestro de hierro en la anemia de los procesos crónicos.

Entre las posibles funciones de la lactoferrina y debido a su poder de fijación del hierro, destaca su papel antibacteriano al impedir la captación de Fe por las bacterias, con la consiguiente inhibición de su multiplicación y crecimiento.

7.4.4. Almacenamiento del hierro: ferritina

El 15% del hierro corporal se encuentra almacenado como ferritina. La ferritina se sintetiza en todas las células del organismo, siendo su cuantía mayor en los hepatocitos. La apoferritina sintetizada en el hepatocito es una proteína formada por 24 subunidades de dos tipos de polipéptidos, el L (ligero) de 19.700 D, y el H (pesado) de 21.000 D (15).

La apoferritina se encuentra en todas las células, siendo diferente la proporción de cadenas L y H en los distintos tejidos. Esto demuestra la existencia de diversas isoferritinas, habiendo mayor cantidad de subunidades L en los tejidos donde se deposita el hierro. Las cadenas L tienen su gen localizado en el cromosoma 11; las H en el 19. Las subunidades H se agrupan formando una esfera con una cavidad central de 12 nm de

diámetro y 1nm de pared. En dicha cavidad se almacena el hierro, pudiendo hacinar 4.500 átomos en forma de microcristales de hidroxifosfato férrico. El hierro entra y sale por canales, ocho de entrada y seis de salida, constituidos por las subunidades (15, 22, 23). En la utilización del hierro que constituye la mencionada molécula, por ejemplo, para la síntesis de citocromos y otras hemoproteínas, puede ser requerida la reducción enzimática del hierro del núcleo (24).

La ferritina además de permitir que se deposite hierro en estado amorfo, ejerce una acción protectora frente a su capacidad oxidante al generarse «radicales libres». Por ejemplo, en condiciones fisiológicas, y en disolución acuosa neutra, con una significativa presión parcial de oxígeno, la especie férrica (Fe^{3+}) es la que predomina, y solamente existe la ferrosa (Fe^{2+}) si está protegida de la oxidación (25). La reducción enzimática del Fe^{3+} sirve como punto de control para el intercambio del metal, por ejemplo, en la movilización de hierro procedente de la ferritina y en el transporte a través de las membranas lipídicas. Esto es importante porque la mayoría de los agentes quelantes en uso o fase de investigación, muestran especificidad basada en la química del Fe^{3+} , pudiendo reducir la movilización del hierro y convirtiéndolo en una forma accesible (26). Reductores como el anión superóxido (27) y flavinas en forma reducida, reducen y liberan el hierro de la ferritina, y el Fe^{3+} es movilizado desde las vesículas endocíticas (28).

Otra forma de depósito del hierro es la hemosiderina, que aparece cuando hay abundante ferritina. Es un derivado de la ferritina por desnaturalización. Puede detectarse tanto en los tejidos como en el Sistema Mononuclear Fagocitario, empleando la tinción de azul de Prusia. El hierro de la hemosiderina está disponible cuando aumentan las demandas del metal para formar hemo y hemoglobina, previa movilización y transporte, unido a la transferrina, hacia las células eritropoyéticas.

8. DEFICIENCIA DE HIERRO

Los primeros parámetros que utilizan los laboratorios clínicos, para establecer rápidamente la deficiencia en hierro son: hemoglobinemia y hematocrito, y se podrían añadir: proteinemia, capacidad total de ligar

hierro y concentración de hierro en el plasma. Otros parámetros podrían emplearse para establecer correcta y claramente el status del hierro, y serían las concentraciones de transferrina y ferritina.

La deficiencia de hierro es muy corriente en mujeres (menstruación) y en niños (crecimiento) cuando la absorción es inadecuada para las necesidades de la eritropoiesis normal. El 5% de las mujeres tienen una pérdida de hierro de 1,4 mg/día. La excreción de hierro es de 1 mg/día. En casos de deficiencia o de sobrecarga de hierro, la absorción oscila entre 0,4 y 2,0 mg/día. La mujer con menstruación tendría que recibir un suplemento de 0,5 mg/día. Mujeres embarazadas necesitan un suplemento de hierro de 2 a 4 mg/día. Durante la lactancia se necesita hierro adicional de 0,5 a 1,0 mg/día. Los niños tendrían que recibir un suplemento de hierro entre 0,2 y 1,0 mg/día. En hombres en buen estado fisiológico el contenido de hierro por kg de peso es de 50 a 55 mg y en mujeres aproximadamente de 35 a 40 mg/kg, lo cual refleja la incidencia de condición anémica en mujeres (4).

El primer paso de la degradación del hemo es la oxidación del hierro del estado ferroso al estado férrico dando metahemoglobina. Cuando el hierro que procede de las células de la mucosa intestinal y de la degradación de la globina se encuentra en el plasma pasa a las células eritroides precursoras de la médula ósea, donde se sintetiza la hemoglobina. Al final de 120 días se completa su ciclo vital y vuelve a reiniciarse. Bajo condiciones fisiológicas normales, 30 mg Fe completan diariamente el ciclo del hierro. El proceso del transporte intracelular no ha sido aclarado con precisión. Factores desconocidos deben de tener un papel importante en las células de la mucosa intestinal en cuanto a la cantidad de hierro que puede ser absorbido. Es conocido que la transferrina tiene una posición central en la absorción del hierro, pero se tendrían que identificar otros mecanismos, como es la participación de la metalotioneína (13, 29, 30), porque se ha visto en individuos con atransferrinemia congénita que no muestran evidencia de absorción deficiente. Durante la condición anémica aumentan simultáneamente las concentraciones de ambas: de la transferrina de la mucosa intestinal y de la metalotioneína y vuelven a sus valores normales (30) después de la suplementación de hierro.

El Fe^{2+} de los líquidos biológicos se oxida muy rápidamente a Fe^{3+} . A una concentración de $1 \times 10^{-11} \text{M}$ el Fe^{3+} precipita inmediatamente y el

hierro precipitado no es apto para las reacciones bioquímicas (31). Para mantener el hierro en forma biológicamente activa el cuerpo humano necesita ciertas proteínas como la transferrina, la ferritina y otras, de las que una podría ser la metalotioneína con 20 cisteínas y con una capacidad de asociar a unos 4 a 7 átomos de Fe. La metalotioneína con un peso molecular de 7.000 D, puede pasar por la membrana mitocondrial exterior, muy porosa, hacia el espacio intermembranario. En caso de necesidad, esos átomos pueden ser liberados inmediatamente para reacciones enzimáticas.

9. TOXICIDAD DEL HIERRO

9.1. Mecanismos de defensa del organismo humano

La acumulación excesiva de hierro por inhalación, ingestión o en algunos casos en individuos aparentemente normales por predisposición genética, induce efectos tóxicos en la función celular. El hierro elemental, como el oxígeno molecular es altamente tóxico para el cuerpo humano, sin embargo ambos son esenciales para la vida. El hierro cataliza la reacción de Fenton generando radicales hidroxilo que inducen la peroxidación lipídica causando daños en las membranas celulares, mitocondriales y lisosomales. En caso de intoxicación por hierro Templeton recomienda un tratamiento con desferrioxamina (DFO) y otros compuestos quelantes (25).

Uno de los más interesantes mecanismos tóxicos por exceso de metales, es la inducción de la liberación de especies reactivas de oxígeno en el metabolismo normal del hierro y del cobre. A pesar de ser el oxígeno esencial para la vida por su significado en los procesos oxidativos nutritivos, su forma pura en más de 48 horas llevará al distrés respiratorio y a la muerte (26).

El cuerpo humano neutraliza las especies reactivas de oxígeno principalmente con a) *Enzimas*, b) *Antioxidantes* y c) *Quelantes nativos de metales* (31, 32).

a) *Enzimas*: las más relevantes son la *superóxido dismutasa* del citosol eucariótico, esto es, enzimas que contienen Cu y Zn, frente a las

enzimas mitocondriales que contienen Mn; la *catalasa*, una peroxidasa con un elevado recambio metabólico de 44.000 moléculas de H_2O_2 por molécula de catalasa por segundo; *glutation peroxidasa*, una enzima de selenio y razón por la que este elemento es dietéticamente esencial; y *glucosa-6-fosfato hidrogenasa*, enzima que controla el paso de la hexosa monofosfato al correspondiente fosfogluconato (ciclo pentosa fosfato) generando NADPH+H. El aumento de NADPH+H inhibe a la enzima y mantiene controlados los niveles de G-SH (glutation) que a su vez, se requiere para conservar la integridad de los eritrocitos y de las membranas celulares, y al reducir grupos -SH de enzimas, reduce también muchas moléculas e importantes proteínas, como la insulina.

b) *Antioxidantes*: los antioxidantes con capacidad de reacción con radicales libres son: ácido ascórbico, ácido úrico, glutacion, homocisteína, diversos compuestos de cisteína, metalotioneína, glutamiltaurina, la coenzima-Q (ubiquinona, cadena respiratoria); compuestos que facilitan el paso de los electrones de FDH a citocromos, vitamina A y compuestos afines y vitamina E.

c) *Quelantes nativos de metales*: los quelantes que protegen de las concentraciones excesivas de metales (principalmente de Fe) del cuerpo humano son: ferritina, transferrina, lactoferrina, hemoglobina, mioglobina, ferredoxinas, metalotioneínas y ceruloplasmina para el cobre.

9.2. Intoxicación por hierro

En el adulto se considera peligrosa la ingestión de una cantidad de Fe elemental de 200 mg/kg y potencialmente letal la de 300 mg/kg. En el niño son ya peligrosas y potencialmente letales dosis de 20 a 30 mg/kg; por lo tanto 2 g de sulfato ferroso o 3,2 de gluconato ferroso ya serían letales.

La dosis letal de hierro se alcanza cuando la cantidad absorbida excede la TIBC, es decir cuando la transferrina alcanza su capacidad total de ligar hierro; normalmente esto ocurre en el plasma a una concentración aproximada del 30%. En tales condiciones no se puede unir el hierro y queda libre en el plasma, entonces su acción se hace tóxica.

Niveles plasmáticos superiores a 5 mcg/mL han producido efectos tóxicos graves. En niños que han superado envenenamientos por la ingestión de dosis de hasta 10g de sulfato ferroso, se han encontrado en el plasma concentraciones iniciales comprendidas entre 2,76 y 25,5 mcg/mL. En casos análogos acaecidos a los 3-5 días después de ingerir de 6 a 15 g del mismo compuesto, los niveles plasmáticos medidos el primer y segundo día oscilaban entre 18,8 y 50 mcg/mL (12).

Las dosis tóxicas y potencialmente letales de los compuestos de hierro se expresan siempre en términos de Fe elemental. En la siguiente tabla se indican los principales compuestos de este metal para uso terapéutico y al lado sus correspondientes contenidos de Fe.

<i>Compuesto</i>	<i>% de Fe elemental</i>
Sulfato ferroso hidrato	20
Sulfato ferroso anhidro	30
Aspartato	14,2
Fumarato	32,5
Gluconato ferroso anhidro	12,25
Gluconato ferroso bihidrato	11,7
Citrato ferroamónico	21,5

Para evaluar la gravedad de una intoxicación es indispensable medir la tasa del hierro sérico. Cada vez que se ha ingerido un preparado de cesión lenta, los valores de los niveles séricos del hierro, han sido menos significativos.

El mecanismo por el que se explica la acción tóxica del hierro no es del todo claro. Uno de los efectos más graves, con consecuencias hasta letales, es el shock secundario del daño local en el tubo gastrointestinal; pero tal daño seguramente se agrava por la interferencia del hierro con numerosas enzimas del parénquima hepático cuya actividad en los procesos oxidativos es exaltada. Además el organismo no dispone de vías eficaces de eliminación del hierro, los productos de su metabolismo no se eliminan, sino que entran de nuevo en el ciclo siguiendo la vía anabólica. En las heces se encuentra el hierro que no ha sido absorbido, junto con el arrastrado por descamación de las mucosas intestinales o debido a lesiones por hemorragias; la pre-

sencia de hierro en la orina incluso en las intoxicaciones graves no es significativa. La ingestión e hidrólisis de dosis tóxicas de sales de hierro causa una intensa irritación de la mucosa del tubo digestivo con posible formación de lesiones hemorrágicas; estas últimas, especialmente cuando se hayan ingerido preparados de cesión lenta y por vía oral, pueden degenerar en una necrosis parcial que facilita el paso del hierro (32).

Experimentos de laboratorio han demostrado que el hierro a niveles tóxicos altera el ciclo de los ácidos tricarbónicos, probablemente por desplazamiento de oligometales de algunas enzimas. El daño hepático conlleva la liberación de ferritina a la que se atribuye un efecto vasodilatador, hipoprotrombinémico e hipoglicémico. Además puede haber necrosis con hemorragias intestinales por lesiones vasculares incluso a nivel portal que pueden ser causa de infartos intestinales (33). En esta fase se manifiesta también el daño neurotóxico con una sintomatología más grave, y pueden aparecer signos de insuficiencia renal. Una excesiva ingestión de hierro con cobre en la dieta aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca (8).

9.3. Otros aspectos de interés de la intoxicación por hierro

El exceso de hierro deteriora la función inmune. Los macrófagos cargados de hierro son menos eficaces frente a un estímulo patológico, como una infección, habiéndose comprobado que liberan especies de oxígeno reactivas (incluso óxido nítrico (NO*)) cuya vida media aproximada es de 6 segundos, y actúa como vasodilatador estando involucrado en la respuesta inmune (34). Los radicales reactivos de oxígeno actúan a través de la oxidación de proteínas, lípidos y DNA induciendo una variedad de padecimientos (estrés oxidativo) con implicaciones varias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y hasta la muerte. Estos aspectos se estudian en el capítulo 14.

En la enfermedad de Parkinson y en conexión con la pérdida del neurotransmisor dopamina, se detectó un incremento de hierro en algunas zonas del cerebro como por ejemplo en la *substantia nigra* y una disminución de los niveles de glutatión reducido (35).

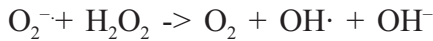
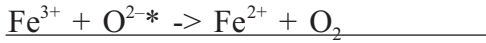
La enfermedad de Alzheimer también se ha relacionado con unas cantidades de hierro aumentadas localizadas específicamente en las células astrocíticas y de la microglía, que rodean las placas seniles lo cual podría estimular la peroxidación lipídica por la presencia de hierro.

En la hemocromatosis idiopática se altera la homeostasis del hierro y el metal se acumula en varios órganos sistémicos como el hígado, el bazo, el páncreas, el corazón, y en las glándulas endocrinas, como la hipófisis, el tiroides y las gónadas originando toxicidad, pérdida de libido e impotencia (36). La carga de hierro daña la célula, bloquea la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, hincha los lisosomas, aumenta la expresión procolagenosa de los genes, e induce la peroxidación lipídica produciendo finalmente la muerte. La incidencia de cáncer aumenta en pacientes con hemocromatosis genética.

Como síntomas del envenenamiento por hierro se han señalado los siguientes: irritación de la mucosa gástrica, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea manchada de sangre, malabsorción, infección y ulceración gastrointestinal y necrosis. El hombre puede ingerir con la dieta de 10 a 20 mgFe/día o más, sin ningún síntoma patológico; esto no sucede con el Zn, Cu, Mn, Co y Ni ni con los metales pesados Cd, Hg y Pb, que se acumulan produciendo sobrecarga y síntomas patológicos. El plomo potencia la formación de especies de oxígeno reactivas inducidas por el hierro (37).

La solubilidad del hierro en el sistema gastrointestinal aumenta en presencia de azúcares, aminoácidos, aminos, pero disminuye en presencia de carbonatos, oxalatos, fosfatos, citratos y tanatos formando quelatos insolubles. Otros quelatos se forman con haptoglobina, ceruloplasmina, lactoferrina, ferritina y ácidos nucleicos. Algunos compuestos, como varias vitaminas, ácido ascórbico, pueden igualmente ligar Fe, y cuando la capacidad total de ligar hierro de estos compuestos se satura, el hierro es ligado inespecíficamente por la albúmina y otras proteínas séricas induciendo a intoxicación. Se ha visto que el hierro y su exceso, puede originar radicales libres confiriéndole un papel tóxico.

Cuando el Fe^{3+} no forma parte de moléculas como la transferrina y la ferritina, puede captar electrones de donantes, como el ascorbato o el anión superóxido, y participar en la formación de radicales hidroxilo nocivos a través de la reacción de Fenton:



Hay ciertos datos que indican que los daños oxidativos juegan un papel significativo en la enfermedad de Alzheimer y la toxicidad de la proteína beta-amiloide (38). El hierro facilita mucho la formación de radicales libres, debido a que media en la producción de radicales hidroxilo a partir del H_2O_2 , vía la reacción de Fenton (39). Los depósitos de hierro reducen los niveles de glutatión. La oxidación y peroxidación de los fosfolípidos de las membranas de los lisosomas y mitocondrias, alteran la fluidez de las mismas y originan cambios en los potenciales de membrana incrementándose la permeabilidad.

10. DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN LOS ALIMENTOS

Como ha quedado claro en lo expuesto anteriormente, el hierro está ampliamente distribuido en los alimentos, lo que a primera vista podría hacer pensar que su deficiencia en el hombre y en los animales sería rara y esporádica, algo que hemos visto que no es así, debido principalmente a que en forma iónica se asimila muy poco. Véase en la siguiente tabla el contenido de hierro de algunos alimentos*.

ALIMENTOS VEGETALES	HIERRO (mg/100g)
Garbanzos	9,00
Lentejas	7,00
Judías verdes	6,00
Semillas de soja	7,00
Espinacas	4,00

IMPORTANCIA DEL HIERRO EN LA ALIMENTACIÓN

ALIMENTOS VEGETALES	HIERRO (mg/100g)
Acelgas	0,02
Judías verdes	0,83
Salvado de trigo	12,00
Harina de trigo	1,50
Harina integral de trigo	4,00
Cacao en polvo	14,00
ALIMENTOS O. ANIMAL	
Carne de vaca	1,30
Carne de oveja	2,20
Hígado de vaca	8,90
Riñones de ternera	12,00
Yema de huevo	6,10
Leche de vaca (3,5% grasa)	0,40
Queso Emmental	3,10
Queso Manchego	3,60
Sardinas	3,00
Atún	1,00
Merluza	0,50
Calamar	0,80
Mejillón	5,10
Langostino	1,70

* Datos recogidos de diversas fuentes bibliográficas.

La Asociación Dietética Americana (ADA) señala que se deben fomentar los buenos hábitos alimentarios, no solo en general sino para que los adquieran los adolescentes (40), y proteger con ello una buena regulación homeostática con un eficaz sistema inmune y termoregulación (41), que son inhibidas por la pérdida o deficiencia de hierro, o por el padecimiento de una anemia ferropénica. En el Tercer Congreso Internacional de Nutrición Vegetariana se compararon los resultados obtenidos entre diversas dietas con la omnívora humana, y se señaló (42), que se debe prestar atención, cuando se apliquen dietas a grupos vulnerables, como la adolescencia y la ancianidad, y tener en cuenta los diferentes estados fisiológicos y patologías subyacentes.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) CRICHTON, R. and WARD, R. (1996): Iron metabolism in health and disease. *The Biochemist*, Aug/Sept 96: p.12-17.
- (2) FLANAGAN, P.R. (1990): Intestinal iron absorption and metabolism. In: Ponka P.; Schulman H.M.; Woodworth R.C. (eds.): *Iron transport and storage*. CRC, Boca Raton.: p.247-261.
- (3) McLAREN, G.D.; MUIR, W.A.; KELLERMEYER, R.W. (1981): Iron overload disorders: natural history, pathogenesis, diagnosis, and therapy. *CRC. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*; 19: p.205-266.
- (4) NEGRETTI DE BRÄTTER, V.; BRÄTTER, P.; MOHN, L. and SITZER, G. (1995): *Mineralien und Spurenelemente*. Bertelsmann-Stiftung, Gütersloh.
- (5) HURELL, R. (1999): Factors influencing iron absorption. Zürich (Zwitzerland), in: *Abstracts of 10th International Symposium on Trace Elements in Man and Animal.*: p.11, TEMA 10, May, 1999.
- (6) HEINS, U.; KOEBNICK, C.; LEITZMANN, C. (1998): Vinegar to improve iron status during pregnancy, Institute of Nutritional Science, Wilhelm Strasse 20, 35392 Giessen, Germany.
- (7) DAVIDSSON, L.; WALCZYK, T.; ZAVALETA, N.; HURRELL, R.F. (1999): Improving iron bioavailability from a peruvian school breakfast meal with ascorbic acid or Na₂EDTA. In: *Book of Abstracts of 10th International Symposium on Trace Elements in Man and Animal.*: p.15, TEMA 10, May, 1999.
- (8) FIELDS, M. and LEWIS, C.G. (1999): The interaction between dietary copper and excess in iron increases risk of heart disease.; USDA, In *Abstracts Book of 10th International Symposium on Trace Element in Man and Animal*: p.17, TEMA 10, May, 1999.
- (9) GOTELLI, C.A.; GOTELLI, M.J.; BOCCIO, J.R.; ZUBILLAGA, M.B.; CARO, R.A.; GARCÍA DEL RÍO, H.; WEILL, R. (1996): Bioavailability of microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk studies in human beings. *Acta-Physiol-Pharmacol-Ther-Latinoam*; vol 46, ISS 4: p.239-245.
- (10) BEZKOROVAINY, A. and RAFELSON (JR), M. E. (1996): *Concise Biochemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- (11) WIRTH, W.; HACHT, G.; GLOXUBER, C. (1971): *Toxikologie Fibel*, 2.^a ed. Thieme, Stuttgart.
- (12) BASELT, R.C. (1982): *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. Biomedical Publ., Davis, California, USA, 2nd ed.
- (13) RIBAS, B.; BRENES, M.A.; DE PASCUAL, F.J.; DEL RÍO, J. and SÁNCHEZ REUS, M.I. (1987): Participation of metallothionein and cerebral structures in iron homeostasis of anaemic rats. *Trace Element Anal. Chem. Med. Biol.*, Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, vol 4: p.317-324.
- (14) DIAZ-RUBIO, M.; ESPINÓS, D. (1992): *Tratado de Medicina Interna*. Editorial Panamericana; 1: p.880-887.

- (15) PETERS, T.J.; RAJA, B.K.; SIMPSON R.J. (1989): Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 189: p.41.
- (16) JACOBS, A. The metabolism of iron absorption, *Clin. Haematol.*, 2: p323, 1973.
- (17) AISEN P. (1992): Entry of iron into cells: a new role for the transferrin receptor in modulating iron release from transferrin., *Ann. Neurol.*, 32: p.62-68.
- (18) FERREIRA, G.C.; FRANCO, R.; LLOYD, S.G.; MOURA, J.J.; HUYNH, B.H. (1995): Structure and function of ferrochelatase., *J. Bioenerg. Biomembr.*, 27: p.221-229.
- (19) PATINO, M.M.; WALDEN, W.E. (1992): Cloning of a functional cDNA for the rabbit ferritin mRNA repressor protein. Demonstration of a tissue-specific pattern of expression., *J. Biol. Chem.*, 267: p.9011.
- (20) LÖNNERDAL, B.; IYER, S. (1995): Lactoferrin: molecular structure and biological function., *Ann. Rev. Nutr.*, 15: p.93.
- (21) ANDERSON, B.F.; BAKER, H.M.; DODSON, E.J.; NORRIS, G.E.; RUMBALL S.V. (1987): Structure of human lactoferrin at 3.2 Å resolution., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; 84: p.1796.
- (22) THEIL, E.C. (1987): Ferritin: structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants and microorganisms., *Ann. Rev. Biochem.*, 56: p.289-315.
- (23) THEIL, E.C.; AISEN, P. (1987): «The storage and transport of iron in animal cells». In: Winkelmann G., van der Helm G., Neilands J.B. (eds.). Iron transport in microbes, plants and animals. VCH, Weinheim.: p.491-520.
- (24) SCHNEIDER, W. (1988). Iron hydrolysis and the biochemistry of iron: the interplay of hydroxide and biogenic ligands., *Chimia*. 42: p.9-20.
- (25) TEMPLETON, D.M. (1995): Therapeutic use of chelating agents in iron overload., *Toxicology of Metals* (R.A. Goyer and M.G. Cherian, eds.) p.305-331.
- (26) BIEMOND, P.; VAN EIJK, H.G.; SWAAK, A.J.K.; KOSTER, J.F. (1984): Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes., *J. Clin. Invest.*, 73: p.1576-1579.
- (27) FUNK, F.; LENDERS, J.P.; CRICHTON, R.R.; SCHNEIDER W. (1985): Reductive mobilization of ferritin iron., *Eur. J. Biochem.*, 152: p.167-172.
- (28) NÚÑEZ, M.T.; GAETE, V.; WATKINS, J.A.; GLASS, J. (1990), Mobilization of iron from endocytic vesicles. The effects of acidification and reduction., *J. Biol. Chem.*, 265: p.6688-6692.
- (29) RIBAS, B.; PELAYO, J.F. and RODRIGUES, N.L. (1998): New data on the hypothesis of the brain participation in iron homeostasis. *Trace Element Anal. Chem. Med. Biol.*, Walter de Gruyter Co., Berlin-New York, vol 5: p.562-569.
- (30) INIESTA, M.P.; RUBIO, M.C. and RIBAS, B. (1985): Comparación entre la metalotioneína y transferrina en mucosa intestinal de ratas anémicas. *An. Real Acad. Farm.*, 51: p.357-364.
- (31) ACWORTH, I.N. and BAILY, B.B. (1995): *The Handbook of oxidative metabolism*, ESA Inc.

- (32) CASSARET, L.J. and DOULL'S TOXICOLOGY (1982): The basic Science of poisoning. Doull J.; Klaassen C.D.; Amdur M.O. (eds) MacMillan, New York, N.Y. USA, 2.^a edit.
- (33) PROUDFOOT, A. (1982) «Diagnosis and management of acute poisoning». Blackwell, Oxford.
- (34) OWEN, A.D.; SCHAPIRA, A.H.; JENNER, P. and MRSDEN, C.D. (1996): Oxidative stress and Parkinson's disease., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 786: p.217-223.
- (35) FISHER, N.C. and DAGGETT, P.R. (1996): Haemochromatosis presenting with loss of libido and impotence. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 8: p.705-707.
- (36) COUSSEMENT, W. (1996): In: Toxicology, Principles and applications. Niesink R.J.M.; De Vries J. and Hollinger M.A. (eds.), CRC Inc. and Open University of the Netherlands, Boca Raton, USA.
- (37) BONDY, S.C. and GUO, S.X. (1996): Lead potentiates iron induced formation of reactive oxygen species. *Toxicol. Lett.*, 87: p.109-112.
- (38) SCHUBERT, D.; CHEVION, M. (1995): The role of iron in beta amyloid toxicity., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 216 (2): p.702-707.
- (39) ROBINSON, D.S. (1991): Bioquímica y valor nutritivo de los alimentos., Editorial Acribia, Zaragoza, p.299.
- (40) Position of the American Dietetic Association: nutrition standards for child care programs. *J. Am. Diet. Assoc.*, 99: p.981-988, 1999.
- (41) ROSENZWEIG, P.H. and VOLPE, S.L. (1999): Iron thermoregulation and metabolic rate. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 39: p.131-148.
- (42) DWYER, J. (1999): Convergence of plant-rich and plant-only diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, Suppl. 3: p620S-622S.