

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
NO 1	AÑO 1981

## Correlación entre absorción intestinal de hierro y concentración de ferritina sérica, índices de las reservas de hierro del organismo.

Rochina Viola, E. M.  
Domingo M. B. Díaz de  
Lazarowski, A.

Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas "J. de San Martín", Comisión Nacional de Energía Atómica, y Sección Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Buenos Aires.

### RESUMEN

El objeto de este trabajo fue valorar las reservas de hierro del organismo mediante la absorción intestinal de hierro (AIH) y la ferritina sérica (FS) y establecer la correlación existente entre ambos métodos. La AIH se midió con un contador de cuerpo entero, con  $^{59}\text{Fe}$ . La FS se determinó por ensayo inmunorradiométrico, fase sólida.

En 18 adultos investigados (12 mujeres y 6 varones) se excluyeron infecciones y síndrome de mala absorción intestinal (SMAI). Se estudió asimismo un paciente con anemia ferropénica y SMAI.

La AIH fue de 20,35 a 62,03% en las mujeres (edad 18 a 47 años) y de 14,34 a 34,00% en los varones (edad 24 a 55 años). La FS varió entre 13,0 y 49,0 ng/ml en las mujeres y en el grupo de seis varones se halló entre 42,0 y 225,0 ng/ml. La correlación entre AIH y FS dio en las mujeres una  $r = 0,79$  y en el grupo de seis varones,  $r = 0,92$ . La pendiente hallada fue negativa en ambos sexos, siendo  $b = -1,35 \pm 0,33$  (ES) en las mujeres y  $-0,09 \pm 0,02$  en los varones. En el paciente con anemia ferropénica y SMAI la FS fue de 8,6 ng/ml y la AIH sólo alcanzó 19,03%, cuando por la recta de regresión calculada se esperaba una AIH del orden del 40%.

Concluimos que en los sujetos estudiados hubo buena correlación entre AIH y FS, ligeramente superior en los varones. Se considera que la determinación de FS, sencilla y poco molesta para el paciente, es en ausencia de infecciones, útil para estimar las reservas de hierro del organismo.

### SUMMARY

The aim of this paper was to evaluate the body iron stores by determining intestinal iron absorption (IIA) and serum ferritin concentration (SF), and to find the correlation between both methods. IIA was measured using  $^{59}\text{Fe}$  and a whole body counter detector. SF was accomplished by a solid phase IRM assay.

In 18 adults studied (12 female and 6 male) infections and intestinal malabsorption syndrome (IMAS) were excluded. One patient with sideropenic anemia and IMAS was studied as well.

IIA ranged between 20,35 and 62,03% in women (18 to 47 year old) and between 14,34 and 34,00% in men (age to 55 years). SF values found in women were 13,00 to 49,0 ng/ml. Correlation between IIA and SF: Women,  $r = 0,79$ ; men,  $r = 0,92$ . The slope was negative in both sexes ( $b = 1,35 \pm 0,33$  (SE) and  $-0,09 \pm 0,02$  (SE), in women and men, respecti-

vely). The patient with sideropenic anemia and IMAS showed a FS of 8,6 ng/ml and an IIA of only 19,03%, while from the regression line calculated it was expected to be about 40%.

It is concluded that in the subjects studied there was good correlation between IIA and SF (slightly higher in men than in women) and that the determination of SF, simple and non invasive for the patient. Is useful to estimate the body iron stores when there is no infection.

## INTRODUCCION

La cuantificación de los depósitos de hierro es importante para la detección precoz del balance negativo del hierro en el organismo. A tal fin, existen métodos más o menos cruentos: las sangrías cuantitativas (método de referencia), la prueba de desferroxiamina, la determinación química del hierro no hemínico en biopsias de hígado u otros tejidos, la coloración de Perlé en aspirados de médula ósea y, finalmente, la absorción intestinal de hierro (AIH).

El balance negativo en el metabolismo marcial lleva a la deficiencia de hierro. Esta puede ser, siguiendo a Heinrich<sup>1</sup>, manifiesta, latente o prelatente, la disminución del hierro de los depósitos aún no ha limitado el suministro de este elemento al plasma, y por lo tanto la ferremia y la saturación de la transferrina son aún normales. Sin embargo, la AIH incrementada señala ya la disminución del hierro de reserva.

Los dadores de sangre sin evidencia de eritropoyesis deficiente en hierro, absorben más de dos veces la cantidad de hierro que absorben los no dadores<sup>2</sup>. En las embarazadas hay un incremento progresivo en la AIH en concordancia con la depleción del hierro de los depósitos, a medida que progresa el embarazo<sup>1</sup>. Se ha demostrado que los depósitos de hierro son menores en las mujeres que en los varones, lo que se correlaciona con una diferencia AIH en ambos sexos, siendo ésta significativamente mayor en las mujeres<sup>3,4</sup>. Por todo esto, la determina-

ción de AIH constituye un método indirecto altamente sensible para estimar las reservas de hierro del organismo.

La hemosiderina y la ferritina integran las reservas de hierro del organismo. La ferritina es una proteína de alto peso molecular (450.000 a 900.000) que contiene hierro en una proporción de hasta el 20% de su peso. Es predominantemente intracelular. Hasta hace poco, su presencia en el suero sólo pudo ser demostrada en estados patológicos (disfunción hepática, procesos inflamatorios y neoplásicos). El desarrollo de una técnica inmunoradiométrica (IRM), más sensible, permitió a Addison y col.<sup>5</sup>, en 1972, detectarla también en sueros normales. Trabajos de diversos grupos en Gales y en EE.UU. tienden a demostrar que la concentración de FS reflejaría el nivel de las reservas de hierro del organismo<sup>5,6,7,8,9</sup>.

Nos propusimos por esto correlacionar las determinaciones de AIH y ferritina sérica (FS) y estudiar también la correlación entre FS y otras determinaciones bioquímicas que evalúan el metabolismo del hierro, (ferremia, transferrina total y saturación de la transferrina).

## MATERIAL Y METODOS

La AIH se estudió en <sup>59</sup>Fe mediante un contador corporal total tipo shadow shield, según técnica comunicada previamente<sup>4</sup>; la FS, por ensayo inmunoradiométrico en fase sólida,

mediante un kit comercial\* basado en la técnica de Miles y colaboradores<sup>10</sup>; la ferremia y la transferrina total (TT), por la técnica de Trinder<sup>11</sup>. El estudio estadístico de correlación y su nivel de significación se hizo siguiendo a Spiegel<sup>12</sup>. Los índices hematimétricos, por técnicas convencionales.

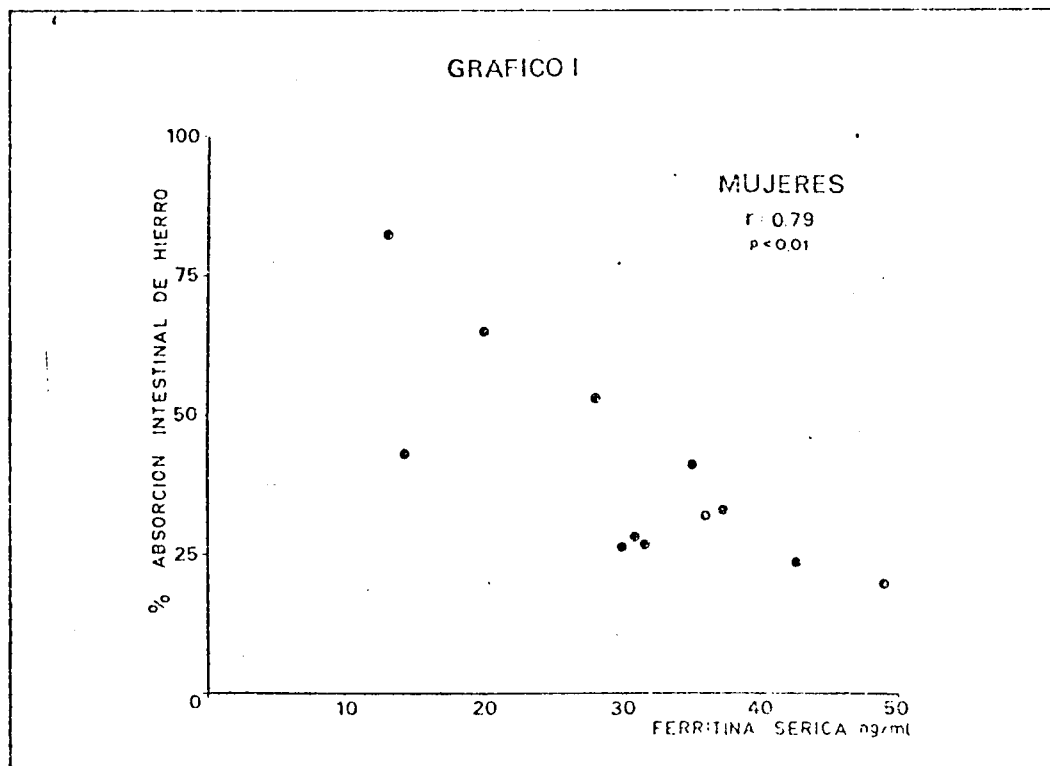
Se estudiaron 18 voluntarios (12 mujeres y 6 varones) en quienes se excluyeron síndrome de mala absorción intestinal (SMAI) e infecciones sobre la base de interrogatorio, eritrosedimentación, recuento de glóbulos blancos y fórmula leucocitaria. En una de las 12 mujeres en edad menstrual (18 a 47 años) se diagnosticó talasemia menor y en tres, deficiencia de hierro (prelatente en dos y latente en una). Los seis varones estudiados, con edades comprendidas entre 24 y 55 años,

eran voluntarios aparentemente normales. Se investigó asimismo un varón de 27 años con anemia ferropénica y SMAI.

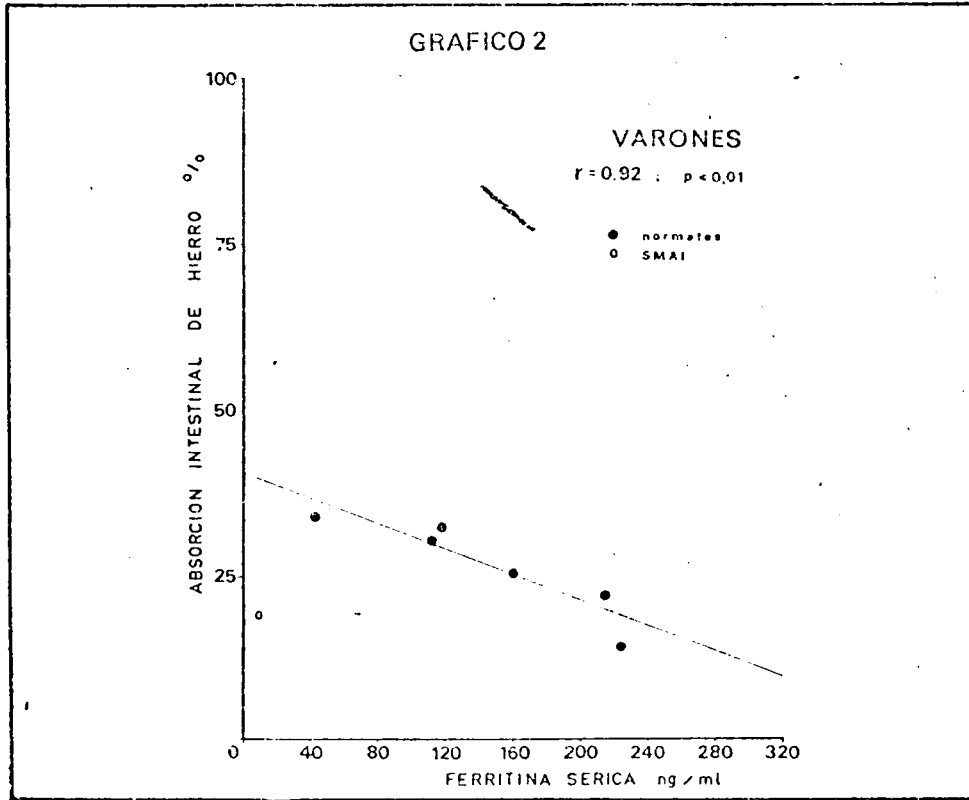
## RESULTADOS

El gráfico I registra los resultados en el grupo de mujeres. La AIH varió entre 20,35 y 32,03%, en tanto que la FS lo hizo entre 13,0 y 49,0 ng/ml. La correlación entre ambas determinaciones dio una  $r = 0,79$  con significación al 1%. La recta de regresión calculada tenía pendiente negativa, con  $b = -1,37 \pm 0,33$  (ES).

El gráfico II registra los resultados en el grupo de varones. La AIH varió entre 14,34 y 34,00%, en tanto que la concentración de FS se halló entre



\* Fer-Iron Ramco, Laboratories, Inc. Texas, U.S.A.



42,0 y 225,0 ng/ml. La correlación entre ambas determinaciones dio una  $r = 0,92$  con significación estadística al 1%. La recta de regresión calculada, de pendiente negativa, con  $b = -0,09 \pm 0,02$  (ES). El paciente con anemia ferropénica y SMAI tuvo 8,6 ng/ml de FS, en tanto que su AIH sólo fue de 19,03%, cuando por la recta de regresión calculada en los normales, se es-

peraba que fuese del orden del 40%.

La tabla I muestra los resultados de correlación entre FS y diversos parámetros del metabolismo marcial, junto a su nivel de significación estadística. Sólo hubo buena correlación entre FS y AIH, con  $p < 0,01$  para mujeres y varones por separado, y con  $p < 0,05$  si se consideran ambos sexos en conjunto.

TABLA I: Correlación entre FS y diversos parámetros del hierro.

	Mujeres		Varones		Ambos sexos	
	r	p	r	p	r	p
Ferremia	0,28	> 0,05	0,02	> 0,05	0,16	> 0,05
T. Total	0,49	> 0,05	0,14	> 0,05	0,11	> 0,05
Sat. Transf.	0,04	> 0,05	0,19	> 0,05	0,10	> 0,05
AIH	0,79	< 0,01	0,92	< 0,01	0,53	< 0,05

T. Total: transferrina total; Sat. Transf.: saturación de la transferrina (%); AIH: absorción intestinal de hierro (%); FS: ferritina sérica.

## DISCUSION

La correlación hallada en el presente trabajo entre AIH y FS fue significativa en ambos sexos, siendo ligeramente superior en los varones. Se observó pobre correlación entre FS y ferritina, transferrina y saturación de la transferrina, lo que confirmaría que la FS es un índice más sensible de las reservas de hierro.

En un paciente con SMAI que no presentaba signos de inflamación ni infección, la FS se mostró superior a la AIH como índice para evaluar las reservas de hierro.

Dado que el hierro es un elemento indispensable para toda célula viva, en general, es muy importante poder detectar precozmente su deficiencia en el organismo, traducida en primera instancia por la disminución del hierro de reserva.

En el desarrollo de la deficiencia de hierro por balance negativo de este elemento, existen tres estadíos<sup>1</sup>:

a) **Prelatente:** sólo existe disminución del hierro de reserva; la ferritina y el porcentaje de saturación de la transferrina (Sat. %) son aún normales. La disminución del hierro de reserva se detecta por disminución o ausencia del hierro medular (punción biopsia de médula ósea y coloración de Perls) o por incremento de la AIH<sup>1</sup>.

b) **Latente:** hay disminución del hierro de reserva, y se halla también hiposideremia y disminución de la Sat. %. Aún no hay anemia.

c) **Manifiesta:** a lo anterior se agrega la anemia. Generalmente es hipocrómica microcítica.

La deficiencia de hierro manifiesta característica cursa con anemia hipocrómica es debida a deficiencia de hierro (por ejemplo las anemias de los procesos crónicos). Por otra parte, no todas las anemias por deficiencia de hierro son hipocrómicas (las leves, en su comienzo). Existen también anemias hipocrómicas microcíticas cuyo origen no es una deficiencia de hierro

sino un bloqueo en la síntesis porfirínica o globínica (talasemia, hemoglobinopatías en general, anemias piridoxinosensibles, saturnismo). Para evitar tratamientos incorrectos, es importante la cuantificación de los depósitos de hierro, lo que faculta el diagnóstico diferencial adecuado.

La utilidad de la determinación de AIH para la detección de estados de balance negativo de ese elemento está perfectamente demostrada<sup>1,13,14</sup>. Con técnicas de AIH que utilizan contadores de cuerpo entero, la dosis de radiactividad administrada es mínima, pero la disponibilidad de tales equipos es limitada. Las técnicas de AIH que miden radiactividad en sangre requieren mayores dosis de trazador (<sup>55</sup>Fe o <sup>59</sup>Fe) y, en general son menos precisas. La técnica de AIH por medición de la radiactividad en heces, además de requerir mayor dosis, resulta poco práctica tanto para el paciente como para el que la efectúa. De ahí que la posibilidad de estimar las reservas de hierro mediante una técnica *in vitro*, inmunorradiométrica, resulta especialmente promisorio, especialmente para el estudio de las anemias carenciales, de las cuales la debida a deficiencia de hierro es con mucho la más frecuente<sup>15,16</sup>.

La correlación hallada por Walters y col.<sup>6</sup> entre FS inicial e hierro de depósitos movilizable por sangrías repetidas\*, con  $r = 0,83$  ( $p < 0,001$ ), es del mismo orden que la hallada por nosotros entre FS y AIH (mujeres  $r = 0,79$ ; varones  $r = 0,92$ ), aunque el nivel de significación en nuestros estudios fue del 1% ( $p < 0,01$ ). En 83 mujeres normales, Cook y col.<sup>17</sup> hallaron que la AIH y FS correlacionaban con  $r = 0,58$  ( $p < 0,001$ ). Ellos determinaron la AIH midiendo la radiactividad en sangre y tomaron para el cálculo el valor de volemia a partir de peso y estatura,

\* (Método de referencia para cuantificación hierro de depósitos)

además de considerar una utilización de hierro de 80%. Nuestros resultados en mujeres dieron una  $r = 0,79$  con  $p < 0,01$ .

Los distintos valores de  $b$  en las rectas de regresión, para mujeres y varones, indicarían que a igual disminución en la concentración de FS, las mujeres responden con mayor incremento en la AIH, mecanismo compensador adecuado a la magnitud de sus reservas de hierro.

Se ha visto que la AIH es un buen índice del hierro de los depósitos en

caso de deficiencia de hierro<sup>1,13,14</sup>. Se ha demostrado buena correlación entre AIH y FS<sup>17</sup>. Los resultados del presente trabajo son coincidentes en tal sentido.

La determinación de FS sería el método de elección para cuantificar los depósitos de hierro por ser simple, no molesta para el paciente, no requerir dosis de radiactividad in vivo, ser repetible y aplicable a un número grande de sujetos, y poder ser usada en forma secuencial a lo largo de seguimientos terapéuticos.

#### REFERENCIAS

1. Heinrich, H. C. Intestinal Iron Absorption in Man - Methods of Measurement, Dose Relationship, Diagnostic and Therapeutic Applications. En Iron deficiency, pathogenesis, clinical aspects therapy". Editores: Hallberg, Harwerth and Vanotti. Academic Press. London and New York, p. 213, 1970.
2. Cook, J. D., Layrisse, M., Finch, C.A. The measurement of iron absorption. Blood 33:421, 1969.
3. Kuhn, I. N., Monsen, E. R., Cook, J. D., Finch, C. A. Iron absorption in man. J. Lab. Clin. Med. 71:715, 1968.
4. Rochna Viola, E. M., Garreta, A. C. de. Estud normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Brit. med. J. 4:206, 1972.
4. Rochna Viola, E. M., Garreta, A. C. de. Estudio de la absorción intestinal de hierro por determinación de la retención corporal total de hierro. Rev. Biol. Méd. Nucl. 6:101, 1974.
5. Addison, G. M., Beamish, M. R., Hales, C. N., Hodgkins, M., Jacobs, A., Llewellyn, P. An inunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. J. clin. Path. 25: 326, 1972.
6. Walters, G. O., Miller, F. M., Worwood, M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. J. clin. Path. 26: 770, 1973.
7. Jacobs, A., Miller, F. Worwood, M., Wardrop, C. A. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Brit. med. J. 4:206, 1972.
8. Siimes, M. A., Addiego, J. E. Jr. Dallman, P. R. Ferritin in serum: Diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. Blood 43:581, 1974.
9. Hussein, S., Prieto, J., O'Shea, M., Hoffbrand, A.V., Bailod, R.A., Moorhead, J. F. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis. Brit. med. J. 1:546, 1975.
10. Miles, L.E.M., Lipschitz, D.A., Bieber, C. P. y Cook, J. D. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. Analytical Biochemistry 61:209, 1974.
11. Trinder, P. Iron: an improved determination in serum. J. clin. Path. 9:170, 1956.
12. Spiegel, M. R. Theory and problems of statistics. Editores: Schaum Publishing Company, New York, p. 241, 1961.
13. Bothwell, T. H. Iron deficiency. Med. J. Australia 2:433, 1972.
14. Finch, C. A. Diagnostic value of different methods to detect iron deficiency. En Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical aspects, therapy. Editores: Haliberg, Harwerth y Vanotti. Academic Press, London and New York, p. 409, 1970.
15. Cook, J. D., Alvarado, J., Gutnisky, A., Jamra, M., Labardini, J., Layrisse, M., Linares, J., Loria, A., Maspes, V., Res-

- trepo, A., Reynafarje, C., Sánchez-Meddal, L., Vélez, H., Viteri, F. Nutritional deficiency and anemia: a collaborative study. *Blood* 38:591, 1971.
16. Informe del Grupo Científico sobre Anemias Nutricionales de la Organización Mundial de la Salud. "World Health Organization Technical Report, Series No. 405, Genova, 1968".
17. 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, 1974.