

Desarrollo de un sistema para controlar el programa nacional de fortificación con hierro. Estudio piloto en adultos de Buenos Aires

Langini, S.; Fleischman, S.; Portela, M. L. de; Rio, M. E.

Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA)

Junín 956 2º piso (1113) Capital Federal - Argentina

Tel. 011-4964-8242 FAX 011-4964-8243

RESUMEN: Los efectos de la Ley N°25630 sobre el estado nutricional del Fe se evaluaron en 84 adultos clínicamente sanos de Buenos Aires durante el año 2003: hombres (GH: n=32; 21-89 años), mujeres postmenopáusicas (GMpost: n=29; 52-86 años) y premenopáusicas (GMpre: n=23; 19-48 años) comparando con controles (1993) (n=88): hombres (CH: n=57; 19-61 años) y mujeres (CMpre: n=31; 22-44 años). Se midió protoporfirina eritrocitaria (Piomelli) ($\mu\text{g PE/dL}$ eritrocitos) (PE/Hto) en sangre entera obtenida en ayunas. Los promedios \pm DS de PE/Hto fueron: GH vs CH: 23.4 ± 8.5 vs 37.5 ± 16.7 ($p=0.000012$); GMpre vs CMpre: 31.1 ± 7.7 vs. 17.3 ± 12.6 ($p=0.000002$); GH unificado con GMpost (GH-GMpost) vs CH: 27.7 ± 14 vs 37.5 ± 16.7 ($p=0.00043$); GH y GH-GMpost mostraron corrimiento hacia valores más bajos de PE/Hto ($p<0.0001$) respecto de CH. Se alerta acerca del peligro de sobrecarga de Fe en los grupos vulnerables de no tenerse en cuenta características de la dieta y el estado nutricional de la población.

Palabras clave: Hierro; fortificación de alimentos; sobrecarga de hierro; grupos vulnerables.

Summary: Preliminary study to control the iron fortification national program in adults from Buenos Aires. Langini, S.; Fleischman, S.; Portela, M. L. de; Rio, M. E.. Wheat flour fortification with iron (Fe) is mandatory in Argentina since 2002. Therefore Fe overload risk was assessed during 2003 in healthy adults (n=84) living in Buenos Aires: men (GH: n=32; 21-89 y), post menopausal (GMpost: n=29; 52-86 y) and pre menopausal women (GMpre: n=23; 19-48 y). Values were compared to control groups (1993) (n=88): men (CH: n=57; 19-61 y) and women (CMpre: n=31; 22-44 y). Erythrocyte protoporphyrin (EP) was determined in fasting blood samples (Piomelli). Mean values \pm SD were, respectively (EP/dL erythrocytes): GH vs CH: 23.4 ± 8.5 vs 37.5 ± 16.7 ($p=0.000012$); GMpre vs CMpre: 31.1 ± 7.7 vs. 17.3 ± 12.6 ($p=0.000002$); GH plus GMpost (GH-GMpost) vs CH: 27.7 ± 14 vs 37.5 ± 16.7 ($p=0.00043$); EP/dL erythrocytes showed values lower than CH in GH and GH-GMpost ($p<0.0001$). These results are in agreement with our local feeding habits and alert about the risk of high or excessive iron stores in adult man and post menopausal woman associated to iron fortified foods.

Key words: Iron, food fortification, iron overload, vulnerable groups.

Correspondencia:

Dra. Silvia H Langini. Cátedra de Nutrición.
Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA)
Junín 956 2º piso (1113) Capital Federal - Argentina
Tel. 011-4964-8242 FAX 011-4964-8243
slangini@ffyb.uba.ar

Nota

Aspectos parciales de este trabajo fueron presentados en el 66º Congreso Argentino de Bioquímica, Buenos Aires, octubre de 2004 y en la "XXVII Reunión Anual de CASLAN" y "Jornadas de Nutrición y Salud", Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas - Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, noviembre de 2004 donde fue distinguido con el PREMIO CASLAN otorgado por el Capítulo Argentino de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición.

Introducción

El enriquecimiento de la harina de trigo con Hierro (Fe) es una estrategia a largo plazo utilizada para reducir la prevalencia de la deficiencia de Fe en diversos países. En la República Argentina se promulgó, en agosto de 2002, la Ley N°25630 (1), que tiene por objeto la prevención de las anemias infantiles y las malformaciones del tubo neural debidas a la deficiencia de ácido fólico durante el embarazo; en ella se establece la obligatoriedad de la adición de sulfato ferroso (30 mg/Kg) a la harina de trigo, además de ácido fólico, B₁, B₂ y niacina. Por sus características, la fortificación no alcanza solo a los grupos de riesgo sino que el aumento en el consumo de Fe de ella derivado recae sobre toda la población, aun aquella que por sus hábitos alimentarios no presenta ningún riesgo de sufrir deficiencia.

Es por eso importante recordar que los problemas relacionados con el estado nutricional respecto del Fe no se limitan a la deficiencia sino que incluyen también la sobrecarga que, si bien es mucho menos prevalente, ha sido asociada con aumento del riesgo de padecer enfermedades crónicas (2); esta sobrecarga ha emergido en los últimos años en los países industrializados como el desorden clínico más importante en el balance de Fe en poblaciones adultas (3). Si bien, la mayoría de los cuadros por sobrecarga se deben a procesos que llevan a acumulación patológica en el organismo, el consumo de cantidades excesivas de Fe de alta biodisponibilidad, asociado o no con el consumo prolongado de alimentos fortificados o suplementos dietarios, podría ser también considerado entre las posibles causas nutricionales de sobrecarga de Fe.

En un estudio previo de nuestro grupo realizado en 1993 (4) sobre hombres clínicamente sanos del área metropolitana de Buenos Aires que realizaban su control anual de salud, se observó que el 15 % presentaba valores de Ferritina Sérica > 300 mg/L, valor que es indicativo de exceso de Fe de depósito. Por este motivo, resultó de nuestro interés iniciar un estudio multicéntrico y prospectivo para evaluar los efectos de la fortificación masiva de la harina de trigo con Fe, priorizando aquellos individuos con riesgo de sufrir sobrecarga: el hombre adulto y la mujer postmenopáusica. En este trabajo se presentan resultados preliminares del estudio, obtenidos en adul-

tos de Buenos Aires. El estado nutricional respecto del Fe se evaluó utilizando como indicador de riesgo la protoporfirina eritrocitaria, cuyos valores se compararon con los obtenidos en el estudio de 1993.

Materiales y Métodos

Características de la población estudiada

El estudio se realizó en un total de 172 individuos adultos de Buenos Aires, entre 19 y 89 años de edad, clínicamente sanos los que se asignaron a uno de dos grupos, G ó C, de acuerdo al año durante el cual se obtuvieron las muestras de sangre entera analizadas. El grupo G (n=84) estuvo constituido por hombres (GH), mujeres postmenopáusicas (GMpost) y mujeres premenopáusicas (GMpre) de quienes se extrajo una muestra de sangre entera durante el año 2003 (4); en tanto que, el grupo control C (n=88) estuvo integrado por hombres (CH) y mujeres premenopáusicas (CMpre) que habían realizado su control anual de salud en el año 1993 y que desempeñaban actividades laborales como empleados administrativos, obreros especializados o eran estudiantes universitarios. Las características de los individuos estudiados figuran en la tabla 1.

Metodología de laboratorio

En sangre entera obtenida en ayunas por punción de la vena del pliegue del codo, se determinó protoporfirina eritrocitaria (PE) por el método fluorométrico de Piomelli (5). Los resultados de protoporfirina eritrocitaria se expresaron en relación al valor del Hematocrito (Hto) como $\mu\text{g PE/dL eritrocitos (PE/Hto)}$. El punto de corte utilizado fue $>70 \mu\text{g PE/dL eritrocitos}$, de acuerdo con las encuestas nutricionales realizadas en población de USA (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES II) (6) y por el International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG) (7). Los resultados se compararon utilizando el test de Student a un nivel de significación $p < 0,01$ utilizando el programa Microsoft® Excel 2000.

Resultados y Discusión

La protoporfirina eritrocitaria es el precursor inmediato en la síntesis del grupo hemo, que normalmente está en baja concentración en el eritrocito

maduro; cuando no se dispone de suficiente Fe para completar la eritropoyesis la concentración de PE aumenta (8) e, inversamente, el estado de saturación de los depósitos se refleja en valores muy bajos de PE. En este trabajo la protoporfirina eritrocitaria, expresada en relación al hematocrito ($\mu\text{g}/\text{dL}$ de eritrocitos), no se ha utilizado como indicador de deficiencia de Fe sino, por el contrario, como indicador de riesgo asociado con el exceso.

Los resultados de PE/Hto correspondientes a las muestras de sangre obtenidas en hombres y mujeres adultos durante el año 2003 y en el grupo control de 1993 se muestran en la tabla 2. Se encontró diferencia altamente significativa en los valores de $\mu\text{g PE}/\text{dL}$ eritrocitos entre: GH vs CH: $23,4 \pm 8,5$ vs $37,5 \pm 16,7$ ($p=0,000012$) y GMpre vs CMpre: $31,1 \pm 7,7$ vs. $17,3 \pm 12,6$ ($p=0,000002$). Dado que no se contó con datos de mujeres postmenopáusicas en el grupo control, y que las necesidades de Fe de la mujer luego de la menopausia se asemejan a las del hombre adulto, los datos de GH se unificaron con los del grupo de mujeres postmenopáusicas (grupo GH-GMpost) a fin de comparar con el grupo control de hombres CH. La concentración de PE ($\mu\text{g}/\text{dL}$ eritrocitos) (promedio \pm DS y rangos) para GH-GMpost fue $27,7 \pm 14$ (2,9-96,2), siendo estadísticamente menor ($p=0,00043$) respecto del grupo de hombres utilizado como control CH ($37,5 \pm 16,7$).

En el grupo CH, 2 casos (3,6%) presentaron valores en el umbral superior del punto de corte ($> 70 \mu\text{g}/\text{dL}$ eritrocitos), en tanto que en GH la PE se encontró dentro del rango de normalidad en el 100% de los hombres. Entre las mujeres estudiadas, solo una en el grupo GMpost (3,4%) presentó una concentración de PE $> 70 \mu\text{g PE}/\text{dL}$ eritrocitos en tanto que en todas las mujeres en edad fértil, grupos CMpre y GMpre, la PE estuvo dentro de valores normales.

En la figura 1a y b se muestra la distribución de los individuos según rangos de PE/Hto. Respecto del grupo control CH estudiado en 1993, se observó un corrimiento altamente significativo ($p<0,0001$) hacia valores más bajos del indicador tanto en el grupo de hombres (GH) cuanto en el conjunto de hombres y mujeres postmenopáusicas (GH-GMpost) cuyas muestras fueron obtenidas durante el año 2003. En las mujeres en edad fértil (GMpre) hubo un corrimiento hacia valores más altos del indicador PE/Hto

($p<0,0001$) respecto del grupo estudiado en 1993, pero muy inferior al punto de corte de $70 \mu\text{g}/\text{dL}$ eritrocitos (figura 1c). Tanto en los hombres cuanto en las mujeres los valores de PE fueron compatibles con una adecuada eritropoyesis.

En la dieta Argentina, la carne es el principal aportador de Fe. Los datos publicados por el INDEC (9) indican un consumo de carne vacuna durante el año 2002 equivalente aproximadamente a $59 \text{ Kg}/\text{habitante}/\text{año}$. Debe tenerse en cuenta que, si bien los hábitos alimentarios dependen de múltiples factores y presentan variaciones inter e intraindividuales, este valor representaría un consumo/día /habitante de $\sim 170 \text{ g}$ carne vacuna y $\sim 3,5 \text{ mg}$ Fe, del cual un elevado porcentaje es Fe hemínico. El Fe hemínico es de alta biodisponibilidad y además ejerce un efecto facilitador sobre la absorción del Fe no hemínico (10) presente en otros alimentos entre ellos los vegetales y el Fe de fortificación. Asimismo las hojas de balance de alimentos de Argentina publicadas por FAO (11) para 2002 indican un suministro de carne de $96,4 \text{ Kg}/\text{persona}/\text{año}$, aún mayor que el reportado por el INDEC.

La sobrecarga de Fe es el extremo opuesto a su deficiencia y, si bien es menos prevalente, se la ha asociado con diversas patologías, entre ellas la enfermedad coronaria particularmente en el hombre adulto y la mujer postmenopáusicas. El estudio epidemiológico más importante fue realizado en Finlandia en 1992 (12) e indicó una asociación entre la gran cantidad de Fe almacenado y el riesgo aumentado de enfermedad coronaria en varones adultos con altos niveles de ferritina sérica ($> 200 \text{ mg}/\text{L}$). Estudios posteriores (1999) realizados en USA y Finlandia basados en metanálisis no encontraron asociación alguna, por lo que en la actualidad se requieren informaciones adicionales, que trasciendan las asociaciones epidemiológicas, para determinar si el estado del Fe realmente se asocia con enfermedad coronaria (13). No obstante, datos surgidos de encuestas nutricionales realizadas en población adulta de USA (NHANES II, 1976-1980 y NHANES II Mortality Study, 1992), indican un riesgo aumentado de padecer enfermedad cardiovascular en individuos que presentan concurrentemente niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y elevada saturación de transferrina, dado que existen evidencias epidemiológicas que sugieren que la oxidación de la

LDL mediada por el Fe puede ser un factor significativo en la progresión de esta enfermedad (14). Al respecto, datos presentados en el XXXI Congreso Argentino de Cardiología realizado en Buenos Aires en octubre de 2004 mostraron en un grupo de 168 pacientes argentinos, hombres y mujeres sanos, niveles de LDL por encima del valor máximo recomendado y un mayor riesgo que el normal para la edad de padecer enfermedades cardiovasculares (15). Por todo ello es lógico considerar que no debe pasarse por alto ningún indicio sobre el aumento del almacenamiento o el transporte de Fe como factor de riesgo.

Los resultados presentados en este estudio, que marcan una clara tendencia a valores más bajos que los ya bajos de 1993 en la PE, alertan acerca del potencial peligro de que se presenten efectos adversos en los grupos propensos a sufrir sobrecarga, el hombre adulto y la mujer postmenopáusica, debido a un consumo excesivo de Fe por un fenómeno de acumulación derivado de: carne, fortificación de alimentos y, eventualmente suplementos dietarios y/o

medicamentos, en un tipo de población que originalmente no presentaba señales de deficiencia. Este estudio, base para evaluar los efectos de la ley, también puso de manifiesto que, en las mujeres en edad fértil estudiadas, uno de los grupos vulnerables a la deficiencia de Fe, se evidenció un corrimiento hacia valores más altos de protoporfirina eritrocitaria en las muestras obtenidas durante el año 2003. Estos resultados enfatizan la necesidad de que los programas de fortificación deberían ser diseñados teniendo en cuenta las diferentes necesidades fisiológicas además de factores tales como el estado nutricional, y características de la dieta habitual de la población general cuando a ella están dirigidos.

Agradecimientos

^(a) Los autores agradecen al Dr. JM Oyhamburu, del Laboratorio del Hospital Italiano de Buenos Aires, por la provisión de las muestras.

Parcialmente financiado por CONICET (PIP N° 02306) y por UBACyT 2004-2007, Urgencia Social B703.

Tabla 1: Datos de edad y tamaño de cada grupo estudiado

Grupo	GH	Muestras año 2003		Muestras año 1993	
		GMpost	GMpre	CH	CMpre
Edad (años) [#]	54 ± 19 (21-89)	70 ± 9,8 (52-86)	33 ± 9 (19-48)	36 ± 11 (19-61)	26 ± 5 (22-44)
n	32	29	23	57	31

[#] promedio ± desvío estándar y rangos entre paréntesis

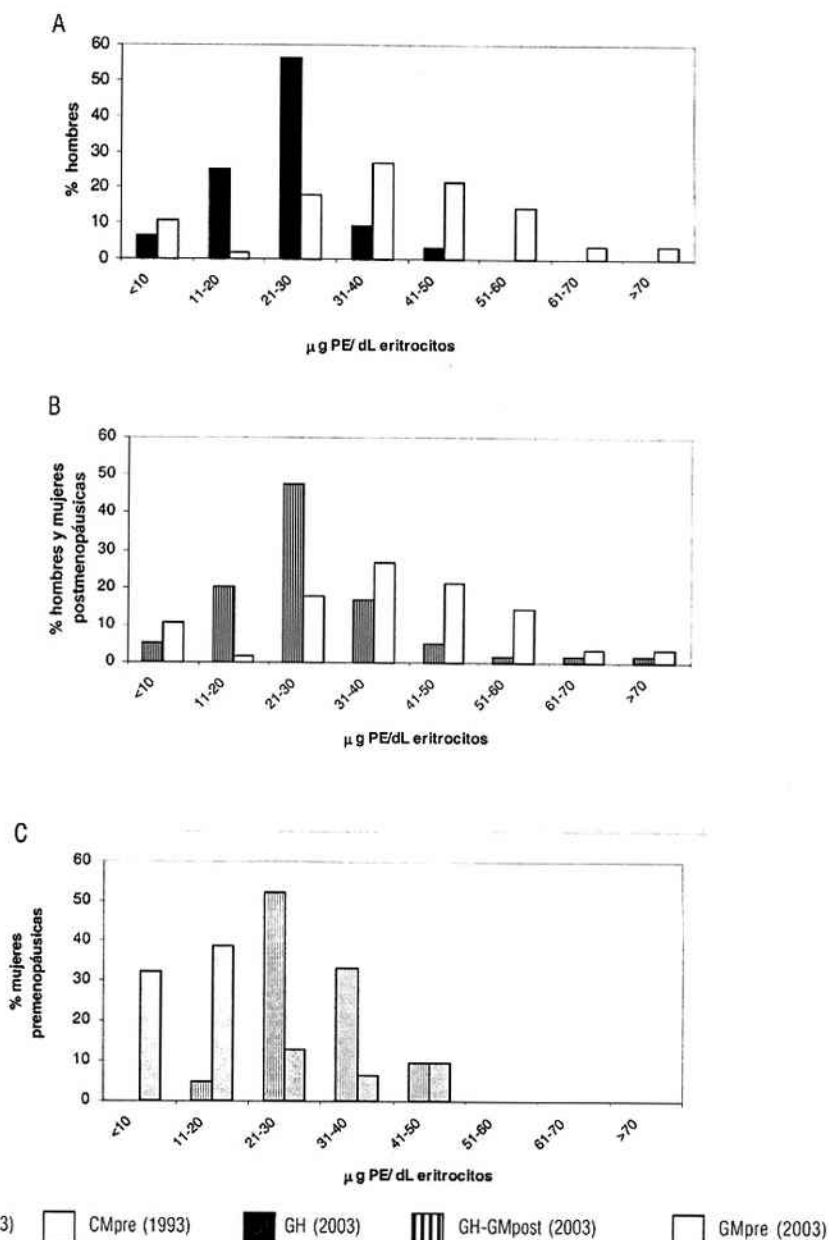
Tabla 2: Datos de protoporfirina eritrocitaria en los grupos estudiados [#]

µg PE / dL eritrocitos					
	Muestras año 2003			Muestras año 1993	
	GH	GMpost	GMpre	CH	CMpre
	23,4 ± 8,5 ^a (2,9-47,2)	32,8 ± 17,3 (7,3-96)	31,1 ± 7,7 ^b (19-50)	7,5 ± 16,7 ^a (6,8-79)	17,3 ± 12,6 ^b (5,8-48,4)

[#] promedio ± desvío estándar y rangos entre paréntesis

letras iguales indican diferencia estadística altamente significativa, p < 0,0001

Figura 1: Distribución de la protoporfirina eritrocitaria en hombres y mujeres adultos



Bibliografía

- 1- Boletín Oficial de la República Argentina, 23 de agosto de 2002. Ley 25630 Prevención de Anemias y Malformaciones del Tubo Neural.
- 2- Bothwell, T., 1995. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr Rev* 53, 9: 237-245.
- 3- Skikne, B. and Cook, J., 1987. Screening test for iron overload. *Am J Clin Nutr* 46: 840-843.
- 4- Langini, S.; Godoy, M.; Fleischman, S.; Rio, M y Pita Martín de Portela, M., 1996. Estado nutricional con respecto al hierro en adultos del área metropolitana de Buenos Aires. *Acta Bioquim Clin Latinoam* XXX, 3: 221-230.
- 5- Piomelli, S., 1973. A micromethod for free erythrocyte porphyrins: The FEP test. *J Lab Clin Med* 81, 6: 932-940.
- 6- Expert Scientific Working Group, 1985. Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr* 42:1318-1330.
- 7- Sauberlich, H., 1999. Laboratory Test for the Assessment of Nutritional Status, 2° Ed., I.Wolinsky, ed. CRC press, Boca Raton, FL.
- 8- Gibson, R., 1990. Assessment of iron status. In: Gibson RS (ed). *Principles of Nutritional Assessment*; New York – Oxford: Oxford University Press, 349-376.
- 9- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina (INDEC) [http:// www.indec.mecon.ar/nuevaweb/cuadros/11/p060307.xls](http://www.indec.mecon.ar/nuevaweb/cuadros/11/p060307.xls)
- 10- Hallberg, L., 1981. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1: 123-147.
- 11- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Hoja de balance de Alimentos, Argentina año 2002. <http://www.faostat.fao.org/>
- 12- Salonen, J.; Nyyssonen, K.; Korpela, H.; Tuomilehto, J.; Seppanen, R. and Salonen, R., 1992. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. *Circulation* 86: 803-811.
- 13- Yip, R., 2003. Hierro. En "Conocimientos Actuales sobre Nutrición". Barbara A Bowman, Robert M. Russell Eds. 8ª ed Washington, D.C.: OPS e Instituto Internacional de Ciencias de la Vida, 340-359.
- 14- Wells, B.; Mainous, A.; King, D.; Gill, J.; Carek, P. and Geesey, M., 2004. The combined effect of transferrin saturation and low density lipoprotein on mortality. *Fam Med* 36 ,5 : 324-329.
- 15- Del diario "Clarín". En la Argentina, ocho de cada diez personas tienen signos de riesgo cardíaco. 11 de octubre de 2004.