

Ferritina sérica en mujeres de 15 - 30 años a nivel del mar y en la altura

Serum ferritin in 15- to 30- year old women at sea level and at high altitude

Andrés A. Paredes Ynga¹, Felio Palomino Paz², Edgard Florintin³, Oscar A Castillo Sayán¹, Elidia C. Mujica Alban³, Apolinario Lujan Reyner³, Edmundo Paredes Ynga

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue establecer el efecto de la hipoxia hipobárica y las reservas de hierro entre dos grupos de mujeres sanas, sedentarias, en edad reproductiva: un grupo residente en Lima a nivel del mar (100-150 msnm) y el otro grupo residente en Cerro de Pasco (4,338 msnm). Las edades de ambos grupos se encontraban entre 15 a 30 años de edad y no presentaban factores de riesgo para variar el estado del hierro. La selección se hizo en forma aleatoria y siguiendo las siguientes etapas: 1. Formulario de tamizaje. 2. Valoración médica, que incluyó examen clínico completo, búsqueda de factores de riesgo que pudieran modificar las cifras del dosaje de ferritina sérica. 3. Toma de muestras de sangre para estudio de Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Hto) y Ferritina sérica. Las etapas 1 y 2 permitieron excluir aquellas voluntarias con pérdidas excesivas ó condiciones que modificaran el metabolismo de Hierro. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad pero sí en los parámetros hematológicos como los valores de Ferritina sérica, dosaje de hemoglobina y el porcentaje de hematocrito. Fue mayor la proporción de voluntarias anémicas a nivel del mar. Los resultados nos llevan a concluir que la respuesta eritropoyética a la hipoxia hipobárica no cursa con agotamiento de las reservas de hierro en mujeres jóvenes, sanas, residentes en las alturas de Cerro de Pasco y que los cambios estarían en relación a la biodisponibilidad del hierro mediado por respuesta a la hipoxia hipobárica.

Palabras clave: Ferritinas, Salud de la Mujer, altitud, hierro. (DeSC)

SUMMARY

The objective of this study was to determine the effect of hypoxia on iron stores comparing two groups of healthy and sedentary child-bearing women: one group was based in Lima at sea level (100-150 m) and the other included women living in Cerro de Pasco (4,338 m).

The study subjects were women aged 15 to 30 years old, with no risk factors for iron deficiency. They were randomly selected following these steps: 1. Filling a screening form; 2. Having a medical examination performed, also looking for risk factors that may modify serum ferritin levels; 3. Taking blood samples for measuring Hemoglobin (Hb), Hematocrit, and serum ferritin. Steps 1 and 2 allowed us to exclude women with excessive blood loss or those presenting with conditions that may modify iron metabolism. There were no significant differences with respect to age, but there were some differences in hematological parameters, such as serum ferritin, hemoglobin and hematocrit values. Anemia was more prevalent in those women living at sea level. The results obtained lead us to conclude that the erythropoietic response to high altitude hypoxia does not occur with iron stores depletion in young and healthy women living in high altitude, and changes found may be related to iron bioavailability, which is mediated as a response to high altitude hypoxia.

Keywords: Ferritins, Women's Health, altitude, iron. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de Hierro (Fe) es la enfermedad carencial de mayor prevalencia a nivel mundial, más de tres mil millones de personas presentan algún grado de déficit de este nutriente y el grupo poblacional más afectado son las mujeres en edad fértil (46 %) especialmente en países no industrializados¹⁶ (4to. Reporte de la Situación Nutricional Mundial 2000, del ACC/SCN-OMS).

El Perú, por estar dentro de los países no industrializados, no escapa a esta realidad; su difícil geografía y diversidad alimentaria, a predominio de carbohidratos, ha influido para que dicho déficit incluya a más del 50 % de la población.

El análisis de las diferentes fases de la ausencia

ferropénica en sus fases previas y el trasfondo del déficit de hierro, nos induce a pensar en las limitaciones de la dieta consumida por gran parte de la población mundial¹⁶ en quienes el consumo de hemínicos de alta biodisponibilidad (principal fuente de hierro), presente en las carnes, es muy bajo^{8,11}. En cambio, el no hemínico que es la principal fuente de hierro en los países pobres y de los habitantes de las alturas, presenta biodisponibilidad y absorción muy bajas^{11,12}; este tipo de elemento está presente en los vegetales, leche y huevos.

La eritropoyesis utiliza en esencia el reciclaje como principal fuente de hierro en el adulto; la absorción de 1-2 mg de hierro por día es importante para reponer las pérdidas, esta cantidad puede duplicarse en los estados carenciales o cuando aumentan los requerimientos (aumento de eritropoyesis).

En las mujeres con ciclos menstruales quienes presentan pérdidas importantes, se observa mayor requerimiento de Fe que en los hombres de la misma edad^{1,13}, por lo que constituyen un grupo de alta vulnerabilidad para el

1. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina San Fernando- Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.
2. Instituto de Patología. Facultad de Medicina San Fernando -Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.
3. Instituto de Biología Andina. Facultad de Medicina San Fernando -Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

desarrollo de ferropenia.

La ferritina es una proteína que además de funcionar como reserva transitoria del hierro, también actúa como detoxificadora al evitar la formación de radicales libres; la cantidad sintetizada de ferritina es proporcional al hierro celular disponible. El 60 % de las reservas de hierro se encuentran en el hígado y el porcentaje restante en el tejido muscular, principalmente en las células del sistema reticuloendotelial y en otros tipos celulares. En el hombre adulto las reservas corporales de hierro pueden ir de 0-15 mg/Kg, varían con la edad, género o presencia de estados inflamatorios.

La cuantificación de la ferritina sérica en sangre se utiliza en Medicina para el diagnóstico de ferropenia latente, considerada como primera fase del inicio de anemia ferropénica; en ausencia de procesos degenerativos crónicos, inflamatorios o infecciosos, su valor es proporcional a los depósitos de hierro e indica la cantidad de hierro nutricional.

Numerosos estudios han demostrado la superioridad de la ferritina sobre otras mediciones para la identificación de ferropenia latente, en términos generales una baja concentración de hemoglobina en pacientes con ferritina menor de 14 ng/dl confirma el diagnóstico.

Considerando que la hipoxia crónica juega un rol importante en la modulación del metabolismo del hierro se hizo el presente estudio para establecer si existen diferencias en las reservas de hierro en sujetos expuestos a la hipoxia crónica residentes de las alturas, en relación a sujetos residentes a nivel del mar.

MATERIAL Y MÉTODO

Los estudios se hicieron en 2 ciudades de diferente altitud del Perú en las cuales se compararon los hallazgos entre las poblaciones de mujeres entre 15-30 años de edad no entrenadas y con buen estado de salud. La muestra final estuvo conformada por 40 voluntarias : 20 de la ciudad de Lima (100 - 150 msnm) y 20 de Cerro de Pasco (4,250 msnm).

* Se consideraron para el estudio como factores que pueden modificar el metabolismo del Hierro, y por lo tanto, como criterios de exclusión:

1. Presencia de infección, inflamación aguda/crónica y padecimientos del Sistema Reticulo Endotelial.
2. Donación de sangre en los últimos 6 meses.
3. Procedimientos quirúrgicos en los últimos 6 meses.
4. Ingesta habitual de medicamentos, tabaquismo.
5. Ingesta habitual de fármacos psicoactivos.
- 6 Pérdida habitual de Fe (descartada por historia clínica).

Se excluyó del estudio a voluntarios que tuvieran una o más de las condiciones anteriores. La selección de las 2

muestras de población femenina fue en forma aleatoria teniendo en cuenta la valoración clínica y determinamos la diferencia de la reserva de hierro corporal que se podría atribuir al efecto de la altura (hipoxia hipobárica). Todas las mujeres seleccionadas firmaron un formato de consentimiento informado.

Se tomó la muestra de la vena antecubital, en ayunas de 7 - 11 am, evitándose coincidir con la fecha de menstruación.

La muestra de sangre se distribuyó en un tubo seco para la determinación de ferritina sérica por electroquimioluminiscencia (ECLIA), que se utiliza como parámetro indicador de reservas de Fe (valor de referencia < 14 ng/ml) y con los análisis de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto), que son de uso frecuente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para establecer la diferencia de frecuencias entre grupos, se aplicó la prueba Chi cuadrado. Para las variables cuantitativas hematológicas entre el grupo a nivel del mar y el grupo que pertenece a una altitud sobre los 4,250 msnm, los resultados fueron presentados como medias de grupo y desviación estándar. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Para comparar las medias se usó la prueba t de Student. En el caso de la ferritina se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, en razón de que las varianzas eran heterogéneas. Cada resultado con valor correspondiente de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las muestras estuvieron conformadas por un total de 40 mujeres: 20 provenientes de Lima con una edad promedio de 20,2 años y 20 provenientes de Cerro de Pasco con una edad promedio de 22 años.

Se midieron los parámetros sanguíneos: Hb, Hto y ferritina sérica en el total de participantes.

En el análisis de la ferritina sérica se encontró un valor extremo de 80,54 ng/dl proveniente de las muestras de Cerro de Pasco y un valor superior a 30 ng/dl en las muestras procedentes de Lima.

Respecto a la edad se encontró los datos siguientes (Tabla 1):

TABLA 1: Edades de voluntarias según procedencia

Edad (años)	Lima	Cerro de Pasco
15 - 20	12	9
21 - 25	8	8
26 - 30	0	3

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de voluntarias de Lima y Cerro de Pasco en dosaje de Hb, Hto y ferritina sérica (Tablas y Figuras 2 y 3).

TABLA 2: Valores estadísticos de Hemoglobina por lugar de procedencia

Ciudades	Media	Desv. Estándar	Intervalo de confianza 95 para la media	
			Lim. Inferior	Lim. Superior
Lima	12,56	1,09	12,06	13,07
Cerro de Pasco	17,00	0,78	16,64	17,36
Diferencia de medias	4,44	p < ,001		

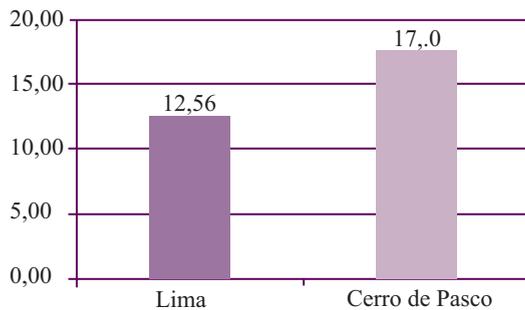


FIGURA 1: Valores de Media de Hemoglobina según lugar de procedencia

FIGURA 3: Valores de media de hematocrito según lugar de procedencia

Ciudades	Media	Desv. Estándar	Intervalo de confianza 95 para la media	
			Lim. Inferior	Lim. Superior
Lima	37,75	3,29	36,21	39,29
Cerro de Pasco	51,00	2,13	50,00	52,00
Diferencia de medias	13,25	p < ,001		

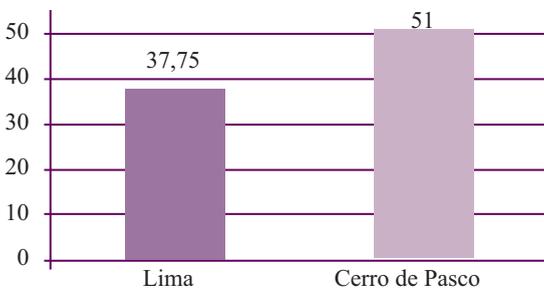


FIGURA 3: Valores de media de hematocrito según lugar de procedencia

Realizado los tamizajes se evidenció por parámetros hematológicos que el 20 % de las mujeres de Lima presentaban anemia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Se encontraron diferencias en la proporción de mujeres con ferropenia latente (definida como ferritina sérica <14ng/dl) entre las ciudades (Lima 35 %, y Cerro de Pasco 0 %) (Tabla y figura 4).

TABLA 4: Valores estadísticos de Ferritina sérica por lugar de procedencia

Ciudades	Media	Desv. Estándar	Intervalo de confianza 95 para la media	
			Lim. Inferior	Lim. Superior
Lima	17,32	7,38	13,87	20,78
Cerro de Pasco	37,34	23,18	26,49	48,18
Diferencia de medias	20,02	p < ,001		

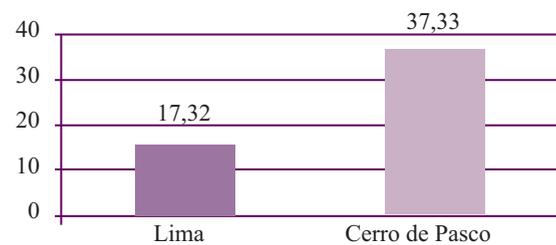


FIGURA 4: Valores de Media de Ferritina Sérica según lugar de procedencia

En el grupo de Lima, el coeficiente de correlación entre ferritina y hemoglobina resultó negativo, $r = -0,2281$, pero estadísticamente no significativo ($p = ,334$)(Tabla 5).

TABLA 5: Resultados de coeficiente de correlación entre hemoglobina, hematocrito y ferritina en mujeres de Lima

		Hematocrito	Ferritina
Hemoglobina	Correlación de Pearson	0,9953	-0,2281
	Sig. (Bilateral)	0,000	0,334
	N	0,20	20
Hematocrito	Correlación de Pearson		-0,2558
	Sig. (bilateral)		0,276
	N		20

En el grupo de Cerro de Pasco, el coeficiente de correlación entre Ferritina y hemoglobina resultó positivo ($r = 0,0159$) pero no significativo ($p = ,947$).

TABLA 6: Resultados de coeficiente de correlación entre hemoglobina, hematocrito y ferritina en mujeres de Pasco

		Hematocrito	Ferritina
Hemoglobina	Correlación de Pearson	0,9548	0,0159
	Sig. (Bilateral)	0,000	0,947
	N	0,20	20
Hematocrito	Correlación de Pearson		0,1226
	Sig. (bilateral)		0,607
	N		20

DISCUSIÓN

Se conoce que una exposición crónica a la hipoxia hipobárica genera una respuesta adaptativa hematológica reflejada en aumento en la concentración de Hb y de la masa eritrocitaria circulante. Para ello, las células progenitoras de la médula ósea deben disponer de todos los micronutrientes necesarios para la proliferación y maduración eritrocitaria siendo los más importantes: el hierro, la vitamina B12 y el ácido fólico. Así, ante un estímulo que aumente la producción eritrocitaria, también se deberá incrementar los requerimientos de estos productos.

Varios estudios han evidenciado que las mujeres en edad reproductiva tienen pérdidas de hierro aumentadas, acompañado habitualmente de subadecuación en la ingesta del micronutriente y reservas de Hierro limitadas^{13,18,7}, lo que ha llevado a pensar que la capacidad de estímulos eritropoyéticos es limitada. Las mujeres jóvenes residentes en la altitud no presentarían los cambios en el hematocrito y la hemoglobina descritos en la literatura.

En este estudio se encontraron diferencias significativas entre el hematocrito y la hemoglobina entre los grupos de Lima (38 % y 12,60 grs/dl) y de Cerro de Pasco (51% y 17,60 grs/dl) respectivamente.

Esto indicaría que a nivel medular se ha generado respuesta a la hipoxia hipobárica, misma que se ha mantenido a lo largo del tiempo. Es de tener en cuenta que esta respuesta se ha generado a predominio de las reservas corporales de hierro, reflejada por los valores de ferritina sérica. Por lo que podría sugerirse que a nivel de la médula ósea se ha generado una óptima respuesta a la hipoxia manteniéndose a expensas de las reservas corporales de hierro. Se ha observado diferencias significativas entre los 2 grupos: Lima (17,32 ng/ml) y Cerro de Pasco (37,33 ng/ml) evidenciando que existen 2 veces más depósito de ferritina en mujeres de altura comparadas con las de la costa.

Sabemos que una vez absorbido el hierro en la luz intestinal, este puede formar parte del compartimiento funcional, incorporándose al grupo Hem o ser parte de las reservas (ferritina, hemosiderina).

Muchos estudios han demostrado que el destino de este micronutriente dependerá de su biodisponibilidad, el estado de reserva y de aparecer en mayor proporción en el compartimiento funcional, de tal manera que cuando éste se encuentre comprometido, se alteraría todo el Fe absorbido que sería destinado a reemplazarlo, recuperándose las reservas solo a lo largo del tiempo^{9,2,17}. Los hallazgos en este estudio evidencian que en las mujeres que viven en altura, la generación de respuesta eritropoyética se efectúa sin compromiso de las reservas de hierro, posiblemente como parte de la adaptación a la hipoxia hipobárica, ocasionando una modificación en la regulación y la utilización biológica del hierro,

transformando así su biodisponibilidad al optimizar su uso ó disminuyendo sus pérdidas. En Cerro de Pasco encontramos una mayor proporción de personas con valores de ferritina mayores a 14,00 ngr/ml constituyendo el 90 % comparativamente superior con las mujeres de Lima en quienes se presentaron valores mayores de 14 ng/ml en sólo 60 %; esto también concuerda en forma clara, con los hallazgos diferenciales encontrados en la determinación del hematocrito y la hemoglobina, lo que permite suponer que en la altura puede existir mejor absorción del hierro no hemínico por el enterocito, una mejor utilización a nivel de las reservas de hierro o minimización de las pérdidas.

Es posible que exista algún mecanismo protector que no permita el agotamiento en los compartimientos funcionales; es decir, que las reservas de hierro no dependerían tanto del medio ambiente (hipoxia hipobárica) sino de la ingesta alimenticia (hierro no hemínico) que es mediada por la biodisponibilidad y sus mecanismos de compensación para este micronutriente o de lo contrario, existen factores para que las personas de las alturas tengan una mayor reserva de Fe que les permita corregir sus pérdidas adecuadamente.

Hay estudios experimentales que han demostrado que los estímulos hipóxicos en el enterocito logran modular la absorción y la exportación del hierro^{14,19}.

CONCLUSIONES

La hipoxia hipobárica de la altura parece aumentar los requerimientos de hierro en el compartimiento funcional. La presencia de anemia es significativamente menor en la altura que a nivel del mar, existiendo diferencias en la frecuencia de ferropenia y entre los valores de las reservas de Fe comparando las muestras de ambas ciudades. Probablemente la hipoxia favorece la biodisponibilidad de Fe, permitiendo generar una respuesta adecuada.

Es notable señalar que lo anterior no ha sido descrito previamente en población masculina o femenina residentes en las grandes alturas y que puede constituir un hallazgo de importancia en la evaluación e intervención nutricional de las poblaciones a nivel del mar y de las grandes alturas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beard JL, Iron requirements in adolescent females, J Nutr. 2000; 130(2S Suppl): 440S - 442S.
2. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism; a comprehensive review. Nutr 1996; 54 (10); 295-317.
3. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG et al, Separate pathways for cellular uptake of ferric and ferrous iron. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000; 279(4): G767- G774.
4. Finch C, Regulators of iron balance in humans. Blood. 1994; 84(6); 1697-1702.

5. Garate MA. Ferritina ¿Elemento regulador de la absorción intestinal de hierro? Universidad de Chile. Santiago de Chile 1999.
6. Gunshin L, Allerson CR, Polycarpou-Schwarz M et al. Iron-dependent regulation of the divalent metal ion transporter. *FEBS Lett.* 2001; 509(2); 309-316.
7. Halberg L, Rossander-Hulten L, Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(6): 1047-1058.
8. Halberg L., Bioavailability of dietary iron in man. *Annu Rev Nutr.* 198; 1:123 -47: 123 -147.
9. Hunt JR, Mullen L.M, Lykken GI, Gallagher SK, Nielsen FH. Ascorbic acid; effect on ongoing iron absorption and status in iron-depleted young women. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51(4): 649-655.
10. Kuhn L.C. Iron and gene expression: molecular mechanisms regulating cellular iron homeostasis. *Nutr Rev.* 1998; 56(2Pt2): s11-s19.
11. Lynch SR, Beard JL, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption from legumes in humans. *Am J Clin Nutr.* 1984; 40(1): 42 - 47.
12. Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(3 suppl): 439 S- 450S.
13. Monsen ER, Kuhn IN, Finch CA. Iron status of menstruating women, *Am J Clin Nutr.* 1967; 20 (8): 842-849.
14. O'Riordan DK, Debnam ES, Sharp PA, Simpson RJ, Taylor EM, Srai SK. Mechanisms involved in increased iron uptake across rat duodenal brush-border membrane during hypoxia. *J Physiol.* 1997; 500 (Pt 2); 379-384.
15. Pizarro F, Olivares M, Hertrampf E, Mazariegos DI, Arredondo M. Heme-iron absorption is saturable by heme-iron dose in women. *J Nutr.* 2003; 133(7); 2214-2217.
16. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev.* 002; 60 (5 Pt 2): S46- S52.
17. Refsum SB, Schreiner BB. Regulation of iron balance by absorption and excretion. A critical review and a new hypothesis. *Scand J, Gastroenterol.* 1984; 19(7); 867-874.
18. Remacha AF, Bellido M, Garcia-Die F, Marco N, Ubeda J, Gimferrer E. Serum erythroid activity in vitamin B 12 deficiency, *Haematologica.* 1997; 82(1): 67-68.
19. Simpson RJ. Dietary iron levels and hypoxia independently affect iron absorption in mice. *J Nutr.* 1996; 126(7); 1858-1864.
20. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Semin Hematol.* 1998; 35(1): 27 - 34.
21. Aste-Salazar H, Krurndieck CL. Diferenciación de hemoglobinas humanas en las grandes alturas. 1. Hemoglobina fetal en recién nacidos y adultos. *Ginecol. Obst. Lima-Perú.* 1971; 17:79-102.
22. Cosío G. Trabajo minero a gran altura y los valores hemáticos. *Salud Ocupacional.* 1965; 10:5-12.
23. Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J. Aspectos hematológicos de la enfermedad de Monge. *Diagnóstico (Perú)* 1977; 1:9-15.
24. Reynafarje C. La adaptación a las grandes alturas. Contribución peruana a su estudio. Lima: CONCYTEC. 1990: 389 pp.

CORRESPONDENCIA

Andrés A. Paredes Ynga