

EFECTOS DE LA SUPLEMENTACION CON HIERRO SOBRE LA FERRITINA SERICA Y OTROS INDICES HEMATOLOGICOS EN MUJERES MENSTRUANTES

Dr. EDMUNDO ESTEVEZ*, Dr. SERGE HERCBERG**, Dr. MIGUEL DAVILA*,
 Dra. PILAR GALAN**, Dr. ANDRES CALLE*, Dr. RAMIRO ESTRELLA*,
 Dr. PATRICIO MUÑOZ*, Sr. LUIS VERGARA* y Dr. RODRIGO YEPEZ*

* *Laboratorio de Investigaciones de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito.*

** *Centre de Recherche sur les Anémies Nutritionnelles, Institut Scientifique et Technique de l'Alimentation, Paris.*

RESUMEN

Se dosificó hemoglobina, hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina (TIBC) y ferritina sérica en 32 mujeres jóvenes estudiantes, nuligestas, en edad reproductiva y en buen estado de salud. En el DO del estudio se encontró una mujer con valores inferiores a 12 ug/l de ferritina sérica y 20 con cifras inferiores a 50 ug/l. Después de un mes de suplementación con 150 mg de sulfato ferroso y 0.5 mg de ácido fólico por día, se registró un significativo incremento en la concentración de hemoglobina de 14.8 a 15.3 g/dl en la media ($p < 0.05$). El hierro sérico disminuyó ($p < 0.05$) al igual que la TIBC ($p < 0.05$). La media geométrica de ferritina se incrementó de 36 a 69 ug/l ($p < 0.05$). La correlación positiva entre ferritinemia y niveles de hemoglobina sugieren, que el grado de reservas corporales en hierro están asociadas directamente con la hemoglobina, que el grado de reservas corporales en hierro están asociadas directamente con la hemoglobino-síntesis. La prueba de suplementación es el método más apropiado y real para establecer valores de referencia hematológicos. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11: 77, 1986).

La anemia nutricional es reconocida como el mayor problema de Salud Pública en el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo (1 - 3). La deficiencia en hierro es la causa más común de anemia nutricional (4). Los grupos más vulnerables son las mujeres en edad fértil, principalmente durante el embarazo, la lactancia, y los niños de corta edad (5, 6). En América Latina, en un estudio colaborativo, se ha encontrado una prevalencia de anemia de 38.5o/o en mujeres embarazadas y de 17.3o/o en mujeres no embarazadas (7). Estudios recientes en el país, indican que la prevalencia de ane-

mia ferropénica es muy alta, particularmente en las mujeres embarazadas y en los niños (8 - 9).

Ante la gravedad de este problema, se considera de suma importancia establecer el estado nutricional en relación a hierro en la mujer de edad fértil, evaluando principalmente sus reservas.

En este estudio, las reservas corporales de hierro en las mujeres fue evaluado por la ferritina sérica. Se investigó los cambios en sus reservas de hierro antes y un mes después de suplementación parcial.

PACIENTES Y METODOS

32 mujeres, nulíparas, no gestantes, y en buen estado de salud, entre 20 y 25 años de edad (media \pm SD: 21.4 ± 1.3 años), con un peso promedio de $52. \pm 6.3$ kg y una talla promedio de 155 ± 4 cm. Esta muestra se constituyó con un grupo de estudiantes universitarias voluntarias que habían residido en Quito (2800 mt) al menos un año antes del estudio. No reportaron donaciones de sangre, trastornos menstruales, utilización de métodos anticonceptivos ni administración de hierro o drogas capaces de modificar el estado de hierro del organismo. Todos los sujetos tomaron diariamente 150 mg de sulfato ferroso y 0,5 mg de ácido fólico (FEFOL, SK & F) durante 30 días.

Se recolectó 2 muestras de sangre por punción venosa; una el día anterior al inicio de la suplementación (DO) y otra 30 días después (D30). Cada vez se obtuvieron 10 ml de sangre para realizar las siguientes determinaciones: hemoglobina (Hb), hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina (TIBC) y ferritina sérica.

La hemoglobina fue determinada por espectrofotometría, el hierro sérico y la TIBC fueron medidos por ensayo colorimétrico, la ferritina sérica fue determinada por la técnica inmuno-enzimática (ELISA).

Como la ferritina no sigue una distribución normal, el análisis estadístico requirió

una transformación logarítmica previa. Los resultados se expresan en las unidades originales.

RESULTADOS

Los datos hematológicos iniciales (DO) de toda la muestra se representan en la tabla 1.

Tabla 1.— Valores hematológicos de todo el grupo antes de suplementación (n = 32)

PARAMETRO	MEDIA. \pm SD
Hemoglobina, g/dl	14.8 \pm 0.7
Hierro sérico, umol/l	19.2 \pm 5.4
Capacidad total de fijación, umol/l	63.6 \pm 8.2
Ferritina sérica, ug/l	44.0 \pm 24
	* 36

* Media geométrica.

Dos mujeres fueron catalogadas como anémicas (Hb < 13.4 g/dl), 2 presentaron cifras inferiores de hierro sérico (< 10 umol/l); ninguna presentó TIBC de 90 umol/l o más; 1 mujer tuvo ferritina sérica inferior a 12 ug/l, que corresponde a exhaustión de las reservas de hierro, el 65% de mujeres presentaron niveles de ferritina sérica inferiores a 50 ug/l.

La comparación de los parámetros hematológicos entre el DO y D30 de las 32 mujeres suplementadas se describen en la tabla 2.

tabla 2.— Comparación de los parámetros hematológicos entre el DO y D30 en las 32 mujeres suplementadas, (Media \pm SD)

PARAMETRO	DO	D30	SIGNIFIC.
Hemoglobina, g/dl	14.8 \pm 0.7	15.3 \pm 0.7	p < 0.05
Hierro sérico, umol/l	19.2 \pm 5.4	17.8 \pm 6.8	NS
TIBC, umol/l	63.6 \pm 8.2	57.0 \pm 5	p < 0.05
Ferritina sérica, ug/l	44 \pm 24	84.0 \pm 53	p < 0.05
	(*) 36	(*) 69	

NS: no significativo

(*) Media geométrica

Se observó un significativo incremento de la ferritina sérica y de la concentración de hemo-

globina; la TIBC disminuyó significativamente. El hierro sérico no varía entre el D0 y el D30.

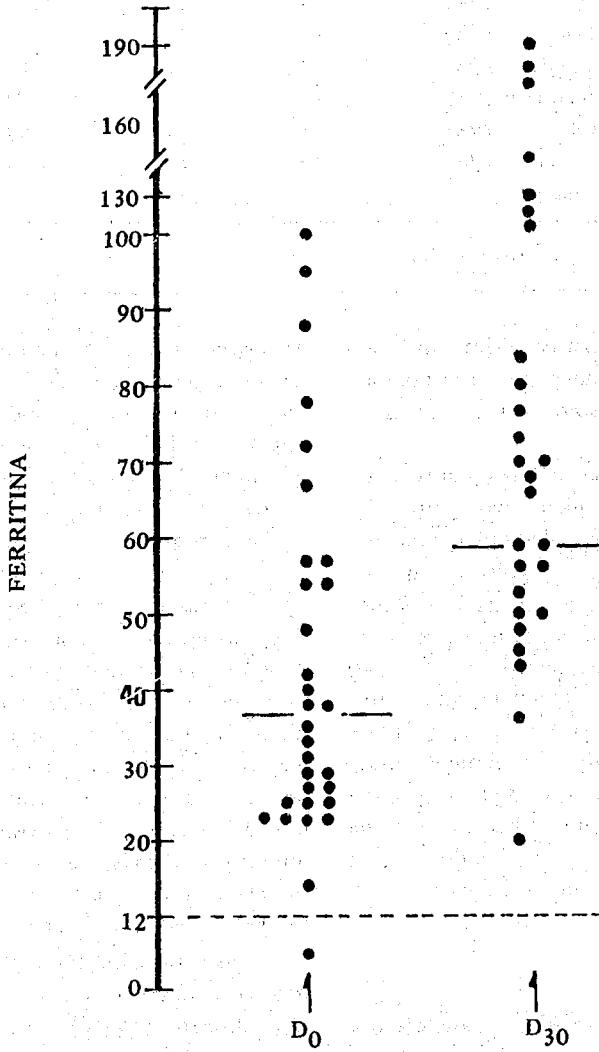


Fig. 1.- Evolución de los valores de la ferritina sérica entre el D0 y D30 de la suplementación

Tabla 3.— Niveles de ferritina sérica en varios estudios epidemiológicos

PAIS	AÑO	Número de sujetos	\bar{X} Ferritina sérica ug/l	Referencia
UK	1979	47	31	(27)
USA	1974	152	34	(23)
Canadá	1976	100	23	(28)
Dinamarca	1983	113	23	(29)
Italia	1981	31	30	(30)
Francia	1983	107	22,3	(31)
Ecuador	1986	32	36	(*)

(*) Nuestro estudio

Los valores de ferritina sérica son 2 ± 3 veces más bajos en la mujer que en el hombre, debido al diferente tamaño de las reservas hepáticas (13, 18, 24).

En este estudio, las mujeres han recibido teóricamente suficiente hierro para cubrir las pérdidas. Un mes después de suplementación, su status en hierro mejora significativamente. La media de ferritina se incrementó en 910/0 (de 36 a 69 ug/l), lo que indica un incremento teórico de las reservas de hierro de 360 a 690 mg. Los valores observados en nuestra población probablemente no corresponden a las reservas "óptimas", debido a la limitada duración en la suplementación y a los procesos inflamatorios latentes no controlados. La ferritina sérica es una herramienta ideal, debido a que es muy sensible y no es un método invasivo.

DISCUSION

La prevalencia de anemia y anemia por deficiencia de hierro en este grupo varía de acuerdo al criterio usado y a la definición considerada o adoptada. Ha sido demostrado por varios autores (9 - 12) y particularmente por Garby y cols. (10) que, midiendo la respuesta de indicadores hematológicos, luego de suplementación con hierro, se puede cuantificar con mayor exactitud la magnitud de la ca-

rencia en hierro. Este método, disminuye el sesgo en la estimación de la prevalencia, puesto que muchos sujetos modifican significativamente sus indicadores hematológicos que inicialmente pueden ser considerados como normales, siendo realmente deficientes en hierro luego de responder a la suplementación.

En la actualidad existen varios métodos que permiten medir las pequeñas cantidades de ferritina en plasma o suero, y que reflejan el estado de las reservas de hierro del organismo. En la mayoría de circunstancias, la concentración de ferritina sérica es proporcional a la abundancia de hierro de las reservas (12, 13). Considerando el valor de la ferritina sérica como indicador del estado de las reservas de hierro se ha demostrado además, que existe una correlación negativa entre la concentración sérica de esta proteína y la absorción de hierro (14).

Esta relación entre niveles séricos de ferritina y reservas tisulares ha sido establecido por diversos investigadores (15, 16). De esta forma se ha estimado que un nanogramo de ferritina sérica por mililitro, corresponde aproximadamente a 10 mg de reserva tisular de este mineral (17). Un microgramo equivale a 120 microgramos de hierro por kilogramo de peso corporal (18). Un incremento de 1 ug/l en los niveles séricos de ferritina representan un aumento de 8 a 10 mg en las reservas de hierro.

Los elevados valores que se observan en el recién nacido reflejan la abundancia de las reservas de hierro que existen al nacer. Estos valores descienden rápidamente durante los primeros meses de vida y permanecen bajos en la fase tardía de la lactancia y en la niñez. El nivel de ferritina sérica se mantiene bajo en las mujeres en edad de procrear, para ascender después de la aparición de la menopausia (13).

En todas las etapas de la vida, los valores de ferritina sérica menores de 10 a 12 ug/l (o ng/ml) indican una depleción de las reservas de hierro. Las mujeres adultas menstruantes tienen un rango normal de 12 a 100 ug/l (media: 30 ug/litro), los varones adultos entre 50 y 200 ug/l (media: 100 ug/l) (18). Sin embargo, los valores pueden hallarse dentro de estos límites de referencia, a pesar de la existencia de una deficiencia de hierro, sobre todo si se acompaña de infecciones, afecciones inflamatorias o hepatopatías. Niveles superiores a 200 ug/l en la mujer y a 300 ug/l en el hombre, asociados a saturación de la transferrina baja son sugestivos de procesos inflamatorios (18). En las infecciones severas, la elevación de la ferritina sérica persiste a menudo durante varias semanas más allá del período sintomático (13).

Varios estudios que han utilizado la dosificación de ferritina sérica han demostrado la correlación existente entre el tamaño de las reservas de hierro y otros parámetros eritropoyéticos (19, 20). La hemoglobina se encuentra disminuida en mujeres con reservas bajas o nulas de hierro (21).

Otros trabajos realizados en hombres y en animales con deficiencia latente de hierro, han demostrado que se producen serias alteraciones de múltiples funciones enzimáticas sin que se produzca previamente restricción en la producción de hemoglobina (22).

Considerando que, para valores de 12 ug/l o más, 1 ug/l de ferritina sérica corresponde a 8 a 10 mg de hierro de reserva (23 - 25), nuestros resultados demuestran que el 62o/o de las mujeres tendrían menos de 500 mg de hierro almacenado (que es el mínimo requerido para hacer frente al embarazo) (26).

La media de los valores de ferritina de nuestra población es ligeramente superior a la encontrada en otros estudios (tabla 3); sin embargo, estos niveles de ferritina sérica podrían estar incrementados por procesos inflamatorios crónicos o agudos. En presencia de inflamación, los niveles de ferritina menores de 50 ug/l pueden ser considerados como indicativos de deficiencia de hierro concurrente (18, 34 - 37).

BIBLIOGRAFIA

1. Demaeyer, E.M., Adiels-Tegman, M.: The prevalence of anemia in the world. *World health statist. quart.*, 38: 302, 1985.
2. Organización Mundial de la Salud: Lucha contra la anemia nutricional especialmente contra la carencia de hierro. Ginebra, OMS, S.I.T. No. 580, 1975.
carencia de hierro. Ginebra, OMS, S.I.T. No. 580, 1975.
3. Hercberg, S.: Evaluation du statut en fer des populations: choix des indicateurs et dimension du problem de la carence en fer en termes de sante publique. *These de Doctorat d'Etat es Sciences*. Universite Paris 7. Paris, 1986.
4. Baker, S.J., Demaeyer, E.M.: Nutricional anemia: its understanding and control with special reference to the work of the World Health Organization. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 368, 1979.
5. Organización Mundial de la Salud: *Anemias Nutricionales*. Ginebra, OMS, S.I.T. No. 405. 1968
6. International Nutritional Anemia Consultative Group: *Iron deficiency in women*. The Nutrition Foundation ed, Washington D.C. 1981.
7. Cook, J., Alvarado, J., Gutnisky, A., Jamra, M., Labardini, J., Layrissé, M., Linares, J., Loria, A., Maspes, V., Restrepo, A., Reynafarje, C., Sanchez-Medal, L., Velez, H. and Viteri, F. Nutritional Deficiency and Anemia in Latin America: A Collaborative Study. *Blood*, 38: 591, 1971.
8. Estrella, R., Hercberg, S., Maggy, G., Larreategui, J., et Yépez, R.: Evaluation of iron deficiency anemia by an iron supplementation trial in children living at a 2800 m altitud. *Facultad de Ciencias Médicas*. Quito, 1985.

9. Calle, A., Capelo, H. y Orbe, F.: Indicadores hematológicos y bioquímicos de las reservas de hierro de la madre y el recién nacido. *Tesis de Grado. Facultad de Ciencias Médicas. Quito, 1986.*
10. Garby, L., Inel, L., Werner, I.: Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community III. Estimation of prevalence based on response to iron supplementation. *Acta. Med. Scand.*, 185: 113-117, 1969.
11. Margolis, H.S., Hardison, H.H., Bender, T.R., Dallman, P.R.: Iron deficiency in children: the relationship between pretreatment laboratory tests and subsequent hemoglobin response to iron therapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 2158-2168, 1981.
12. Hercberg, S., Galán, P.: Assessment of iron deficiency in populations. *Rev. Epidem. Sant Publ.*, 33: 228-239, 1985.
13. Dallman, P.R. and Reeves, J.D.: Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de hierro. En: *el hierro en la alimentación del lactante y del niño.* Nestlé Nutrición. 1984.
14. Cook, J.D., Lipschitz, D.A., L.E.M. Miles & C.A. Finch.: Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 27: 681, 1974.
15. Cook, J., C.A. Finch and Smith.: Evaluation of the iron status of a population. *Blood*, 48 (3): 449, 1976.
16. Alfrey, C.P.: Serum ferritin assay. *CRC Critical Reviews in Laboratory Sciences*, 179, 1978.
17. Cook, R.S., and Finch.: Assessing iron status of a population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 2115, 1979.
18. Hillman, R.S., and Finch, C.A.: *Red Cell Manual*, Davis Company. Philadelphia, 5ta. ed. 1985.
19. Cook, J.D., Finch, D.A., Smith, N.J.: Evaluation of the iron status of a population. *Blood*. 48: 449-455, 1976.
20. Dop, M.C., Soustre, Y., Galán, P., Hercberg, S.: Determinants of serum ferritin in French menstruating women. *Comunicación personal.* 1985.
21. Viteri, E.F. and Guzmán, M.A.: Haematological status of the Central American population: prevalence of individuals with haemoglobin levels below "normal" Br. J. Haematol. 23: 725, 1972.
22. Galán, P., Hercberg, S., Toutitou, Y.: The activity of tissue enzymes in iron-deficient rat and man: an overview. *Compar. Biochem. Physiol.* 77B: 647-653, 1984.
23. Cook, J.D.; Lipschitz, D.A.; Miles, L.E.M.; Finch, C.A.: Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 27: 681-689, 1974.
24. Jacobs, A., Miller, F., Worwook, M, Beamish, M. R., Wardrop, C.A.: Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br. Med.* 4: 206-208, 1972.
25. Worwood, M.: The clinical biochemistry of iron. *Semin. Hematol.* 14: 3-30, 1977.
26. Poulakka, J.: Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy. En: *Groupes á risque de carence en fer dans le pays industrialisés.* Ed. H. Dupin & S. Hercberg. Paris: INSERM. 1983.
27. Gille Baud, J., Barnett, and Gordón, Y.B.: Plasma ferritin levels as an index of iron deficiency in women using intrauterine devices. *Br. J. Obstet. Gynaec.* 86: 51-55, 1976.
28. Valberg, L.S., Sorbie, J., Ludwig, J., Pelletier, O.: Serum ferritin and the iron status of Canadians. *Can. med. Ass. J.* 114: 417-421, 1976.
29. Milman, N., Pedersen, S.N., Visfeld, J.: Serum ferritin in healthy Danes: relation to marrow haemosiderin iron stores. *Dan. Med. Bull.* 30: 115-120, 1983.
30. Celada, A., Herreros, V., Castro, S. de: Liver iron storage in Spanish aging population. *Am J. clin. Nutr.* 33: 2662-2664, 1980.
31. Hercberg, S., Galán, P., Soustre, Y., Dop, M.C., Devanlay, M., Dupin, H.: Effects of iron supplementation on serum ferritin and other hematological indices of iron status in menstruating women. *Ann. Nutr. Metab.* 29: 232-238, 1985
32. Hercberg, S., Galán, P., Assami, M., Assami, S.: Evaluation of the frequency of anemia and iron-deficiency anemia in a group of alge-

rian menstruating women by a mixed-distribution analysis. Contribution of folate deficiency and inflammatory processes in the determination of anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983.

33. Cook, J.D., Finch, C.A.: Assessing iron status of a population. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 2115-2119, 1979.
34. Galán, P., Herberg, S., Soustre, Y., Dop, M.C. and Dupin, H.: Factors affecting iron stores in french female students. *Human Nutr.: Clin. Nutr.* 39C: 279-287, 1985.