

Efecto de la altura sobre la absorción del hierro

Fernando Pizarro, Nelly Zavaleta, Eva Hertrampf, Rocío Berlanga, Liliana Camborda, Manuel Olivares

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Santiago de Chile,
Instituto de Investigación Nutricional, Lima - Perú

RESUMEN. Con el objeto de establecer la biodisponibilidad del hierro en habitantes residentes en la altura, se realizó un estudio de absorción de hierro de una dosis de referencia de ascorbato ferroso y de una dieta estándar, a base de harina de trigo, mediante una técnica radioisotópica que utiliza marca extrínseca de ^{55}Fe y ^{59}Fe . Participaron en este estudio 24 mujeres aparentemente sanas, voluntarias, y de edades entre 28 y 45 años, 11 residían a 3.450 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.) en Huancayo, Perú (grupo de estudio) y 13 a 630 m.s.n.m. en Santiago de Chile (grupo control). La absorción de hierro de la dosis de referencia del ascorbato ferroso fue de 32% y 31.1% en grupo de estudio y el grupo control respectivamente. La media geométrica de la absorción de hierro de la dieta estándar, corregida a 40% de absorción de la dosis de referencia fue 9.0% y 6.9% en grupo de estudio y en el grupo control respectivamente (N.S.). Los resultados sugieren que la altura no determina una mayor absorción de hierro en residentes de tierras altas.

Palabras clave: Absorción de hierro, ascorbato ferroso, dosis de referencia.

SUMMARY. Effect of altitude on iron absorption. Iron bioavailability was evaluated in people living in high altitudes. Absorption was estimated from a reference dose of ferrous ascorbate and from a standard diet of wheat flour, using extrinsic tag radioisotope technique of ^{55}Fe and ^{59}Fe . Twenty four volunteers, healthy women, with ages ranging from 28 to 45 years, participated. Of those, eleven lived at 3450 meters above sea level (m.a.s.l.) in Huancayo city-Peru (study group), and 13 lived in Santiago de Chile at 630 m.a.s.l. (control group). Iron absorption from reference dose of ferrous ascorbate was 32.0% and 31.1% in the study and control groups respectively. The geometric mean of iron absorption from the standard diet, corrected to 40% of absorption of reference dose, was 9.0% and 6.9% in the study and control groups respectively (NS). The results suggest that altitude does not produce a high iron absorption in highlander residents.

Key words: Iron absorption, ferrous ascorbate, reference dosis.

INTRODUCCION

La anemia por deficiencia de hierro es la carencia nutricional de mayor prevalencia en el mundo y principalmente afecta a países en desarrollo, siendo la principal causa la inadecuada cantidad y calidad del hierro dietario (1,2). Los lactantes, mujeres en edad fértil y gestantes son los grupos de mayor riesgo de desarrollar esta deficiencia, debido principalmente a las altos requerimientos ocasionados por el crecimiento y/o aumento de las pérdidas (3,4). La deficiencia de hierro altera la inmunidad celular, produce una disminución de la capacidad física de trabajo, y afecta negativamente el desarrollo psicomotor en lactantes (5-7).

En el mundo, alrededor de 25 millones de personas viven en lugares sobre los 3.000 m.s.n.m. (8). En Latinoamérica, importantes poblaciones humanas residen, por sobre esta altura, como la Sierra Madre de México y la Región Andina de Sudamérica. A mayor altitud disminuye la presión atmosférica y por tanto hay una menor pO_2 . Las personas que viven a estos lugares desarrollan una serie de mecanismos fisiológicos de adaptación (9-11), entre ellos está el incremento de la hemoglobina para mantener un adecuado abastecimiento de oxígeno a los tejidos y órganos que se encuentran en condicio-

nes de hipoxia (12).

Se ha descrito una alta prevalencia de anemia en la región latinoamericana incluyendo poblaciones que residen a mayor altitud (13, 14). La principal causa de esta anemia ha sido un inadecuado aporte de hierro de la dieta.

En la literatura, existe escasa información sobre el efecto de la altura sobre la absorción de hierro. Estos estudios realizados en la década de los 50, con una técnica monoisotópica, muestra que los sujetos varones residentes en la altura y con un adecuado estado nutrición de hierro, no presentan un mayor absorción de hierro pese a contar con una mayor masa eritrocitaria (15,16)

El objetivo de este estudio fue evaluar con una técnica doble isotópica la absorción intestinal de hierro en un grupo de mujeres en edad fértil que habitan a 3.400 m.s.n.m. comparándolo con otro que resida a nivel del mar.

SUJETOS Y METODOS

El estudio de absorción de hierro se realizó en humanos mediante el método de Brise y Hallberg (17) y la técnica doble-isotópica de Eakins y Brown (18). Este consistió en la administración de una dosis de referencia de ascorbato ferroso

y de un alimento en base a harina de trigo (Farina) cuya absorción ha sido estandarizada por varios laboratorios (19).

El estudio de absorción de hierro se realizó en un grupo de veinticuatro mujeres multíparas, voluntarias, aparentemente sanas, no gestantes de edad entre 28 a 45 años. Once de ellas eran residentes de la ciudad de Huancayo por más de 2 años (grupo de estudio). Esta ciudad está ubicada en la sierra central del Perú a 3.450 m.s.n.m y tiene una presión barométrica de 510 mm Hg. Trece vivían en la ciudad de Santiago de Chile (grupo control), ubicada a 630 m.s.n.m con presión barométrica de 705 mm Hg. Se obtuvo un consentimiento por escrito de cada voluntaria previo a la participación en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile y del Instituto de Investigación Nutricional de Lima.

La dieta estándar estaba compuesta de una mazamorra a base de harina de trigo tipo sémola (Farina), la cual fue proporcionada por Kansas State University, dentro del Programa de Investigación Coordinado sobre Biodisponibilidad de Hierro, auspiciado por la Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA) (19). Cada sujeto recibió 400 g de esta preparación que estaba compuesta por 40 g harina de trigo, 250 mL de agua, 0.5 g de sal, 120 mL de leche entera, 14 g de mantequilla, 24 g de azúcar y 3 mg de hierro elemental como sulfato ferroso. La dieta se preparó agregando sal y la Farina al agua, hirviendo por unos minutos, hasta lograr el espesamiento en forma de mazamorra, luego se retiró del fuego y se le agregó la leche, la mantequilla, el azúcar, y el sulfato ferroso.

Tanto la preparación estándar como la dosis de referencia de ascorbato ferroso fueron ingeridos en dos días consecutivos entre las 8 y 9 de la mañana, después de 12 horas de ayuno, en las 3 horas subsiguientes de la ingesta solo se les permitió ingerir agua. En el día 1, los sujetos recibieron 400 g de la dieta estándar marcada extrínsecamente con 111 kBq de $^{55}\text{FeCl}_3$. El día 2, ingirieron 50 mL de una solución ascorbato ferroso que contenía 3 mg de hierro elemental como sulfato ferroso y 19 mg de ácido ascórbico (relación molar de 1:2 de hierro:ácido ascórbico), marcada extrínsecamente con 37 kBq de $^{59}\text{FeCl}_3$. El día 14 se obtuvo una muestra de 30 mL de sangre venosa, para establecer el estado de nutrición de hierro de los sujetos y para determinar la radiactividad incorporada a los eritrocitos (18). El conteo diferencial de ^{55}Fe y ^{59}Fe se realizó en duplicados de sangre y sextuplicados de muestras de la dieta estándar y de ascorbato ferroso. Los valores de absorción fueron calculados asumiendo que el 100% de la radioactividad absorbida fue incorporada a la hemoglobina de los eritrocitos circulantes. La volemia fue estimada según sexo, peso y talla utilizando las Tablas de Tulane (20).

El estado de nutrición de hierro se midió a través de la hemoglobina (Hb) por el método cianometahemoglobina (21), el hierro sérico (Fe), la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) por colorimetría (22) y la ferritina sérica (FS) por

ELISA (23). Para la definición de anemia en la altura se utilizó la corrección propuesta por Dirren y cols. (24), llevando el valor límite de Hb a nivel del mar que es 120 g/L a 145 g/L para los 3.500 m.s.n.m. Para obviar diferencias en el estado de nutrición de hierro en los sujetos estudiados, que pudieran influir sobre la absorción de hierro de la Farina, se calculó el índice absorción de hierro de Farina/absorción de hierro de dosis de referencia y el porcentaje de absorción corregido a un 40% de la dosis de referencia.

Debido a que los valores de absorción de hierro se distribuyen asimétricamente, los valores individuales se transformaron a logaritmos naturales y se calculó el promedio geométrico. La comparación estadística entre los grupos se basó en la prueba de t de Student (25). El análisis comparativo de las ferritinas séricas, las absorciones de hierro y el índice de absorción fue realizado en los logaritmos naturales de los resultados.

RESULTADOS

En el grupo de estudio 3 de 11 de mujeres presentaron anemia contrastado con 1 de 13 del grupo control. La concentración de hierro sérico fue semejante en ambos grupos. Sin embargo, la mitad de las doce mujeres del grupo de estudio presentaron una eritropoyesis deficiente en hierro (Sat < 15%) y sólo una de las mujeres del grupo control, principalmente por que el TIBC de las primeras fue significativamente mayor que las últimas ($p < 0.02$). Cinco del grupo control presentaron ferritinas séricas menores a 12 $\mu\text{g/L}$ y sólo 2 mujeres del grupo de estudio.

TABLA 1
Estado de nutrición y biodisponibilidad de hierro de sujetos residentes de Huancayo de Perú (3.500 m.s.n.m.)

Sujetos	Edad (años)	Hb (g/L)	Fe ($\mu\text{g/dL}$)	TIBC ($\mu\text{g/dL}$)	Sat (%)	SF ($\mu\text{g/L}$)	Absorción de Fe (% de dosis)		
							$^{55}\text{Fe(A)}$	Ferroso $^{59}\text{Fe(B)}$	Índice A/B
RR	26	14.3	28	342	8.2	17	14.9	78.3	0.19
RP	29	15.5	8	101	7.9	17	7.5	62.1	0.12
DL	34	14.3	52	515	10.1	6	20.6	53.5	0.39
MG	28	14.8	85	395	21.5	20	3.9	36.7	0.11
LF	40	17.3	80	706	11.3	20	22.4	34.4	0.65
DC	42	15.4	83	479	17.3	27	6.5	27.1	0.24
MS	30	14.7	14	199	7.0	44	5.8	24.2	0.24
GB	34	16.1	83	414	20.0	82	4.0	23.8	0.17
MM	27	15.8	77	389	19.8	24	10.8	21.5	0.50
EO	41	14.0	97	493	19.7	27	2.6	19.3	0.13
LN	28	15.3	109	554	19.7	10	3.2	16.7	0.19
Mean	33	15.2	65	417	14.8	21*	7.2*	32.0*	0.23*
SD	6	1.0	34	166	5.8	11-43	3.4-15.2	19.3-53.0	0.13-0.41

* Promedio Geométrico y rango ± 1 DE

La absorción de hierro del grupo residente en la altura fue

semejante a la absorción de hierro del grupo control. Tanto los promedios geométricos de porcentaje de absorción de hierro de las dosis de referencia (32.0% en el grupo de estudio 31.1% en grupo control), como los índices de absorción Farina/Ascorbato ferroso (0.23 en el grupo de estudio y 0.19 en grupo control) no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tablas 1 y 2). Los promedios geométricos de absorción de la Farina fue de 9.0% en la altura y 6.9% nivel del mar cuando fueron corregido a una absorción de dosis de referencia de 40% (N.S.).

TABLA 2
Estado de nutrición y biodisponibilidad de hierro de sujetos residentes de Santiago de Chile (700 m.s.n.m)

Sujetos	Edad (años)	Hb (g/L)	Fe (µg/dL)	TIBC (µg/dL)	Sat (%)	SF (µg/L)	Absorción de Fe (% de dosis)		Índice A/B
							Farina ⁵⁵ Fe(A)	Ascorbato ⁵⁹ Fe(B)	
AA	37	15.7	63	310	20.3	46	1.6	28.8	0.06
AG	48	13.4	75	375	20.0		9.0	97.6	0.09
AP	45	13.1	91	247	36.8	5	9.3	40.6	0.23
AR	40	14.1	65	295	22.0	11	13.5	59.9	0.23
CG	39	10.4	21	298	7.0	6	3.4	30.6	0.11
GE	43	13.8	84	227	37.0	59	4.5	17.5	0.26
HT	39	14.3	118	317	37.2	36	10.6	19.7	0.54
LM	39	12.4	91	230	39.6	100	2.7	6.2	0.44
MJ	38	13.8	69	351	19.7		3.5	26.6	0.13
ML	42	15.7	74	236	31.4	68	2.7	11.2	0.24
MMe	38	13.5	72	312	23.1	4	1.6	36.8	0.04
MMu	38	15.2	74	277	26.7	9	18.6	78.9	0.24
MS	36	14.7	114	379	30.1	10	15.5	65.0	0.24
Mean	40	13.9	78	297	27.0	22*	5.4*	31.1*	0.19*
SD	3	1.4	24	52	9.5	5-46	2.3-12.8	14.1-68.4	0.10-0.38

Promedio Geométrico y rango \pm 1 DE

DISCUSION

Uno de los rasgos mas característicos del metabolismo de hierro es la capacidad del organismo para mantener una adecuada concentración de hierro a pesar de las diferencias que existan entre los requerimientos fisiológicos y el aporte de hierro dietario regulado en gran parte en el proceso de la absorción intestinal. El hierro absorbido está influenciado tanto por la cantidad y calidad del hierro de la dieta como por el estado de los depósitos (3,4).

Poblaciones humanas viviendo en la altura presentan una mayor masa de glóbulos rojos, evidencia de la adaptabilidad del organismo a la hipoxia hipobárica, este efecto se produce desde los 2.000 m.s.n.m. y aumenta progresivamente en relación a la altura (26). Se ha demostrado en animales que la hipoxia aumenta la absorción de hierro (27) independientemente del aumento de la eritropoyesis (28,29). Reynafarge y cols. (15,16) estudiaron con métodos mono-radioisotópicos la absorción de hierro durante la fase aguda de la adaptación a la altura en sujetos que viven a nivel del mar. Este autor mostró que la absorción de hierro de un hombre residente en la costa,

se triplica a las 48 horas de haber ascendido a 4.500 m.s.n.m. observándose una declinación de la absorción a los 30 días de permanecer en la altura, en este periodo la hemoglobina también se incrementa. A la vez estos autores compararon ocho sujetos que vivía a nivel del mar con 6 sujetos nativos residentes en la altura, no encontrando diferencias en la absorción de hierro. Nuestros resultados corroboran esta información en grupos con un número metodológicamente adecuado de sujetos (n=11 y n=13) en los cuales se controló el estado de nutrición de hierro a través de varios parámetros bioquímicos, y se empleó la técnica doble-isotópica que permite disminuir la variabilidad día a día.

En nuestro estudio llama la atención que pese a que el grupo de altura presenta un mayor número de sujetos anémicos y con eritropoyesis deficiente en hierro, la absorción de la dosis de referencia fue similar a la del grupo a nivel mar, el cual presentó un mejor estado de nutrición de hierro. Una de las razones que explicarían esta inconsistencia es que en el cálculo la radiactividad circulante, la volemia está estimada de tablas obtenidas de sujetos residentes a nivel del mar (Tabla de Tulane). Se sabe que en la altura existe un aumento de la masa eritrocitaria y del volumen plasmático, aunque en este último en forma menos consistente (26,30). Hurtado y cols. (26) estimó la volemia con la técnica de la dilución del rojo brillante encontrando una volemia a nivel del mar de 86.5 mL/Kg (n=26) y a 3.750 m.s.n.m. de 108.7 mL/kg (n=30), de tal modo que a esa altura la volemia es un 25% mayor que a nivel del mar. Si al grupo de altura se determina la volemia desde la Tabla de Tulane y se corrige de acuerdo al porcentaje de incremento anteriormente mencionado, la absorción de la dosis de referencia de ascorbato ferroso sería de un 40% y de un 9% la dieta estándar, valores que están más de acuerdo con el estado de nutrición de hierro de los sujetos por nosotros estudiado. Sin embargo, dado que el aumento de la volemia puede no ser consistente (30), se requiere de estudios actualizados y con las técnicas modernas de los valores de volemia de sujetos que viven en la altura. También llama la atención que en el grupo de estudio que contó con una proporción mayor de anémicos y deficientes en hierro, sólo dos presentarían ferritina sérica < 12 µg/L (reservas de depletadas). La explicación más probable es que los sujetos estudiados por nosotros en la altura pudieran haber tenido algún proceso inflamatorio o infecciosos subclínico, porque estos cuadros pueden elevar la concentración de ferritina sérica (31). Esto es atribuible a la peores condiciones sanitarias de la población de Huancayo comparada a la de Santiago, y no a la altura.

El resultado de este estudio sugiere que no habría un efecto de la altura sobre la absorción de hierro de poblaciones adaptadas. Sin embargo, se requieren de otros estudios de absorción que incluyan medición de la volemia, para confirmar este alcance.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue parcialmente financiado por International Atomic Energy Agency (IAEA): Coordinated Research Program on Isotope-aided Studies of the Bioavailability of Iron and Zinc from Human Diets, PER-6339 y PER- 6336 y por el Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología de Perú (CONCYTEC). Se agradece la colaboración de los académicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Centro-Huancayo y del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo.

REFERENCIAS

1. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *Rapp Trimestr Statist Sanit Mond* 1985; 38: 302-316.
2. International Nutritional Anemia Consultative Group: The prevalence of anemia in the world. Washington D.C., WHO Report. The Nutrition Foundation. 1985.
3. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86-118.
4. International Nutritional Anemia Consultative Group: Iron deficiency anemia in women. Washington D.C., WHO Report. The Nutrition Foundation. 1981.
5. Walter T, Olivares M, Pizarro F. Iron and infection. En: *Dietary iron. Birth to two years*. LJ Filer Jr (Ed). New York, Raven Press 1988; 119-132
6. Viteri F. Influence of iron nutrition on work capacity and performance. En: *Dietary iron. Birth to two years*. LJ Filer Jr (Ed). New York, Raven Press 1988; 141-160.
7. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales GC. Iron deficiency anemia: Adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84:7-17
8. Frisancho AR. Human Adaptation and accommodation. *Ann Arbor, The University of Michigan Press* 1996; 219-241.
9. Grover RF, Reeves JT, Grover EB, Leathers JS. Muscular exercise in young men native to 3.100 m altitude. *J Appl Physiol* 1967; 22:555-564.
10. Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med* 1971; 284: 1298-1309.
11. West JB. Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. *Science* 1984; 223: 784-788.
12. Hurtado A. Respiratory adaptation in the indian natives of the Peruvian Andes. *Am J Physiol* 1932; 17:137.
13. Zavaleta N, Fukumoto M. Implementación de un programa de suplementación con hierro a mujeres gestantes. *USAID Report, Lima Peru* 1996;76
14. Berger J, San Miguel JL, Arze RM, Fernández E, Aguayo VM. Anemia por deficiencia de hierro en la región andina. *Actas de Seminario-Taller UMSA-SNS-IBBA, La Paz, ORSTOM* 1996.
15. Reynafarje C, Lozano R, Valdivieso J. The polycythemia of high altitudes: Iron metabolism and related aspects. *Blood* 1959; 14: 433-455.
16. Reynafarje C, Ramos J. Influence of altitude changes on intestinal iron absorption. *J Lab Clin Med* 1961; 57: 848-855.
17. Brise H, Hallberg L. Iron absorption studies. II. A method for comparative studies on iron absorption in man using two radioiron isotopes. *Acta Med Scand* 1962; (Suppl 376):7.
18. Eakins I, Brown D. An improved method for the simultaneous determinations of 55-iron and 59-iron in blood by liquid scintillation counting. *Int J Appl Radiat Isotopes* 1966; 17: 391-397.
19. Reddy MB, Cook JD. Use of a standard meal to study iron absorption in humans. En: *Coordinated Research Programs on Isotope-Aided studies of the Bioavailability of Iron and Zinc from Human Diets. Report on the Second Research Co-Ordination Meeting, IAEA (Ed), Hyderabad, India, 1992: 91-94. NAHRES-20 Vienna* 1994.
20. Nadler SB, Hidalgo IV, Block T. The Tulane table of blood volume in normal men. *Surgeon* 1962; 51: 224-232.
21. International Committee for Standardization in Haematology. Recommendation and requirements for haemoglobinometry in human blood. *J Clin Pathol* 1965; 18: 353.
22. Fischer DS, Price DC. A simple serum iron method using the new sensitive chromogen tripiridyl-s-triazine. *Clin Chem* 1964; 10:21-30.
23. Arredondo M, Pizarro F, Walter T, Hertrampf E. Determinación de ferritina por Elisa. *Rev Chil Nutr* 1992; 20:43-50.
24. Dirren H, Logman HGM, Barclay DV, Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. *Eur J Clin Nutr* 1993; 48: 625-632.
25. Forthofer RN, Sul-Lee E. *Introduction to biostatistics*. New York, Academic Press, 1995; 364.
26. Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. *Arch Intern Med* 1945; 75:284-323.
27. Vassar PS, Taylor DM. Effect of hypoxia on iron absorption in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 93: 504-506.
28. Raja KB, Simpson RJ, Pippard MJ, Peters TJ. In vivo studies on relationship between intestinal iron (Fe^{3+}) absorption, hypoxia, and erythropoiesis in the mouse. *Br J Hematol* 1988; 68: 373-384.
29. Mendel GA. Studies on iron absorption. I. The relationships between the rate of erythropoiesis, hypoxia and iron absorption. *Blood* 1961; 18: 727-336.
30. Stokke KT, Rootwelt K, Wergeland R, Vale JR. Changes in plasma and red cell volumes during exposure to high altitude. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 1986; 184: 113-117
31. Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P, Schlesinger L. Anemia of a mild viral infection: the measles vaccine as a model. *Pediatrics* 1989; 84: 851-855.

Recibido: 13-05-1997

Aceptado: 22-01-1998