

FERRITINA SÉRICA Y PROTOPORFIRINA ERITROCITARIA COMO INDICADORES DE DEFICIENCIA DE HIERRO EN NIÑOS LACTANTES*

*Dra. Velia de Tuna***, *Dra. Louella Cunningham***,
*Dra. Emilse Rojas***, *Dra. María de los Angeles Alvarado****

Key Words Index: Protoporphirins ferritin, erythrocyte, iron deficiency anemia.

RESUMEN

A nueve niños con anemia por deficiencia de hierro se les determinó el índice protoporfirina eritrocitaria/hemoglobina (PPE:Hb) y los niveles de ferritina sérica antes, a los 15 y a los 30 días de administración de 2 mg de hierro/Kg de peso/ día. Todos presentaron niveles anormales altos de protoporfirina y anormalmente bajos de ferritina, que descendieron y aumentaron respectivamente al administrarles el hierro. Estos cambios fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$ ó mejor), aunque los valores no llegaron a igualar en ese tiempo los correspondientes a los niños controles a quienes también se les administró hierro.

Por lo tanto, ambos indicadores resultaron muy sensibles para detectar la deficiencia de hierro y la respuesta al tratamiento. No obstante, el índice PPE:Hb, no logró identificar la deficiencia de hierro de reserva, pero es una prueba práctica, rápida y de bajo costo, en contraste con el radioinmunoensayo para ferritina sérica.

Los valores de protoporfirina eritrocitaria fueron normales en estos niños, lo cual indica que este no es un buen indicador para detectar la deficiencia prelatente de hierro. Descriptores: protoporfirinas, ferritina, eritrocitos, anemia ferropénica [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986: 7(3):263-270

INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera que la deficiencia de hierro es el trastorno nutricional más frecuente en los niños preescolares, tanto en países industrializados como en aquéllos en vías de desarrollo (2,4). Se ha visto además, que las más altas

prevalencias de anemia, estado que representa la manifestación más tardía de esta deficiencia, se observan en niños entre 6 meses y dos años de edad. Durante este periodo de la vida, las reservas de hierro traídas por el niño al nacer llegan a agotarse (4).

Después del nacimiento, el aporte transplacentario de hierro es sustituido por otro menos constante y de menor cantidad, como es el proveniente de la dieta (7).

La lactancia materna parece ofrecer una protección muy importante contra el desarrollo de la deficiencia de hierro, al menos durante los seis primeros meses de vida (11). Después de ese período, los niveles de hierro en la leche materna generalmente no son capaces de suplir todas las necesidades que de este mineral tiene el lactante (7,9). Para los niños de pretérmino la leche materna por sí sola no puede aportar las cantidades adecuadas de hierro, en ninguna edad (4).

Durante el primer año de vida, el promedio de los niños nacidos a término casi deben duplicar su hierro corporal, mientras que durante ese período triplican su peso (5).

En general, la dieta suministrada a los niños preescolares en los países en desarrollo es a base de cereales y limitada en carnes, hecho que los convierte en un grupo susceptible a padecer de ese tipo de deficiencia nutricional. Las carnes en general no sólo proporcionan un hierro altamente biodisponible sino que aumentan la absorción del hierro de los cereales (6).

Otro de los factores que contribuyen a esa deficiencia es el consumo excesivo de leche de vaca. En estas condiciones, este alimento no sólo desplaza de la dieta a otros más ricos en hierro, sino que además aporta un alto contenido de calcio y fosfatos, minerales capaces de formar complejos no absorbibles con el hierro alimentario (7).

La deficiencia de hierro no sólo afecta la función eritropoyética, sino que también produce cambios indeseables a nivel de otros tejidos, órganos y funciones, por lo cual, actualmente se acepta considerar a la deficiencia de hierro como

* INCIENSA, en colaboración con el Centro de Salud de Tres Ríos y el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Universidad de Costa Rica (U.R.C)

** INCIENSA

*** Laboratorio de Análisis Clínicos U.C.R., San José, Costa Rica

Trabajo presentado en XLVII Congreso Médico Nacional, San José. Costa Rica, 1985

un desorden sistémico (2).

En los segmentos de población susceptibles, como son los niños en edad preescolar, el diagnóstico de esta deficiencia merece especial atención. Es necesario tener en mente que los estados moderados no siempre se detectan mediante los valores de hemoglobina y hematocrito. Estos sólo llegan a ser evidentemente bajos cuando toda la reserva corporal de hierro ha sido agotada (4). Actualmente, se cuenta con otros análisis de laboratorio que permiten identificar esta deficiencia, en forma precoz (1).

El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de los análisis de ferritina sérica y de protoporfirina eritrocitaria, como indicadores auxiliares de deficiencia de hierro y de respuesta al tratamiento férrico, en niños cercanos al año de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para efectos de este estudio se realizó un muestreo aleatorio sistemático de los niños entre 8 y 12 meses de edad, que asistieron a la consulta pediátrica del Centro de Salud de Tres Ríos, en los primeros meses de 1984, y remitidos al INCIENSA, hasta completar 10 niños con anemia franca y 10 con hemoglobina normal para la edad, es decir de 11.0 g/dl o más. Del grupo anémico un niño sufrió una infección respiratoria severa, por lo cual se eliminó del estudio. Del grupo control, dos no se presentaron a las citas posteriores por causa desconocida, dos no completaron el tratamiento y uno sufrió de infección respiratoria, por lo que se eliminó del estudio. La muestra final quedó por lo tanto constituida por 9 niños anémicos y 5 sin anemia.

A todos los niños se les administró oralmente sulfato ferroso en dosis de 2 mg de hierro/kilo de peso/día. El tratamiento se continuó hasta por un mes en los niños sin anemia evidente y en los anémicos, hasta que alcanzaron niveles de hemoglobina de 11.0 g/dl o superiores.

A cada niño se le realizó, por duplicado, análisis de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria, antes de iniciar la administración de hierro, a los 15 días y a los 30 días de ese tratamiento.

En las determinaciones de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos y en el cálculo de los índices globulares se aplicaron las técnicas usuales (13,14).

La ferritina se midió por radioinmunoanálisis (1, 2, 4, 10, 12) usando juegos de reactivos de Ramco Laboratories Inc. Los coeficientes de va-

riabilidad para este método en el Laboratorio de INCIENSA fueron: 6.7 por ciento para intraensayos, y 11.5 por ciento para interensayos.

Los niveles de protoporfirina eritrocitaria (8) se midieron por análisis automatizados, en un hematofluorómetro Modelo ZPP de la casa AVIV. Los resultados se obtienen como microgramos de protoporfirina ligada a zinc por gramo de hemoglobina.

Crterios para definir deficiencia de hierro (1,2,6,12)

Los criterios aplicados para diferenciar los tres estados de deficiencia de hierro fueron:

1° Anemia ferropriva

a- hemoglobina <11.0 g/dl

b- V.C.M.< fentolitros (fl)

c- Respuesta terapéutica

2° Deficiencia de hierro para eritropoyesis.

Niveles de protoporfirina eritrocitaria > 3.5 ug/g de hemoglobina

3° Deficiencia de hierro de reserva

Niveles de ferritina sérica <10 ug/l

En el análisis estadístico se aplicó la prueba "t" de Student para comparar los promedios. Debido a que los valores de ferritina no siguen una distribución normal fue necesario convertirlos en logaritmos antes de aplicar la prueba (11).

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las características hematólogicas de los 9 niños que se clasificaron en el grupo de anémicos, usando como criterio los valores iniciales de hemoglobina, hematocrito y V.C.M.

Todos resultaron con niveles subnormales de ferritina sérica y en 8 de ellos las cifras de protoporfirina eritrocitaria y de V.C.M., fueron anormales. El único niño con ambas cifras normales, fue precisamente el que presentó la cifra de hemoglobina más alta del grupo (10.4 g/dl).

El Cuadro 2 muestra las características hematólogicas de los 5 niños que se clasificaron como no anémicos según los criterios ya mencionados. Todos presentaron valores normales de protoporfirina y de V.C.M. En 3, la cifra de ferritina fue deficiente, en uno moderadamente baja y solamente en uno, correspondió a reservas adecuadas de hierro.

La respuesta hematólogica a la administración de hierro, se presenta en los Cuadros 3 y 4 y en la Figura 1. Se evidencia que la dosis de 2 mg/Kg/día fue capaz de producir aumentos altamente significativos en hemoglobina, hematocrito e índices globulares, a los 15 y los 30 días

CUADRO 1
VALORES HEMATOLÓGICOS INICIALES DE LOS NIÑOS ANÉMICOS (N=9)

Ident.	Hemoglobina g/dl	Hematocrito %	VCM* fentolitros (fl)	HCM* picogramos (pg)	CHCM* %	Ferritina ug/l	PPE:Hb* ug/g de Hb
HI-1	8.6	27.5	72.4	23.9	29.4	2.9	8.6
HI-2	6.6	25.0	56.0	14.8	26.4	1.1	20.0
HI-3	10.4	32.5	76.5	23.2	32.0	3.5	3.3
HI-7	9.8	31.5	68.8	21.4	31.1	1.1	5.9
HI-9	7.6	26.0	64.8	18.9	29.2	0.9	17.6
HI-19	6.8	28.0	73.1	17.8	24.3	2.5	12.0
HI-20	6.8	28.5	70.8	16.7	23.8	1.6	14.5
HI-26	6.8	25.0	65.4	17.6	27.2	4.1	17.7
HI-30	6.8	25.4	64.0	17.1	26.6	---	11.3
X	7.8	27.7	68.0	19.0	28.0	2.2	12.2
DE	1.4	2.8	6.2	3.1	3.0	1.2	5.8

VCM = Volumen corpuscular medio
 HCM = Hemoglobina corpuscular media
 CHCM = Concentración de hemoglobina corpuscular media
 PPE:Hb = Índice de protoporfirina eritrocitaria: hemoglobina.

CUADRO 2
VALORES HEMATOLÓGICOS INICIALES DE LOS NIÑOS NO ANÉMICOS (N=5)

Ident.	Hemoglobina g/dl	Hematocrito	VCM	HCM	CHCM	Ferritina ug/l	PPE:Hb ug/gHb
HI-16	11.4	35.0	79.6	26.0	32.6	2.7	3.1
HI-21	12.8	36.0	78.0	28.0	35.6	12.2	1.7
HI-22	11.3	34.8	86.6	28.1	32.5	3.2	2.3
HI-23	12.0	37.5	81.8	26.2	32.0	3.5	1.6
HI-25	11.0	35.0	81.9	30.1	31.4	51.2	1.7
X	11.7	35.7	81.8	27.7	32.8	14.6	2.1
DE	0.7	1.1	3.0	1.7	1.6	21.0	0.5

de tratamiento ($p < 0.001$) en los niños anémicos, pero sin alcanzar en ese tiempo, las cifras del grupo no anémico. Los valores de ferritina sérica y de protoporfirina también mejoraron significativamente ($p < 0.05$ o mejor), pero sin alcanzar la normalidad (Fig. 2, Cuadro 3).

En los niños no anémicos, la administración de hierro no produjo aumentos en hemoglobina y hematocrito, pero sí en la ferritina sérica de los niños con cifras iniciales bajas, indicando así, que estos niños, a pesar de ser aparentemente normales, sufrían de una deficiencia subclínica de hierro.

FIGURA 1

DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y VCM ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO, EN COMPARACIÓN CON LAS CIFRAS DE LA LITERATURA (1,2)

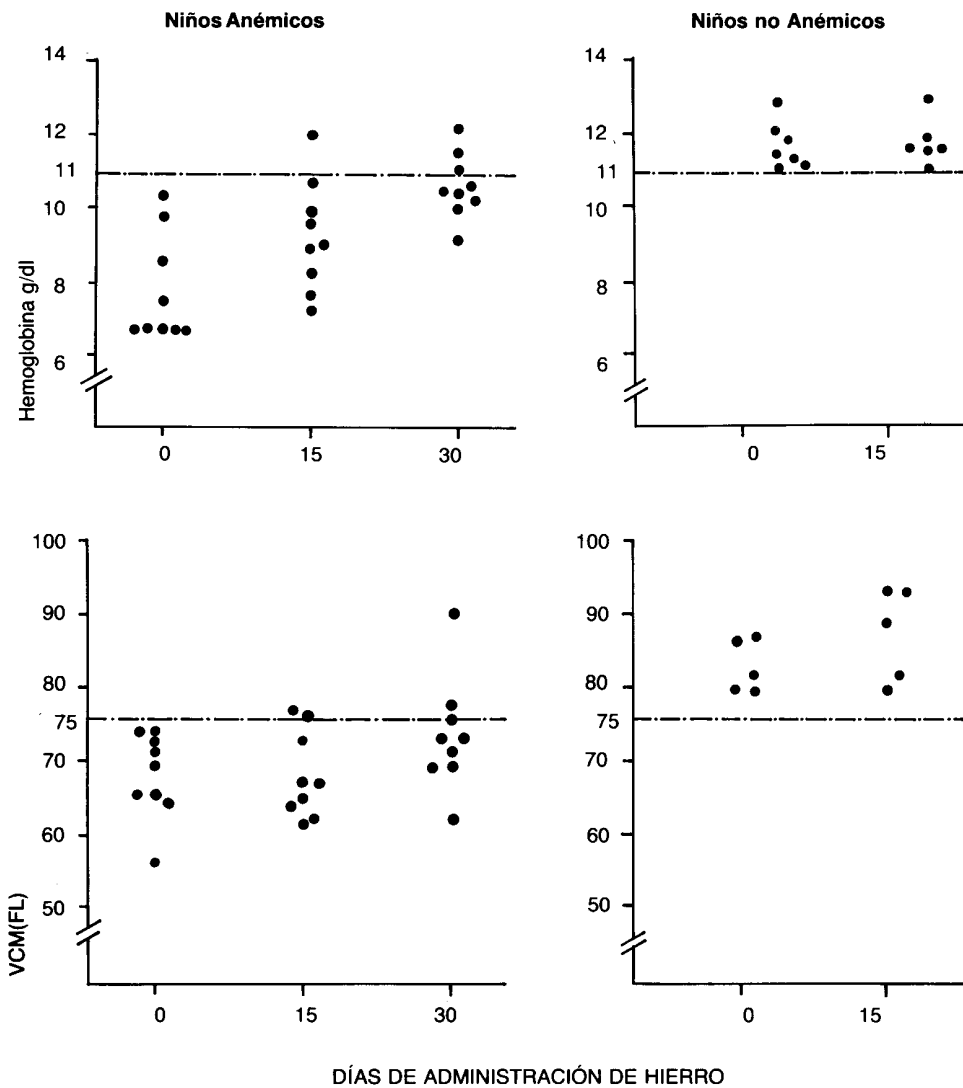
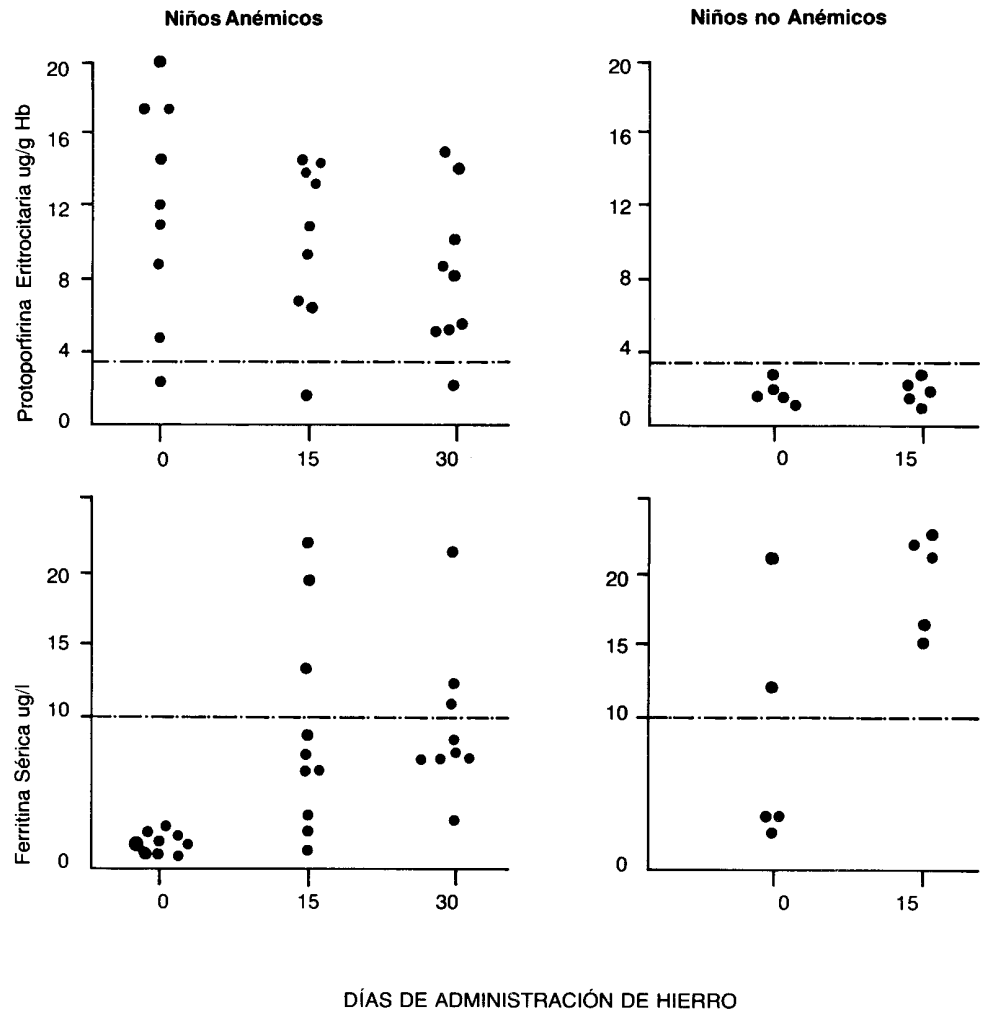


FIGURA 2
DISPERSIÓN DE LOS VALORES DE FERRITINA Y PPFE
ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO,
EN COMPARACIÓN CON LAS CIFRAS DE LA LITERATURA (8)



CUADRO 3

VALORES HEMATOLÓGICOS A LOS 0, 15 Y 30 DÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE HIERRO AL GRUPO DE NIÑOS ANÉMICOS ($\bar{X} \pm DE$)

Variable Hematológica	0 días		15 días		30 días	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
Hemoglobina g/dL*	7.8	1.4 ^a	9.3	1.5 ^b	10.6	0.9 ^c
Hematocrito (%)*	27.7	2.8 ^a	32.2	3.2 ^b	36.1	2.3 ^c
VCM (fl)**	68.0	6.2 ^a	67.6	5.1 ^a	73.5	7.8 ^b
HCM (ug)**	19.0	3.1 ^a	19.4	2.7 ^a	21.6	2.7 ^b
CHCM (%)	28.0	3.0 ^a	28.6	2.2 ^a	29.4	1.4 ^a
Ferritina sérica ug/L**	2.2	1.2 ^a	10.4	8.3 ^b	9.4	7.2 ^b
PPE (ug/g de Hb)*	12.2	5.8 ^a	9.9	4.3 ^b	8.6	3.9 ^b

* Promedios con letras diferentes (a con b; a con c; b con c) en línea horizontal son significativamente diferentes ($p < 0.001$ ó $p < 0.001$).

** Promedios con letras diferentes en línea horizontal son significativamente diferentes ($p < 0.05$) (a con b).

CUADRO 4

VALORES HEMATOLÓGICOS A LOS 0 Y 15 DÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE HIERRO AL GRUPO DE NIÑOS ANÉMICOS ($\bar{X} \pm DE$)

Parámetro	0 días		15 días	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
Hemoglobina g/dl	11.7	0.7	11.9	0.9
Hematocrito (%)	35.7	1.1	35.7	2.2
VCM (fl)	81.8	3.0	85.3	6.2
HCM (ug)	27.7	1.7	29.0	1.8
CHCM (%)	32.8	1.6	33.1	0.9
Ferritina sérica ug/l	14.6	21.0	25.6	12.5
PPFE (ug/g de Hb)	2.1	0.5	2.3	0.8

El aumento de ferritina a los 15 días resultó significativo ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha acumulado una serie de evidencias que señalan que la deficiencia de hierro *per se*, es capaz de ocasionar ciertos trastornos funcionales. Algunos de estos trastornos son la falla en crecimiento, la disminución en la capacidad de actividad física y un compromiso de la inmunidad celular y posiblemente de la

función mental (2,4). Se ha descrito también, las recuperaciones de estas anomalías, seguidas del tratamiento con hierro, aún en los casos de anemias moderadas (2,12). Para prevenir esos efectos deletéreos, se hace necesario aplicar pruebas lo suficientemente sensibles para detectar en forma precoz esta carencia, tanto individualmente como a nivel de población.

La deficiencia de hierro de origen nutricional,

que es la más común, se desarrolla lentamente, pasando por varios estados intermedios, anteriores a la implantación de anemia franca. Usualmente se distinguen tres períodos (1):

- a. Deficiencia prelatente, que se da al agotarse la reserva de hierro.
- b. Deficiencia latente, que indica una disminución en la disponibilidad de hierro para eritropoyesis.
- c. Deficiencia manifiesta o anemia ferropénica.

La sensibilidad diagnóstica de los diversos parámetros hematológicos varía con los períodos de deficiencia mencionados.

Se conoce, por ejemplo, la validez que tienen la concentración de hemoglobina y el hematocrito, como indicadores epidemiológicos de las anemias nutricionales. Sin embargo, a nivel individual, cuando los valores son cercanos a los límites establecidos en la literatura como normales, resulta difícil decidir si un determinado valor es subnormal.

Al respecto, existen evidencias del traslape que ocurre entre los valores de hemoglobina de sujetos anémicos con aquellos de los no anémicos (3). Muchos individuos, que responden a la administración de hierro, pasarían como no anémicos según la cifra de la hemoglobina, mientras que otros clasificados como anémicos podrían resultar no deficientes en hierro, ya que no responderían al tratamiento (1,2,3,4).

Además, en niños pequeños, es necesario tener presentes los descensos marcados que normalmente ocurren en los valores de hemoglobina y hematocrito a partir del nacimiento, los cuales dan origen al estado conocido como anemia fisiológica de la infancia (2).

En la presente investigación, se analizó el comportamiento de la ferritina sérica y de la protoporfirina eritrocitaria ligada a zinc, tanto en cada uno de los dos grupos de estudio, como a nivel individual. Ambas determinaciones son pruebas de laboratorio no invasivas, que han sido bastante usadas como apoyo diagnóstico en varias enfermedades que involucran al metabolismo de hierro (2,12).

La ferritina es una proteína soluble, que almacena en los tejidos, especialmente en el retículo endotelial, el excedente del hierro no utilizado en el metabolismo normal; los niveles séricos son directamente proporcionales al monto de las reservas tisulares. Mediante estudios de flebotomía, se ha determinado que dentro del ámbito de 20 a 300 ug/l de suero, cada microgramo de ferritina sérica, equivale a 10 miligramos de hierro de reserva (1,12).

A cualquier edad, los niveles séricos inferiores

a 10 ug/l, indican reservas agotadas de hierro (1, 2, 4). En el presente estudio, la determinación de ferritina sérica resultó ser un indicador muy sensible y exacto de la deficiencia de hierro y de la respuesta al tratamiento: todos los niños del grupo anémico y el 85 por ciento del grupo no anémico mostraron cifras iniciales de ferritina por debajo de 10 ug/l, las cuales subieron significativamente, como respuesta a la administración de hierro. No obstante, debe tenerse presente que las cifras de ferritina, como prueba única para detectar la deficiencia de hierro en los niños, podría dar falsos negativos en aquellos casos de coincidencia con enfermedades inflamatorias (8). Como se sabe, el grupo hemínico es sintetizado en el citoplasma de los glóbulos rojos en maduración, siendo la sintetasa hemínica, la enzima mitocondrial que cataliza la inserción del hierro en la molécula de protoporfirina IX (8). Cualquier deterioro de esta síntesis, trae como consecuencia una acumulación de protoporfirina en los glóbulos rojos (1,2,4). El plomo bloquea la sintetasa hemínica, evitando así la incorporación de hierro. En deficiencia de hierro, la carencia del precursor mineral disminuye la síntesis del heme. En ambas condiciones se acumula la protoporfirina en los eritrocitos y se puede cuantificar mediante métodos fluorométricos sencillos, ya sean automatizados o manuales (8).

Es posible que ocurran dificultades en la interpretación de las cifras de protoporfirina en niños con una combinación de anemia ferropriva e intoxicación con plomo, en cuyo caso procede medir los niveles de plomo en la sangre (8,12).

En la leucemia mielocítica aguda y en las enfermedades inflamatorias también se han encontrado cifras aumentadas de protoporfirina, pero las características clínicas evitan las confusiones diagnósticas (2,12).

En este estudio, se muestra que la protoporfirina ligada a zinc es un buen indicador de la deficiencia severa de hierro y de la respuesta terapéutica. Sin embargo, aunque el descenso de las cifras a los 15 y a los 30 días fue estadística-mente significativa, ningún niño logró las cifras normales con ese tratamiento, aún cuando hubieren alcanzado las cifras normales de hemoglobina. Este comportamiento sugiere que a pesar de un suministro adecuado de hierro para normalizar la hemoglobina, no se alcanzó en este tiempo la capacidad máxima de síntesis. Para concluir, se puede decir, que la determinación automatizada de protoporfirina ligada a zinc, tiene como ventajas sobre la prueba de ferritina, la sencillez y rapidez del ensayo, el

bajo costo y la poca cantidad de sangre que se necesita, que puede ser obtenida por punción capilar. Todo esto la hace de fácil aplicación en la práctica pediátrica y en tamizajes masivos para detectar la deficiencia de hierro.

Por otro lado, la determinación de ferritina sérica es un indicador de deficiencia de hierro más precoz que la protoporfirina, como lo mostró el hecho de que niños con cifras normales de hemoglobina, presentaron niveles deficitarios de ferritina, que se normalizaron en respuesta a la administración de hierro. Es por lo tanto una prueba muy deseable para la detección masiva de la deficiencia en hierro de reserva, y por ende, del riesgo de anemia. Lamentablemente, mientras se dependa de la importación de los juegos de reactivos de esta prueba, resultará oneroso para nuestro país su uso.

ABSTRACT

Red blood cell zinc bound protoporphyrin/ hemoglobin index (ZBPHI) and serum ferritin levels were measured in 9 infants with ferroopenic anemia, (mean age 11.0 months) before and after iron administration. Values obtained were compared with those from 5 controls of the same age.

Both parameter are very sensitive indicators in establishing the etiology of anemia and evaluating therapeutic response. Nevertheless, ZBPHI determination is less expensive and more amenable for rapid diagnosis of iron deficient anemia in small children in Costa Rica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook, J.D. Clinical Evaluation of iron deficiency. *Sem. Hematol.* 1982; 19:6-18.

2. Dallman, P.R. Diagnostic criteria for iron deficiency In: *Iron Nutrition Revisited-Infancy, Childhood, Adolescence*. Ross Laboratories, Columbus, Ohio, 1980; 3:2-10.
3. Garby, L., L. Irnell y I. Werner. Iron deficiency in women of fertile age in Swedish Community. *Acta Med. Scand.* 1969; 185:113-117.
4. International Nutritional anemia Consultative Group (INACG). Iron deficiency in infancy and childhood. 1977; 2:1-9; 3:12-14; 6:29-36. New York: INACG.
5. Lundstrom, V., M.A. Siimes y P.R. Dallman. At what age does iron supplementation become necessary in low birth weight infants? *J. Pediatr.* 1977; 91:878-883.
6. Monsen, E., R.L. Hallberg, M. Layrisse, D.M. Hegsted, J.D. Cook, W. Mertz y C.A. Finch. Estimation of available dietary iron. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978; 31:134-141.
7. Nutrition Committee of the Canadian Pediatric Society and the Committee on Nutrition Society and the Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics: Breast Feeding. *J. Pediatr.* 1978; 93:177-180.
8. Piomelli, S. Free erythrocyte porphyrins in the detection of undue absorption of Pb and iron deficiency. *Clin. Chem.* 1977; 23:264-269.
9. Saarinen, U.M. Need for iron supplementation in infants on prolonged breast feeding. *J. Pediatr.* 1978; 93:177-180.
10. Saarinen, U.M. y M.A. Siimes. Serum ferritin in assessment of iron nutrition in healthy infants. *Act. Paediatr. Scand.* 1978; 67:745-751.
11. Saarinen, U.M. y M.A. Siimes y P.R. Dallman. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk. *J. Pediatr.* 1977; 91:36-39.
12. Siimes, M.A., J.E. Addiego y P.R. Dallman. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood.* 1974; 4:581-589.
13. Simon, E.R., E.R. Giblett y C.A. Finch *Red Cell Manual*. Press, Seattle, Washington. 1966; 1:1-3.
14. Valenciano, E.K., Schosinsky, G.F. Sáenz. Estudio crítico y experimental de hemoglobinometría. *Sangre.* 1979; 24:1133-1141.