

ORIGINAL BREVE

Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña



Albert Altés^a, M. Àngels Ruiz^a, Conxa Castell^b, Eulàlia Roure^b
y Ricard Tresserras^b

^aServei de Laboratori. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.

^bDirecció General de Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de déficit y sobrecarga férrica en la población adulta catalana.

POBLACIÓN Y MÉTODO: Se han calculado múltiples parámetros del metabolismo férrico, entre ellos el índice de saturación de la transferrina y la ferritina sérica (FS), en una muestra representativa de 1.296 individuos adultos.

RESULTADOS: La prevalencia del déficit (FS inferior a 12 µg/l) fue del 5,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,4-6,9), mientras que un 9,3% (IC del 95%, 7,7-10,9) presentó sobrecarga (FS superior a 300 µg/l en varones y a 200 µg/l en mujeres). El déficit fue especialmente frecuente en las mujeres de edad inferior o igual a 50 años (14,8%; IC del 95%, 11,4-18,1), mientras que en los varones de la misma edad fue del 1,1% (IC del 95%, 0,1-2,1). El 11,7% (IC del 95%, 8,7-14,7) de los varones de edad igual o inferior a 50 años presentó sobrecarga. Las personas mayores de 50 años presentaron depleción en un 0,9% (IC del 95%, 0,0-1,8) y sobrecarga en un 15,1% (IC del 95%, 11,7-18,4). El 1,6% (IC del 95%, 0,9-2,3) de la población global y el 3,9% (IC del 95%, 1,4-6,4) de los varones de más de 50 años presentaron FS superior a 500 µg/l.

CONCLUSIONES: En Cataluña, la sobrecarga férrica es más prevalente que el déficit, especialmente en varones y personas de más de 50 años.

Palabras clave: Hierro. Sobrecarga. Déficit. Hemocromatosis.

Iron deficiency and iron overload in an adult population in Catalonia, Spain

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To ascertain the frequency of iron deficiency and iron overload in an adult Catalan population.

SUBJECTS AND METHOD: Multiple iron measurements, including transferrin saturation (TS) and serum ferritin (SF), were performed in a representative sample of 1,296 adults.

RESULTS: The prevalence of iron deficiency was 5.6% (95% CI, 4.4 to 6.9) (SF below 12 µg/l), and 9.3% (95% CI, 7.7 to 10.9) had an iron overload (SF above 300 µg/l in men and SF above 200 µg/l in women). Iron deficiency was especially frequent in women 50 years old or younger (14.8%; 95% CI, 11.4 to 18.1), while in men of the same age it was 1.1% (95% CI, 0.1 to 2.1), yet 11.7% (95% CI, 8.7 to 14.7) had iron overload. In the population over 50 years there was an iron deficiency in 0.9% (95% CI, 0.0 to 1.8), and an iron overload in 15.1% (95% CI, 11.7 to 18.4). 1.6% (95% CI, 0.9-2.3) of all population and 3.9% (1.4-6.4) of men older than 50 years had an SF above 500 µg/l.

CONCLUSIONS: Iron overload is more prevalent than iron deficiency in Catalonia, particularly in men and people over 50 years. The causes and effects of the disorder should be investigated in order to carry out corrective measures in the future.

Key words: Iron. Overload. Deficiency. Hemochromatosis.

El hierro es un elemento imprescindible para la salud, aunque su exceso puede entrañar riesgos importantes. Son pocos los estudios realizados en España que han analizado la distribución y el metabolismo de este metal en la población. La mayoría se han centrado en población pediátrica o en mujeres en edad fértil, con el propósito de evaluar la prevalencia de ferropenia y anemia ferropénica en poblaciones de riesgo^{1,2}. Tradicionalmente se ha prestado poca atención a la población adulta en general y a los ancianos en particular, en quienes la prevalencia de sobrecarga férrica puede ser mayor. El descubrimiento de las mutaciones del gen *HFE* ligadas a la hemocromatosis hereditaria³ y del síndrome de sobrecarga férrica y dismetabolismo⁴ ha elevado el interés de los investigadores por el tema de la sobrecarga férrica. En este estudio se ha evaluado la presencia de ferropenia y sobrecarga férrica, así como su distribución por edad y sexo, en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña.

Población y método

El método referente al tamaño y la selección de la muestra de este estudio se ha publicado previamente⁵. Brevemente, en el año 2002 se realizó el Examen de Salud en Cataluña con el propósito de evaluar los objetivos del Plan de Salud de Cataluña. Se ofreció a una submuestra de personas, que previamente habían participado en la Encuesta de Salud de Cataluña, colaborar en este estudio, que incluía un cuestionario y un reconocimiento físico, para complementar la información general obtenida en dicha encuesta. El examen de salud tuvo como objeto de estudio la población no institucionalizada de entre 18 y 74 años residente en Cataluña.

El trabajo de campo lo efectuaron diplomados de enfermería, formados y acreditados con el propósito de homogeneizar al máximo los aspectos técnicos del estudio. Todos los participantes fueron convocados a un centro de atención primaria próximo a su domicilio, donde se llevaron a cabo, previo consentimiento informado, la entrevista, el examen físico y la extracción de sangre. Las muestras de sangre venosa que se recogieron mediante técnica de extracción al vacío, con un periodo de ayuno de 12 h, se centrifugaron y conservaron congeladas a -20 °C, y posteriormente se

analizaron en un único centro. Para la determinación de sideremia, transferrina y ferritina se utilizaron técnicas comerciales colorimétricas (SPINREACT®), de saturación-precipitación-colorimetría (SPINREACT®) y de quimioluminiscencia (DIPESA®), respectivamente. El índice de saturación de la transferrina se calculó dividiendo la sideremia por la concentración de transferrina. En todos los sujetos se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo su peso en kilos por el cuadrado de su altura en metros.

Se consideró el diagnóstico de depleción férrica cuando el valor de ferritina fue inferior a 12 µg/l. Se consideró ferropenia cuando, además del referido criterio, el índice de saturación de la transferrina fue inferior al 15%. Se consideró que presentaban sobrecarga férrica los individuos con valores de ferritina superiores a 300 µg/l en el caso de los varones y a 200 µg/l en las mujeres. Todos estos valores dintel se han extraído de conocidos estudios epidemiológicos ya publicados⁶, como los NHANES II y III. Se consideró casos sospechosos de sufrir hemocromatosis hereditaria a los pacientes con un índice de saturación de la transferrina superior al 45%, según recomendación de la conferencia internacional de consenso sobre hemocromatosis celebrada en Sorrento en 1999.

Métodos estadísticos

Los resultados se presentan en forma de proporciones con sus respectivos intervalos de confianza [IC] del 95% en el caso de las variables categóricas. En caso de variables cuantitativas los resultados se presentan en forma de media y desviación típica cuando la variable presenta una distribución normal y en forma de mediana y percentiles 25 y 75 cuando la distribución de la variable cuantitativa no es normal. Se ha practicado una prueba de Mann-Whitney para comparar la media de ferritina sérica entre 2 grupos de individuos según su IMC. Se consideraron los tests significativos si el valor de *p* era inferior a 0,05.

Resultados

Se analizó a un total de 1.296 individuos. En la tabla 1 se detallan sus características generales y la distribución de sus índices relacionados con el metabolismo férrico. En la tabla 2 se resumen los datos relativos al déficit y sobrecarga férricos de los individuos estudiados. En un 5,6% (IC del 95%, 4,4-6,9) se diagnosticó depleción férrica; un 0,9% (IC del 95%, 0,2-1,6) en varones y un 10,5% (IC del 95%, 8,0-13,0) en mujeres. Se diagnosticó ferropenia en el 4,1% (IC del 95%, 3,0-5,1) de los casos, un 0,9% (IC del 95%, 0,2-

*Este trabajo se ha financiado parcialmente con la beca FIS PI020235.

Correspondencia: Dr. A. Altés.
Servei de Laboratori. Hospital de l'Esperit Sant.
Avda. Mossèn Pons i Rabada, s/n. 08923 Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.
Correo electrónico: aaltés@hes.scs.es

Recibido el 3-2-2004; aceptado para su publicación el 6-4-2004.

TABLA 1

Características generales de la población estudiada y distribución de los índices de metabolismo férrico

	Varones	Mujeres	Total
Edad (años)	43,4 (16,0)	42,6 (15,8)	43,0 (15,9)
Sideremia (µg/l)	86,8 (37,0)	74,7 (35,1)	80,9 (36,5)
Transferrina (µg/l)	313,5 (64,2)	330,4 (68,7)	321,7 (66,9)
Saturación (%)	29,0 (14,3)	23,8 (12,6)	26,5 (13,7)
Ferritina* (µg/l)	151,2 (93,5-234)	43 (22-84)	90 (39-174,2)

Valores expresados como media (desviación estándar) excepto donde se indica. Dado que la variable no presenta una distribución normal, se indican la mediana y los percentiles 25 y 75.

TABLA 2

Distribución de los parámetros estudiados por edad y sexo

	≤ 50 años	> 50 años	Total
Depleción férrica			
Varones	1,1 (0,1-2,1)	0,4 (0-1,3)	0,9 (0,2-1,6)
Mujeres	14,8 (11,4-18,1)	1,5 (0-3,2)	10,5 (8,0-13,0)
Total	7,9 (6,1-9,7)	0,9 (0,0-1,8)	5,6 (4,4-6,9)
Ferropenia (IST < 15%)			
Varones	1,1 (0,1-2,1)	0,4 (0-1,3)	0,9 (0,2-1,6)
Mujeres	10,4 (7,5-13,2)	1,0 (0-2,4)	7,4 (5,4-9,4)
Total	5,7 (4,2-7,3)	0,7 (0-1,5)	4,1 (3,0-5,1)
Sobrecarga férrica			
Varones	11,7 (8,7-14,7)	20,4 (15,2-25,7)	14,7 (12,0-17,4)
Mujeres	1,2 (0,2-2,2)	9,4 (5,4-13,4)	3,8 (2,3-5,3)
Total	6,4 (4,8-8,1)	15,1 (11,7-18,4)	9,3 (7,7-10,9)
Sobrecarga «grave» (ferritina > 500 µg/l)			
Varones	2,5 (1,1-4,0)	3,9 (1,4-6,4)	3,0 (1,7-4,3)
Mujeres	0	0,5 (0-1,5)	0,2 (0,0-0,5)
Total	1,3 (0,5-2,0)	2,3 (0,9-3,7)	1,6 (0,9-2,3)
IST > 45% en sólo una determinación			
Varones	12,6 (9,5-15,7)	10,0 (6,1-13,9)	11,7 (9,3-14,1)
Mujeres	6,5 (4,1-8,8)	5,9 (2,7-9,2)	6,3 (4,4-8,2)
Total	9,5 (7,6-11,5)	7,9 (5,3-10,4)	9,0 (7,4-10,5)

Valores expresados como porcentaje (intervalo de confianza del 95%). IST; índice de saturación de la transferrina.

1,6) en varones y 7,4% (IC del 95%, 5,4-9,4) en mujeres. Globalmente, un 9,3% (IC del 95%, 7,7-10,9) de los individuos presentaban sobrecarga férrica; por sexos, el 14,7% (IC del 95%, 12,0-17,4) de los varones y el 3,8% (IC del 95%, 2,3-5,3) de las mujeres. Dicha sobrecarga fue superior a 500 µg/l en 21 individuos, el 1,6% de la muestra (IC del 95%, 0,9-2,3); un 3,0 (IC del 95%, 1,7-4,3) de los varones y el 0,2% (IC del 95%, 0,0-0,5) de las mujeres. La media de ferritina de estos 21 pacientes fue de 614 µg/l, con un intervalo entre 502 y 905 µg/l.

Se dividió la muestra en 4 grupos para un análisis más detallado, según tuvieran una edad menor o igual que 50 años o superior, y según fuesen varones o mujeres.

Entre los mayores de 50 años, un 0,9% (IC del 95%, 0,0-1,8) presentaba depleción férrica (el 0,4% de los varones y el 1,5% de las mujeres) y un 0,7% (IC del 95%, 0-1,5), ferropenia (el 0,4% de los varones y el 1% de las mujeres). Por contra, un 15,1% (IC del 95%, 11,7-18,4) presentaba sobrecarga férrica (el 20,4% de los varones y el 9,4% de las mujeres), que fue superior a 500 en el 2,3% (IC del 95%, 0,9-3,7) de los casos (el 3,9% en los varones y el 0,5% de las mujeres).

Entre los individuos que tenían 50 o menos años, el 7,9% (IC del 95%, 6,1-9,7)

presentaba depleción férrica (el 1,1% de los varones y el 14,8% de las mujeres) y el 5,7% (IC del 95%, 4,2-7,3%), ferropenia (el 1,1% de los varones y el 10,4% de las mujeres). Por contra, el 6,4% (IC del 95%, 4,8-8,1) presentaba sobrecarga férrica (el 11,7% de los varones y el 1,2% de las mujeres), que fue superior a 500 en el 1,3% (IC del 95%, 0,5-2,0) de los casos (el 2,5% de los varones y ninguna mujer).

El 16,6% de los sujetos tenía un IMC igual o superior a 30, mientras que el resto presentaba un nivel inferior a este dintel. La media de ferritina de los primeros fue de 149,3 (145,1) µg/l (mediana [percentil 25-75], 107,6 µg/l [53,9-185,7]) y la de los segundos de 119,8 (111,1) µg/l (mediana, 88 µg/l [36-168,0]), siendo la diferencia de ferritina entre estos 2 grupos significativa ($p = 0,007$).

Se encontró un índice de saturación de la transferrina superior al 45% en el 9,0% (IC del 95%, 7,4-10,5) de los individuos.

Discusión

Tradicionalmente se ha prestado atención a la carencia de hierro, porque una de las enfermedades más prevalentes en el mundo es la anemia ferropénica. Este concepto sigue siendo válido en muchos

países subdesarrollados o en vías de desarrollo, y también en sectores de la población con alto riesgo de ferropenia. En el presente estudio, el 14,8% de las mujeres menores de 50 años presentaban depleción férrica. Este porcentaje, aunque elevado, no llega a las cifras publicadas en trabajos previos en nuestro entorno (hasta un 44% en el de Bermejo et al²). La diferencia de porcentajes puede explicarse por un dintel de ferritina distinto y porque, en el estudio de Bermejo et al, la muestra seleccionada procedía de una población de mujeres fértiles sometidas a revisiones médicas laborales y, por tanto, trabajadoras de un determinado sector, lo cual puede suponer un sesgo. Por otra parte, entre los sujetos de más de 50 años (sin distinción de sexo), un 0,9% de depleción férrica no parece una cifra preocupante.

Los datos sorprendentes de este estudio no son relativos a la ferropenia, sino a la sobrecarga de hierro. Que el 9,3% de la población adulta, el 11,7% de los varones jóvenes y el 20,4% de los mayores de 50 años presenten sobrecarga férrica es preocupante, máxime cuando un 1,6% de la población general, un 2,5% de los varones jóvenes y el 3,9% de los mayores de 50 años presentaban valores de ferritina superiores a 500 µg/l. Este fenómeno afecta también a las mujeres. El 1,2% de las mujeres jóvenes y el 9,4% de las mayores de 50 años presentaban sobrecarga férrica. Otros estudios en países occidentales han observado el mismo fenómeno. En la evaluación del estado férrico de una población de 1.016 ancianos, con edades comprendidas entre los 67 y 96 años y pertenecientes al Framingham Heart Study, un 3% presentó depleción férrica y el 13%, sobrecarga, con criterios idénticos a los utilizados en el presente estudio⁶. Milman et al^{7,8} demuestran que la sobrecarga férrica en los varones daneses se incrementó entre 1984 y 1994 del 11,3 al 18,9%, y en las mujeres danesas posmenopáusicas, del 2,4 al 5,5%.

Una posible explicación de la elevada frecuencia de sobrecarga férrica sería la presencia de hemocromatosis hereditaria. No obstante, esta enfermedad, según estudios realizados en nuestro país, afecta solamente a 1 de cada 1.000 personas, y por tanto sólo podría explicar un pequeño porcentaje de los casos. Una segunda explicación de los elevados índices de ferritina podría ser la alta prevalencia de infección por virus de la hepatitis C en la población catalana, que se ha cifrado en algunos estudios en un 2,5%. En tercer lugar, en algunas series de pacientes con sobrecarga férrica el llamado síndrome de sobrecarga férrica ligada a dismetabolismo ha demostrado ser un factor prevalente⁹. Una de las caracterís-

ticas clave de este síndrome es la presencia de un IMC superior a 30. En este sentido, el 16,6% de las personas estudiadas han presentado un IMC igual o superior a esta cifra, y sus valores de ferritina fueron mayores que los del resto. Entre otras posibles etiologías debe destacarse algunas talasemias o anemias crónicas, el enolismo, la recientemente denominada enfermedad de la ferroportina (por mutación autosómica dominante de este gen) y el infrecuente síndrome de hiperferritinemia y cataratas. Por último, la presencia de enfermedades inflamatorias o cáncer puede ser causa de elevación de la ferritina como reactante de fase aguda. No obstante, este hecho solamente explicaría la elevación de la ferritina en menos del 1% de los casos en el grupo de edad con mayor prevalencia de este tipo de enfermedades, los ancianos, tal como demuestran Fleming et al⁶. Sea cual sea la causa del incremento en la sobrecarga férrica, debe recordarse los numerosos trastornos orgánicos en los que ésta parece estar implicada y que pueden afectar gravemente a la salud de las personas, por lo que constituye un importante dato para los responsables de la salud pública¹⁰.

Hasta el momento, el método de cribado de elección para la hemocromatosis hereditaria consiste en determinar el índice de saturación de la transferrina y estudiar exhaustivamente a las personas con índice superior al 45% en 2 ocasiones. Este

estudio no se diseñó para el cribado de esta enfermedad, ya que necesariamente los individuos sólo podían ser estudiados en una ocasión. Sí podemos decir que un cribado general de la población para ésta enfermedad implicaría un segundo estudio del índice de saturación de la transferrina en el 9% de la población. El estudio genético en ningún caso superaría a la mitad de este porcentaje.

Mientras que en sectores específicos de la población (con alta prevalencia de anemia ferropénica) es necesario mantener la vigilancia en cuanto al déficit de este metal, en el resto de la población la enfermedad más frecuente es la relacionada con la sobrecarga de hierro. Deben implementarse por tanto programas específicos para detectar esta anomalía, analizar sus causas y los motivos de su progresión, a fin de adoptar medidas correctoras. Respecto a este último punto, es injustificable el «enriquecimiento» con hierro mineral de los alimentos de uso general, no destinados específicamente a población con riesgo de ferropenia, con objetivos comerciales.

Agradecimiento

Agradecemos a la Asociación Catalana de Hemocromatosis y al Hospital de l'Esperit Sant la ayuda prestada en la realización de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arijia Val V, Fernández Ballart J, Salas Salvado J. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. *Med Clin (Barc)* 1997;109:425-30.
2. Bermejo B, Rovira J, Olona M, Serra M, Soriano B, Vaque J. Análisis coste-efectividad de la determinación de ferritina sérica de cribado en los exámenes periódicos de salud en las mujeres en edad fértil. *Med Clin (Barc)* 1996;106:445-500.
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Gen* 1996;13:399-408.
4. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
5. Juncà S, Guillén M, Aragay JM, Brugulat P, Castell C, Sécúli E, et al. Aspectos metodológicos de la evaluación de los objetivos de salud y disminución de riesgo del Plan de Salud de Cataluña para el año 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;121 (Supl 1):10-9.
6. Fleming DJ, Jacques PF, Tucker KL, Massaro JM, D'Agostino RB, Wilson WF, et al. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001;73:638-46.
7. Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchoff M, Jurgensen KS. Iron status in Danish men 1984-1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol* 2002;68:332-40.
8. Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchoff M, Jurgensen KS. Iron status in Danish women 1984-1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol* 2003; 71:51-61.
9. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, et al. Patients with biochemical iron overload: causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Ann Hematol* 2003;82:127-30.
10. Altes A. Sobrecarga férrica. Algo más que hemocromatosis hereditaria. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:704-6.