

## MODIFICACIONES DEL STATUS EN HIERRO DURANTE EL CRECIMIENTO (\*)

Dr. EDMUNDO ESTEVEZ\*\*, Dr. SERGE HERCBERG\*\*\*, Dr. ANDRES CALLE\*\*, Dra. PILAR GALAN\*\*\*, Dr. MIGUEL DAVILA\*\*, Dr. RAMIRO ESTRELLA\*\*, Srta. ELIZABETH FALCONI, Dr. PATRICIO MUÑOZ\*\*, Sr. LUIS VERGARA\*\*, 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, París.*

### RESUMEN:

La concentración de ferritina sérica se correlaciona con los niveles de hierro de las reservas tisulares. La ferritina sérica ha sido determinada para cuantificar las reservas tisulares en diferentes grupos de edad y sexo. Las reservas de hierro y la concentración de ferritina varían significativamente durante el crecimiento en los primeros años de la vida y en relación al sexo luego de la pubertad.

Los valores elevados 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 la vida, permanecen bajos en la fase tardía de la lactancia y de la niñez.

El nivel de ferritina sérica se mantiene bajo en las mujeres en edad reproductiva, para ascender después de la aparición de la menopausia. En el hombre se observa un ascenso de la ferritina sérica después de la adolescencia, de una manera continua y gradual durante la vida adulta. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 12: 150, 1987).

La carencia de hierro es la forma más corrientemente reconocida de carencia nutricional. Ella afecta particularmente a los niños en período de crecimiento rápido, a las mujeres en edad reproductiva, embarazadas y en período de lactancia; sin embargo todos los segmentos de la población pueden ser afectados (1).

El hierro existe en pequeña cantidad en el organismo, pero juega un importante y fundamental rol en la fisiología celular. La vida no es posible en ausencia de este mineral.

Entre los compuestos que contienen hie-

rrero en el organismo se distinguen dos categorías:

a) aquellos que tienen función metabólica o enzimática, y

b) aquellos que están ligados al transporte y almacenamiento.

La primera categoría comprende la hemoglobina, y algunas enzimas como los citocromos, etc. (Tabla 1).

Según el estado de desarrollo, estos compuestos representan de 25 a 55 mg/Kg de peso corporal (2).

Los compuestos ligados al almacenamien-

\* *Comunicación presentada al "XI Congreso Médico Nacional". Ambato, Ecuador. Abril de 1987.*

to y transporte son esencialmente la ferritina, hemosiderina y las proteínas vectrices del hierro; estos compuestos representan de 5 a 25 mg de hierro por kilo de peso corporal (2).

Tabla 1. *Distribución del Hierro Corporal*

COMPUESTOS.	mg	o/o
Hemoglobina	2000 - 2500	65
Mioglobina	150 - 200	3-5
Enzimas hemínicas y no hemínicas	8 - 15	0.3
Transferrina	3 - 4	0.1
Hierro de reserva	300 - 1200	30

Fuente: Hercberg, S., et. al.: Nutrition et Sante Publique. Paris, 1986.

Una de las características del metabolismo del hierro es la remarkable facultad que tiene el organismo para conservar y reutilizar el hierro una vez que ha sido absorbido (20).

La principal diferencia entre niño y adulto, en lo que se refiere a balance de hierro, es el grado de dependencia del hierro alimentario para abastecer sus reservas (2).

En el hombre adulto, aproximadamente el 95 por ciento del hierro requerido para la producción de glóbulos rojos es reciclado luego de la lisis eritrocitaria normal, y sólo el 5 por ciento proviene de fuentes alimentarias (2).

Por el contrario, en el lactante, se estima que menos del 70 por ciento del hierro proveniente de la destrucción de los eritrocitos senescentes es reutilizado y 30 por ciento aproximadamente provienen de la alimentación (2).

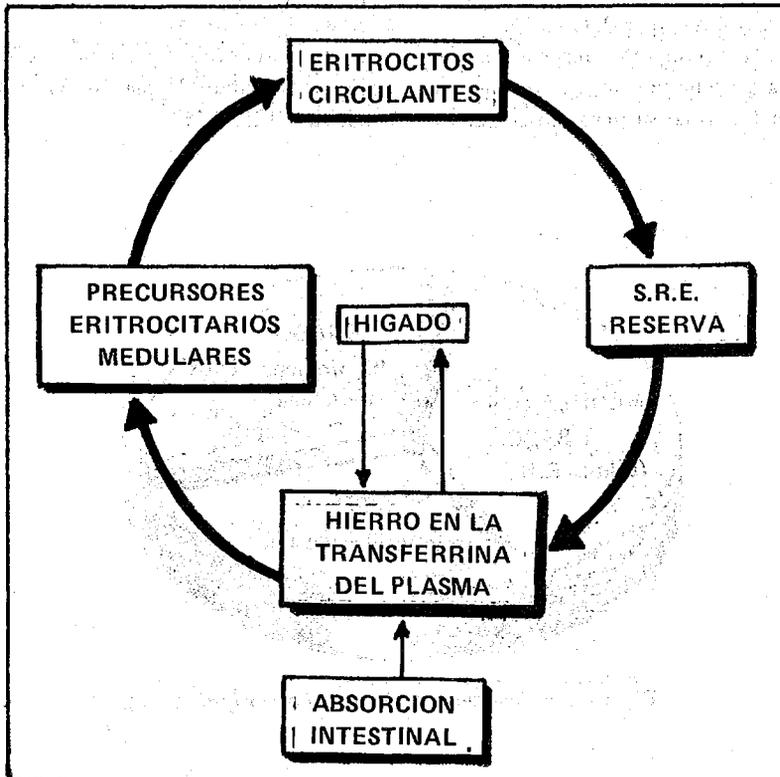


Figura 1.— *Circuito interno del Hierro*

## EL HIERRO DE RESERVA CORPORAL

En el sujeto normal, el hierro de reserva está presente en los tejidos en dos formas muy idénticas sobre el plano estructural y funcional. Una fracción soluble fácilmente movilizable que corresponde a la ferritina y otra soluble de difícil movilización que corresponde a la hemosiderina. La mayor parte del hierro de reserva está en la forma de ferritina (3,20).

Las reservas en hierro del organismo están localizadas a nivel del sistema retículo-endotelial, especialmente en el hígado, el bazo, la médula ósea y los músculos esqueléticos (donde las reservas están más particularmente en la forma de hemosiderina) y en el parénquima hepático (donde la ferritina es la forma que predomina) (1,4), (Fig. 2).

El elemento estructural común de estas dos moléculas es la proteína apoferritina constituida por 24 subunidades de simetría cúbica hemiédrica. Cada subunidad contiene 174 aminoácidos distribuidos en 5 hélices A, B, C, D y E unidas por 5 brazos (3), (Fig. 3).

La molécula totalmente desprovista de hierro, que se la obtiene por acción de agentes reductores es la ferritina; su peso molecular es

de 450.000 daltons. La cápsula protéica tiene un diámetro exterior de 120 a 130 Å y una cavidad central de 70 a 75 Å que contiene aproximadamente 5000 átomos de hierro en forma de fosfohidróxido férrico. El hierro es depositado en esta cavidad que comunica con la superficie exterior a través de 6 canales dispuestos en los vértices del hemiedro. Estos canales podrían estar involucrados en el mecanismo de depósito y movilización del hierro (5).

El almacenamiento y movilización del hierro ligado a la proteína depende de mecanismos complejos. En efecto, el ácido ascórbico, la cisteína, el glutatión reducido, la xantina oxidasa acoplada a un sistema redox, movilizan el metal de la ferritina.

La medición de la ferritina sérica permite estimar las reservas de hierro del organismo, utilizando un proceso no invasivo. La ferritina está presente normalmente en el suero, pero en cantidades muy pequeñas. Un microgramo por litro de ferritina es equivalente a 9.9 mg de hierro (6).

Su determinación puede hacerse por medición radioinmunológica (RIA) o inmunoenzimática (ELISA) (5).

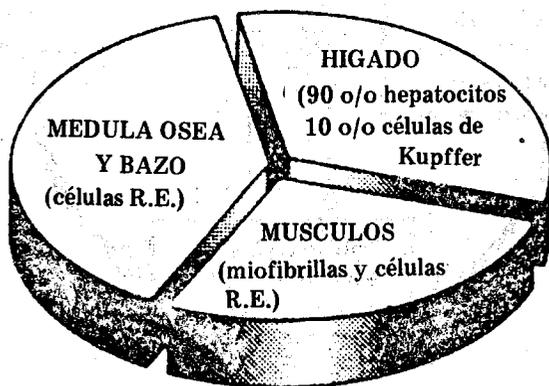


Figura 2.— Reservas en hierro del organismo (1, 4).

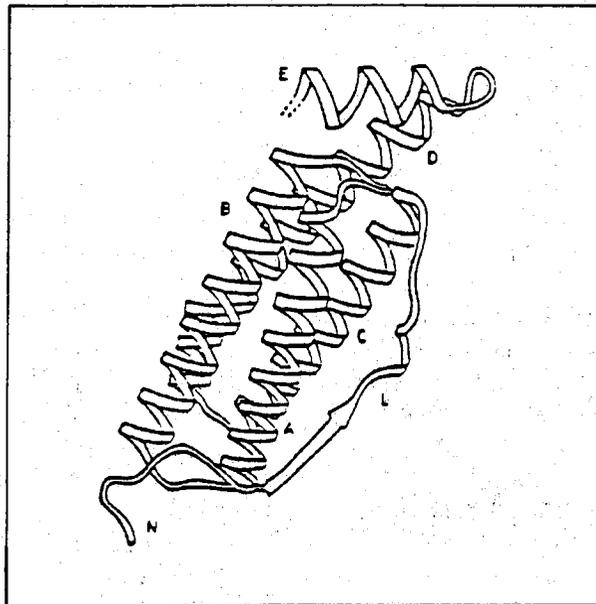
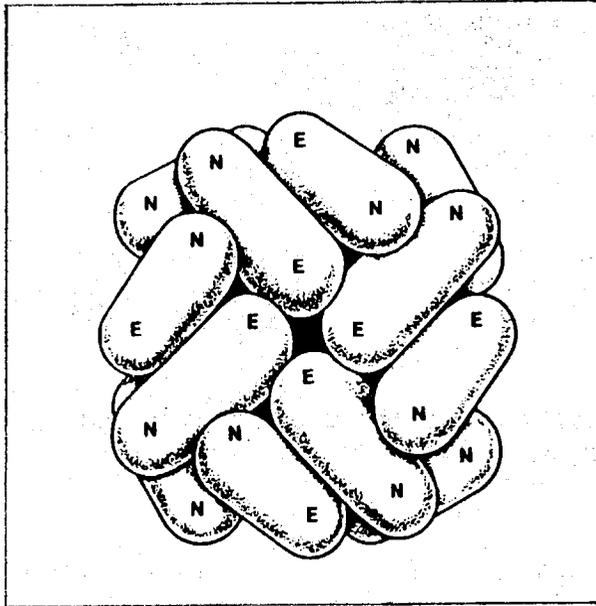


Figura 3.— Estructura de la Ferritina (3, 5).

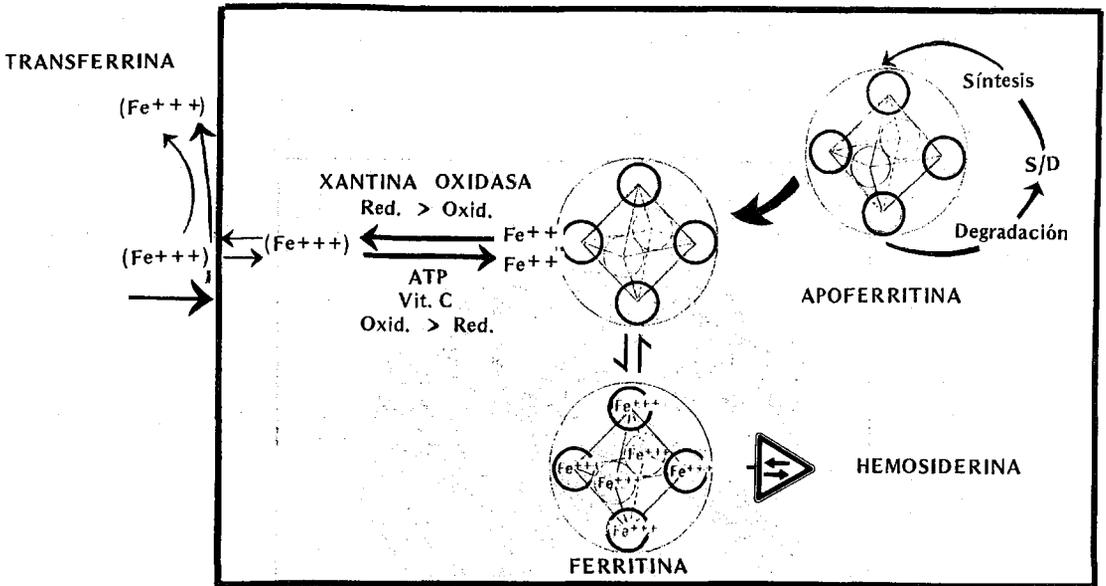


Figura 4.— Mecanismos de movilización del hierro.

Los valores de ferritina sérica varían con la edad y el sexo. Son altos en el recién nacido, en los varones adultos y en las personas ancianas de los dos sexos. Por el contrario los niveles se encuentran bajos en los niños y en la mujeres en edad de procrear. En el hombre adulto los valores están entre 50 a 200 ug/l (media 100 ug/l.), y en la mujer menstruante el rango es de 12 ug/l a 100 ug/l (media 30 ug/l.) (7). Niveles inferiores a 12 ug/l son diagnósticos de deficiencia de hierro en todas las edades y en los dos sexos (17, 18).

Una baja concentración de la ferritina sérica es característica solamente de la carencia en hierro. En procesos inflamatorios, neoplasias, citólisis hepática y durante las primeras semanas de tratamiento con hierro, pueden encontrarse valores falsamente elevados de ferritina sérica (5,7).

**MODIFICACIONES DE LAS NECESIDADES ESPECIFICAS EN HIERRO DURANTE EL CRECIMIENTO.**

**Relación feto—maternal.**

Durante el embarazo, las necesidades en hierro alimentario aumentan notablemente, debido al incremento fisiológico de la masa eritrocitaria materna (aproximadamente 500 mg), al requerimiento para la constitución de los tejidos fetales (aproximadamente 290 mg) y de la placenta (aproximadamente 25 mg). Estas necesidades específicas se añaden a las pérdidas basales (0.8 mg/día, tomando en cuenta la interrupción de las menstruaciones, es decir 240 mg para todo el embarazo (2).

En suma, son más de 1000 mg de hierro que requiere la mujer para enfrentar su embarazo (1), (Tabla 2).

El rápido crecimiento del feto, requiere de un aporte en hierro prolongado, el cual es obtenido de las reservas de hierro maternas. El hierro es transportado desde la madre al feto en contra de un gradiente de concentración a través de la placenta. La placenta, en adición a esta función, sirve como depósito de hierro (trofoblasto y sincitiotrofoblasto) (8).

El significado de la ferritina sérica como fuente de hierro para el feto es talvez mínima. La mayor fuente de hierro para el feto es el hie-

ro ligado a la transferrina en la sangre materna (8).

La cantidad de hierro que pasa por la placenta y la concentración de ferritina en el trofoblasto incrementan significativamente conforme la gestación progresa (8) (Tabla 3).

Se han propuesto dos funciones para la ferritina placentaria:

— transporte de hierro cuando éste es deficiente, y

— almacenamiento cuando ingresa en exceso.

La ferritina actúa como una verdadera válvula en el metabolismo del hierro, regulando su transporte desde la madre al feto, y asegurando un constante aporte para éste (8).

Tabla 2.— *Repartición de las necesidades en hierro (mg) durante el embarazo*

Necesidades	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre	Total	Pasivo Neto
Aumento de la masa eritrocitaria	—	250	250	500	
Hierro fetal	—	60	230	290	290
Hierro de la placenta	—	—	25	25	25
Hemorragias del parto y del post-parto	—	—	—	—	250
Pérdidas fisiológicas	80	80	80	240	—
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>390</b>	<b>585</b>	<b>1055</b>	<b>565</b>

Fuente: Herberg, S. et. col. Nutrition et Santé Publique. París, 1986

Tabla 3.— *Concentración de ferritina en la placenta en el 1er., 2do. y 3er. trimestre del embarazo.*

EDAD GESTACIONAL	FERRITINA ± SD
Primer trimestre	0.07 ± 0.03
Segundo trimestre	0.18 ± 0.03
Tercer trimestre	0.25 ± 0.09

Fuente: OKUYAMA, T. et. al. The rol of transferrin and ferritin in the fetal - maternal placent unit. AM. J Obstet Gynecol. 1985.

### Desarrollo Post - natal

El organismo de un recién nacido a término contiene entre 260 y 290 mg de hierro adquirido en el transcurso de la gestación. aproximadamente 25 por ciento de este hierro corresponde a las reservas tisulares, una gran parte está en forma de hemoglobina, cuya tasa es particularmente elevada al nacimiento (1,2), (Tabla 4).

Luego del nacimiento, el metabolismo del hierro y la eritropoyesis sufren profundas transformaciones. En el primer año de la vida, el recién nacido a término deberá casi doblar su hierro corporal, mientras que su peso corporal triplica (1, 2, 9, 19).

Las reservas de hierro se agotan aproximadamente a los 4 meses de edad en los lactantes a término y a los 2-3 meses en los niños prematuros. A partir de entonces, el lactante pasa a depender del aporte exógeno de hierro para mantener un estado nutricional adecuado del mismo (9).

Durante las 8 a 10 primeras semanas de la vida, la tasa de hemoglobina va cayendo profundamente. Esta disminución está ligada a una disminución neta de la eritropoyesis en respuesta al aumento de la oxigenación tisular después del nacimiento (2).

Posteriormente, la eritropoyesis se reactiva, como lo sugiere el aumento de los precursores eritrocitarios en la médula ósea y de los reticulocitos en la circulación periférica. La tasa de hemoglobina aumenta de un valor bajo (11 g/dl) a un valor medio de 12.5 g/dl. que se mantiene durante el primer año de la vida (1).

Teniendo en cuenta las necesidades del niño, ligadas al crecimiento, los requerimientos totales en hierro son considerables en el infante, 8 a 10 veces superiores a los de un adulto de sexo masculino.

Durante el período preescolar, entre la edad de 1 año y 5 años, la composición del régimen alimentario se torna desfavorable para la absorción del hierro, debido al consumo mayor de cereales y leche por una parte, y por otra a la infestación parasitaria intestinal que puede causar pérdidas de sangre de manera importante y disminución de las reservas en hierro del organismo (2).

La aceleración del crecimiento, particularmente en los años de maduración sexual, se acompañan igualmente de un aumento en las necesidades de hierro, especialmente requerido para la producción de hemoglobina (2).

Un adolescente necesita en promedio aumentar su hierro corporal en 350 mg durante

Tabla 4.— *Estimación del contenido total del hierro del organismo a diferentes edades*

EDAD	PESO (Kg)	HIERRO CORPORAL	
		(mg/Kg)	(mg)
R.N.	3.27	75	245
6 meses	7.85	37	290
1 año	10.15	38	386
2 años	12.59	39	491
8 años	25.30	39	987

Fuente: Stekel, A.: Necesidades de hierro en el Lactante y el niño. Nestlé Nutrition, 1984.

el año de su crecimiento máximo, edad en la cual la concentración de hemoglobina aumenta de 0.5 a 1.0 g/dl/año (1, 2, 10).

La ganancia ponderal de la mujer en esta edad, es un poco más baja que en el hombre. Igualmente, la tasa de hemoglobina en la mujer no se eleva sino ligeramente en este período. Se necesitan aproximadamente 280 mg de hierro para mantener constante la tasa de hemoglobina. (2).

El advenimiento de la menarquía en la adolescente, significa una pérdida promedio de 30 ml de sangre en cada menstruación que corresponde a una pérdida neta de aproximadamente 175 mg de hierro por año (2, 11, 12).

## MATERIALES Y METODOS

En el presente trabajo se investigan los cambios en las reservas corporales de hierro en una muestra de 284 sujetos sanos distribuidos según edad y sexo así (Tabla 5):

Tabla 5.— Población estudiada (13, 14, 16)

n	EDAD $\pm$ SD	SUJETOS
84	20.1 $\pm$ 3.32	mujeres embarazadas
84	— —	recién nacidos
50	8.0 $\pm$ 1.41	escolares
32	21.0 $\pm$ 1	mujeres menstruantes
34	22.0 $\pm$ 1	hombres

Se incluyeron en el estudio a mujeres en "buen estado de salud", primigestas, con embarazo a término, y en labor de parto, y a los R.N. producto de este embarazo, así como también a un grupo de escolares, mujeres menstruantes y hombres adultos en "buen estado de salud".

Se excluyeron del estudio, los sujetos no residentes en Quito, por lo menos durante el último año, aquellos que presentaron enfermedades agudas, crónicas o que hayan recibido medicamentos capaces de alterar el metaboli-

smo del hierro y los individuos de raza negra.

La toma de la muestra de sangre materna se realizó durante el período expulsivo y de la sangre del cordón inmediatamente después del nacimiento. En los otros grupos se extrajo una muestra de sangre mediante punción venosa. En el suero obtenido se dosificó la ferritina sérica mediante el método ELISA.

## RESULTADOS

En la tabla 6 se expresan los promedios y SD encontrados de ferritina sérica en todo el grupo.

La determinación de la ferritina sérica permite estimar las reservas de hierro del organismo por un proceso no invasivo. Los resultados expresados en la tabla 6 y figura 4 son estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ) y traducen los diversos estados y variabilidad del hierro en el crecimiento: las reservas son abundantes en la mayor parte de recién nacidos y hombres adultos, mientras que en las mujeres embarazadas, escolares y mujeres en edad reproductiva son más bajas.

## DISCUSION

Los valores elevados que se observan en el recién nacido, reflejan la abundancia de las reservas de hierro. El recién nacido recibe un aporte abundante y relativamente constante de hierro procedente de la madre. El hierro es transportado desde la madre al feto en contra de un gradiente de concentración transplacentario.

El crecimiento corporal y los cambios en la disponibilidad y cantidad de hierro en la dieta del lactante poseen importancia a esta edad. La velocidad de crecimiento disminuye después del primer año de vida y, como consecuencia, disminuyen los requerimientos entre 2 y 8 años de edad.

El nivel de ferritina sérica se mantiene bajo en las mujeres en edad reproductiva, básicamente por las pérdidas menstruales y por el menor tamaño de la reserva hepática de

Tabla 6.— Niveles de ferritina sérica según edad y sexo.  $\pm$  SD

GRUPO	FERRITINA SERICA(*) (ug/l)	MIN/MAX.
M.E.	34 $\pm$ 2.0	7.2 — 333
R.N.	147 $\pm$ 1.6	56.1 — 490
E.	51 $\pm$ 1.5	10.9 — 105.9
M.M	36 $\pm$ 1.7	6.0 — 100
H.A.	85 $\pm$ 1.7	14.0 — 255

(\*) media geométrica  
 $p < 0.001$

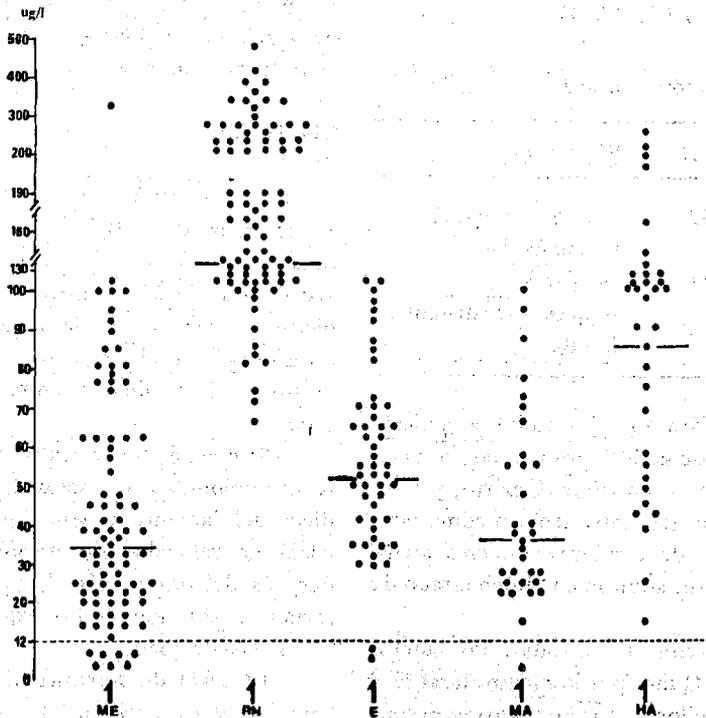


Figura 5.— Evolución de las reservas en hierro.

hierro de la mujer con relación al hombre. La ferritinemia es 2-3 veces menor que en el hombre. Luego de la menopausia, la ferritina sérica se incrementa a valores ligeramente inferiores a los del hombre.

En la mujer embarazada, es evidente la disminución de las reservas corporales para suplir los requerimientos del feto. La mayor parte de investigaciones sugieren que las reservas de hierro al nacer dependen muy poco del estado nutricional de la madre respecto al hierro; sin embargo, las reservas de hierro de los recién nacidos de madres carenciadas, son algo menores que en los recién nacidos de madres no carenciadas.

Finalmente en el hombre se observa un ascenso de la ferritina sérica después de la adolescencia de una manera continua y gradual en la vida adulta.

## BIBLIOGRAFIA

- Hereberg, S.: These. Evaluation du status en fer des populations: Choix des indicateurs et dimension du probleme de la carence fer en termes de sante publique. *Universite Paris 7. Paris*, 1986.
- Dallman, P. et Siimes, M.: La carence en fer chez le nourrisson et chez l'enfant. *Inacg*, Washington.
- Damour, C., Dellamonica, Vernet, M. Collombel, C., Lasne, Y.: Ferritines et isoferritines tissulaires et circulantes. *Path. Bio.* 2: 131, 1986.
- Bothwell, T., Charlton, R., Cook, J. and Finch, C.: Iron metabolism in man. *Blackwell scientific publication*. London, 1979.
- Yepez, R., Estevez, R.: El hierro en la alimentación del hombre. *FCM/LIB*. Quito, 1987.
- Cook, J., and Finch, C.: Assessing iron status of a population. *Am. J. Clin. Nut.* 32: 2115, 1979.
- Hillman, R., Finch, C.: *Red Cell Manual*, 5a. ed, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1985.
- Okoyama, T. Tawada, T., Furuya, H., and Ville, C.: The rol of transferrin and ferritin in the fetal — maternal — placentar unit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152: 344, 1985.
- Stekel, A.: Necesidades de hierro en el lactante y el niño. *Nestlé nutrition*, 1984.
- Tanner, J., Whitehouse, R., Takaishi, M.: Standards from birth to maturity for heigt, weight, height velocity and weight velocity: British Children 1965, part 1. *Arch Dis. Child.* 41: 613, 1966.
- Hallberg, L., Hogdahl, H., Nilsson, L., Rybo, G.: Menstrual blood loss —a population study. *Acta obstet. Gynecol. Scand*, 45: 24, 1966.
- Herberg, S., Galan, P., Soustre, Y., Dop, M., 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, 1985.
- Estrella, R., Estevez, E., Altamirano, E., Fuenmayor, G., Villacís, E., Rosemberg, J., Yépez, R.: Evaluación del estatus en hierro en escolares. *FMC/LIB*, Quito, 1986.
- Calle, A., Capelo, H., Orbe, F.: Indicadores bioquímicos y hematológicos del estado de hierro de la madre y el recién nacido. *FCM/LIB*, Quito, 1987.
- Harris, J.: The red cell. *Commonwalth fund. Cambridge*, 1963.
- Estevez, E., Herberg, S., Dávila, M., Galán, P., Calle, A., Estrella, R., Muñoz, P., Vergara, L., Yepez, R.: Efecto de la suplementación con hierro sobre la ferritina sérica y otros índices hematológicos del status en hierro en mujeres menstruantes. Comunicación Presentada al I Congreso Nacional de Ciencias. *FCM/LIB*, Quito, 1987.
- Cook, J.D.: Clinical evaluation of iron deficiency. *Sem. Hematol.* 19:6, 1982.
- Dallman, P. y otros: Evaluation of the iron status of a population. *Blood*, 48: 449, 1976.
- Finch, C.A. y H. Huerbers.: Perspectives in iron metabolism. *N. England J. Med.* 306: 1520, 1982.
- Herberg, S. y P. Galan: Assessment of iron deficiency in populations. *Rev. Epid. San. Pub.* 33: 1, 1985.