

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DE DONANTES DE SANGRE DE BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA (2.600 m)

LUZ STELLA COY VELANDIA^{1*}, MARTHA CASTILLO BOHÓRQUEZ², ANA ISABEL MORA²,
ÁNGELA MUNEVAR³ Y YIYOLA YAMILE PEÑA R.⁴

Resumen

Detectar los estados carenciales de hierro en personas que viven en regiones situadas a gran altitud es difícil, debido al estímulo eritropoyético adicional que genera la hipoxia hipobárica. El objetivo de este estudio fue describir las características hematológicas de una población de sujetos sanos residentes en Bogotá, D.C., situada a 2.600 m sobre el nivel del mar, por medio de las principales pruebas hematológicas que actualmente están siendo consideradas para evaluar estados carenciales de hierro: valoración de la hemoglobina (Hb), del hematocrito (Hto), de la ferritina sérica (FS), del receptor soluble de transferrina (RsTf) y del índice receptor de transferrina-ferritina (RsTf-FS). La población estudiada fue de 32 hombres y 27 mujeres donantes del Hemocentro Distrital. Aun cuando los valores de la Hb, el Hto y la FS fueron altos, el índice RsTf-FS detectó que el 29% tenían deficiencia de hierro en fase I, el 59% en fase II y sólo el 12% presentaban unos adecuados depósitos de hierro. Estos resultados permitieron correlacionar significativamente y en forma positiva, la FS con la Hb, pero no el índice RsTf-FS con la Hb, por lo cual y aunque costosa, la determinación del índice RsTf-FS es una excelente herramienta para la detección de deficiencias de hierro.

Palabras clave: donantes, receptor transferrina-ferritina, hipoxia, altura.

HAEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BLOOD DONORS IN BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA (2.600 M)

Abstract

Identifying iron depletion in the population living at a moderate altitude is difficult because of the additional erythropoietic enhance generated by hypobaric hypoxia. The object of this research was to hematological describe a healthy population, natives and/or residents of Bogotá (2.600m) through primary hematological tests that are actually being considered to evaluate iron depletion status. The lab tests included the hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), serum ferritine (FS), soluble serum transferrin receptor (sTfR), and (sTfR-FS Index). The studied population consisted of 32 men and 27 women, blood donors of the Hemocentro Distrital. Although the Hb, Hct, and Fs were high, the sTfR-FS Index detected that 29% had iron depletion in phase I, 59% in phase II and only 12% had the right amount of iron. There was a positive correlation between FS and Hb but not between the sTfR-FS Index and Hb.

Key words: transferrine receptor-ferritin, hypoxia, altitude.

¹ Área de Fisiología, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

² Área de Hematología de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia

³ Servicio de Hematología Especial del Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

⁴ Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

* Correspondencia: luzcoy@unicolmayor.edu.co.

Dirección postal: Calle 28#6-02

Recibido: Octubre 31 de 2006. Aceptado: Noviembre 27 de 2006.

Introducción

Se estima que más de dos terceras partes de la población mundial padece de deficiencias de hierro, tanto en forma subclínica como en forma de anemia ferropénica (1). Si bien es cierto los países en vías de desarrollo engrosan ampliamente estas estadísticas, los países desarrollados tampoco se escapan de esta problemática. En las últimas décadas, aunque se ha logrado disminuir la prevalencia de la anemia, no ha pasado lo mismo con las deficiencias de hierro subclínicas (2). Son tres las categorías para las deficiencias de hierro: en la fase I hay depleción de los depósitos de hierro, en la fase II la deficiencia ya afecta la eritropoyesis y en la fase III está comprometida la síntesis de la hemoglobina y el paciente padece de anemia ferropénica. Las deficiencias de hierro subclínicas son difíciles de diagnosticar considerando las variaciones horarias y la baja sensibilidad de los métodos convencionales, como son el índice de saturación de transferrina, la ferritina sérica y la transferrina, entre otros (3-5).

La tinción de los depósitos de hierro en médula ósea se considera la prueba de elección para confirmar deficiencias de hierro, por lo tanto, la homeostasis y las variaciones fisiológicas horarias en el metabolismo del hierro constituyen verdaderos desafíos para los expertos, quienes intentan diseñar pruebas altamente sensibles y no invasivas que cuantifiquen los depósitos y niveles circulantes de este elemento, su repercusión en la eritropoyesis, así como la cuantificación de proteínas, transportadores y receptores involucrados en el proceso, con el fin de descartar la presencia de estados carenciales en fase I y II. Dentro de esas pruebas se encuentran la ferritina sérica (FS), el receptor sérico de transferrina (RsTf), el índice receptor de transferrina-ferritina (RsTf-FS) y las medidas cuantitativas de hierro corporal basados en la relación RsTf /FS.

Como la hipoxia hipobárica generada por la altura es un estímulo adicional para la eritropoyesis, detectar estados carenciales de hierro en personas que viven en regiones de gran altitud es aún más complicado. La aproximación usual se hace aplicando una de las muchas correcciones, basadas en las mediciones de hemoglobina (Hb) en estos sujetos, asumiendo que sus reservas de hierro son normales.

El presente estudio describe las características hematológicas de una población de sujetos sanos, hombres y mujeres donantes del Hemocentro Distrital, residentes en Bogotá, ciudad ubicada a 2.600 m sobre el nivel del mar, por medio de la valoración de las principales características hematológicas que actualmente se están utilizando para evaluar estados carenciales de hierro como son la FS, el RsTf y el índice RsTf-FS.

Materiales y métodos

Selección de muestras. Se obtuvo el suero de 59 donantes voluntarios (32 hombres y 27 mujeres) del Hemocentro Distrital, un banco de sangre tipo A, reconocido a nivel nacional e internacional en el ámbito de la medicina transfusional, como un organismo de referencia técnica, tecnológica, científica y administrativa. Las principales características de los donantes eran: no haber donado sangre en los últimos tres meses (para las mujeres) y cuatro meses (para los hombres), poseer valores de hematocrito mayores a 40% y 37,5% para hombres y mujeres respectivamente, no tener estilos de vida de riesgo para enfermedades infecto contagiosas y los requisitos que se especifican en el manual de normas, técnicas y procedimientos administrativos para el Banco de Sangre Segura, del Ministerio de Protección Social.

Todos los sujetos eran nativos de Bogotá o residentes en ella. De los residentes, el de menor tiempo de estadía que fue de dos años, provenía de Tunja, situada a 3.000 m de altura sobre el nivel del mar y el de mayor tiempo, fue de 22 años. Dos sujetos no eran colombianos: uno, nacido en Alemania e hijo de hispanos que vivía en Bogotá desde hace diez años y el otro, venezolano, residente en la ciudad desde hacía cuatro años. El suero que se obtuvo de los donantes se conservó a -60°C hasta que se transportó al Hospital Militar Central para hacer las determinaciones serológicas y ninguna de las muestras se hemolizó.

Determinaciones hematológicas. La Hb se determinó usando el analizador Hemocue y el Hto por microcentrifugación.

La FS fue medida por inmunoanálisis, que utiliza una tecnología de medición quimioluminiscente

directa, con cantidades constantes de dos anticuerpos anti-ferritina. El reactivo lumínico contiene un anticuerpo policlonal de cabra, marcado con éster de acridinio. En la fase sólida un anticuerpo monoclonal de ratón se une covalentemente a partículas paramagnéticas ACS:180-Bayer. Los valores de referencia son de 22-322 mg/l para hombres y de 10-291 mg/l para mujeres.

El RsTf se midió por ELISA, (Quantikine, IVD; R&D Systems) con valores de referencia de 8,7-28,1 nmol/l. En sujetos de raza negra y en aquellos que viven a 1.600 m de altura, estos valores aumentan en un 9% aproximadamente (6).

El RsTf-FS se obtuvo dividiendo el RsTf, expresado en mg/l, entre el logaritmo en base 10 de la FS. En sujetos que viven a nivel del mar, sin enfermedades inflamatorias crónicas ni neoplásicas, los valores mayores a 1,5 indican deficiencias de hierro (3). Este índice varía a medida que se asciende sobre el nivel del mar, pues la concentración de RsTf aumenta, reflejando una eritropoyesis secundaria a la hipoxia. Se ha observado que si un sujeto no padece de deficiencia de hierro y asciende a una altura entre 2.600 y 3.600 m, los receptores no alcanzan a aumentar en un 10% como respuesta a la eritropoyesis (7, 8); por lo tanto, el índice corregido para la altura de Bogotá que se utilizó en este estudio fue de 1,65. Estos receptores también pueden aumentar ante deficiencias de hierro.

Análisis estadístico. Los datos se presentan como medias y desviaciones estándar. Se utilizaron las curvas de Características Operador Receptor (ROC) y se calcularon las correspondientes áreas

bajo la curva utilizando el Med Calc para Windows versión 9.0.0.0. Para la estadística descriptiva y el análisis exploratorio se utilizó SPSS 13.0 de Windows. Se realizó análisis de regresión lineal para determinar posibles correlaciones entre dos variables. Un valor *p* menor de 0,05 se consideró significativo.

Resultados

Los resultados se resumen en la tabla 1. Todas las características hematológicas estudiadas en las mujeres difirieron en forma estadísticamente significativa con relación a las de los hombres, excepto los niveles de RsTf, en los que no hubo diferencia, tal y como se ha reportado en estudios previos (3, 6). A pesar de que la Hb estuvo muy por encima de los valores considerados como normales y de que ningún sujeto presentó FS por debajo de los valores de referencia, el índice sí reflejó deficiencia de hierro en ambos grupos. Sorprendió encontrar que en los hombres, el valor de la FS fue más de tres veces mayor que el de las mujeres.

Considerando que aumentos del índice menores al 25% del valor de referencia indican deficiencia de hierro fase I y que mayores a dicho valor indican deficiencia de hierro fase II (9), se pudo establecer que un alto porcentaje de los donantes apareció con deficiencia de hierro (Tabla 2). La tercera parte de los donantes mostró deficiencia en fase I y tan solo el 12% figuró con reservas de hierro normales. El mayor número de deficiencia de hierro se encontró en las mujeres (Figura 1).

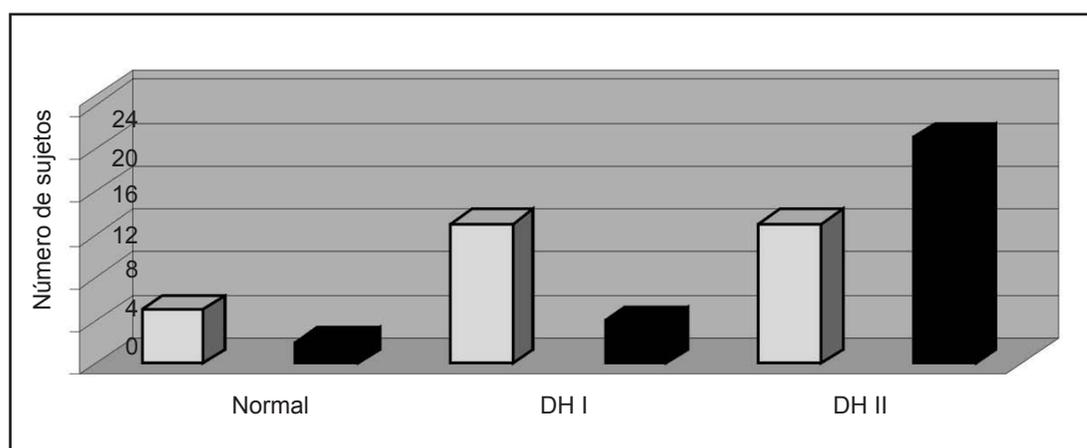
TABLA 1. Características hematológicas en donantes del Hemocentro Distrital.

SUJETOS	n	EDAD	Hb (g/dl)	Hto (%)	FS (mg/l)	RsTf (mg/l)	Índice RsTf-FS
Hombres	3 2	30,2±9,3	*16,6 ± 1,1	*49,8± 3,2	*220,3±150	4,4±0,7	*2,0±0,5
Mujeres	2 7	37,2± 10	14,4 ± 1,0	43,2 ±2,9	63,6±43,7	4,3±1,1	2,7±1,0

Valores expresados como medias± desviación estándar. *Diferencia significativa con relación a las mujeres, *p*<0,001.

TABLA 2. Distribución de donantes de acuerdo al índice.

SUJETOS	Índice<1,65	Índice>1,65-2,1	Índice>2,1
Hombres	5 (16%)	13 (40%)	14 (44%)
Mujeres	2 (7%)	4 (15%)	21 (78%)
Total	7 (12%)	17 (29%)	34 (59%)

**FIGURA 1.** Clasificación de donantes por reserva de hierro.

■ Mujeres.
□ Hombres.

Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de FS y Hb ($r=0,43$, $p<0,001$) 95% IC (0,1770-0,6250) (Figura 2); sin embargo, esta correlación aumentó si se correlacionaba el logaritmo de FS con la Hb, a un 46% (Figura 3). Para correlacionar el índice con la Hb, se aplicó previamente una transformación logarítmica al índice y el coeficiente de Pearson. Se encontró una correlación negativa que no fue estadísticamente significativa entre estas dos variables ($r=0,29$, $p=0,06$).

Al realizar las curvas ROC se observó una baja sensibilidad de la FS para identificar deficiencia de hierro, considerando como puntos de corte 22 $\mu\text{g/l}$ para hombres y 10 $\mu\text{g/l}$ para mujeres. Esta sensibilidad aumentó levemente a un punto

de corte de 141 $\mu\text{g/l}$ y 69 $\mu\text{g/l}$ para hombres y mujeres respectivamente (Tabla 3).

Discusión

El hierro es uno de los micronutrientes cuya deficiencia se considera un problema de salud pública. Más de 3.500 millones de personas padecen de deficiencia de hierro en cualquiera de sus tres fases. En Colombia, la prevalencia de anemia ferropénica es del 46% en embarazadas, en escolares el porcentaje es similar (10) y no tenemos registros de deficiencia de hierro subclínicas. Considerando la importancia del hierro en el desarrollo del tubo neural, en las etapas de crecimiento rápido, en el desarrollo psicomotor, en el sistema inmunológico,

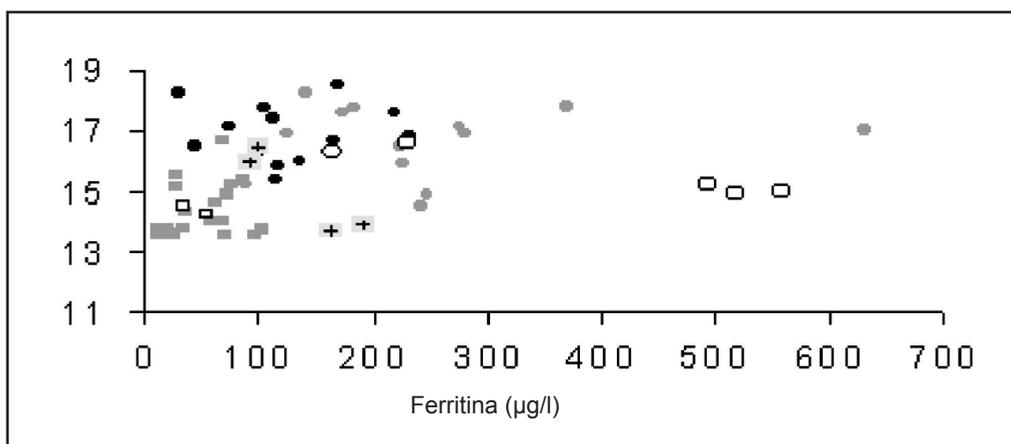


FIGURA 2. Relación entre FS, Hb e Índice RsTf-Fs
La correlación entre FS y Hb es significativa $r=0,043$, $p<0,001$.

- Hombres con Índice RsTf-Fs < 1,65
- Hombres con Índice RsTf-Fs > 1,65 y 2,1
- Hombres con Índice RsTf-Fs > 2,1
- Mujeres con Índice RsTf-Fs < 1,65
- Mujeres con Índice RsTf-Fs > 2,1
- ⊕ Mujeres con Índice sTfR-Fs > 1,65 y 2,1

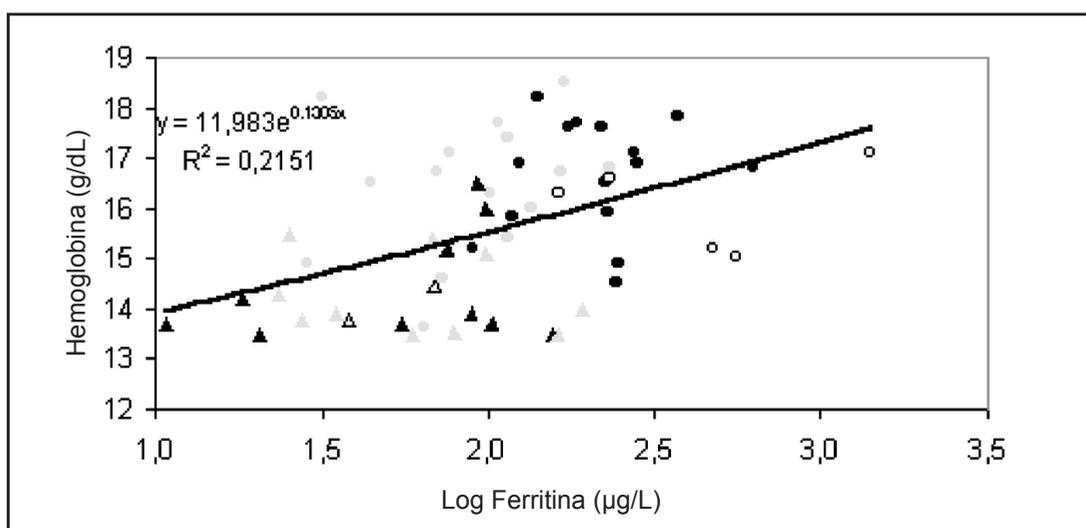


FIGURA 3. Relación entre logaritmo de ferritina y Hb.
Se observa la correlación significativamente positiva entre el log FS y la Hb $r=0,46$, $p<0,001$
Es notorio que algunos sujetos, especialmente mujeres, cursaron con hemoglobinas bajas con relación al grupo y con reservas de hierro normales

- Hombres con deficiencia de hierro tipo I
- Hombres con deficiencia de hierro tipo II
- Hombres con reservas de hierro normal
- ▲ Mujeres con deficiencia de hierro tipo I
- ▲ Mujeres con deficiencia de hierro tipo II
- △ Mujeres con reservas de hierro normal

TABLA 3. Valores de las curvas ROC relacionados con la ferritina.

Ferritina	Hombres	Mujeres
Eficacia diagnóstica (%)	7,69	48,15
Punto de corte	141µg/l	69µg/l
95% Intervalo de confianza	29,1µg/l - 70,9µg/l	41,9µg/l - 91,4µg/l
Especificidad	100%	62%
Sensibilidad	50%	71%
VPP	100%	66,7%
VPN	14,3%	66,7%

en la síntesis enzimática y en la constitución de la hemoglobina y mioglobina para el transporte de oxígeno, se entienden los esfuerzos realizados para diseñar una prueba altamente sensible y específica que permita detectar deficiencia de hierro antes de que se desarrolle anemia ferropénica.

La tinción de los depósitos de hierro en médula ósea es la prueba de elección para el diagnóstico de deficiencia de hierro, pero el sometimiento de un sujeto aparentemente sano a una biopsia de médula ósea para describir sus reservas de hierro puede resultar impropio, por tratarse de una técnica invasiva, dolorosa, costosa y de difícil ejecución. La FS, aunque puede ser un buen indicador de deficiencia de hierro, su punto de corte aún es muy controvertido (3, 9, 11, 12) y tiene también el inconveniente de que por ser un reactante de fase aguda, sus niveles se aumentan en presencia de enfermedades crónicas, infecciosas, inflamatorias o neoplásicas.

La elevación en los niveles de RsTf refleja deficiencia de hierro tipo II, sin que estén aumentados los marcadores titulares de hierro como son la saturación de transferrina, el volumen corpuscular medio y la protoporfirina eritrocitaria (13). El problema es que también aumenta como respuesta a la eritropoyesis generada por la hipoxia, por lo que su interpretación se torna difícil cuando la deficiencia de hierro se presenta simultáneamente con hipoxia hipobárica. Adicionalmente, aumenta

en eritropoyesis inefectivas como sucede en los síndromes mielodisplásicos, en las anemias megaloblásticas y en las anemias hemolíticas, entre otras. Los niveles del receptor disminuyen en casos de hemocromatosis, en anemias aplásicas y en ablaciones de la médula ósea.

El índice RsTf-FS informa sobre el almacenamiento y el compartimiento funcional del hierro. Es hasta el momento la única prueba que al ser comparada con la biopsia de médula ósea, tiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 100%, VPP 100% y VPN 100%, para un punto de corte de 1,5 en sujetos a nivel del mar que no padezcan simultáneamente de enfermedades inflamatorias crónicas, infecciosas o neoplásicas (3). Por esa razón tomamos este índice como valor de referencia para clasificar nuestra población de estudio, con las correcciones necesarias relacionadas con la altura de 2.600m (7, 8) y consideramos que este aspecto fue una gran fortaleza del trabajo.

La falta de correlación entre el índice RsTf-FS y la Hb es un aspecto ampliamente conocido que nos recuerda que la hemoglobina no es un parámetro sensible para identificar reservas de hierro, pues un sujeto adaptado a la altura puede tener niveles de Hb relativamente bajos con una buena saturación de O₂. En casos de no adaptados, a pesar de ser nativos de las alturas, se pueden observar altos niveles de Hb con baja saturación de O₂, sin tener patologías de base y lo único que indican es

que se presenta eritrocitosis compensatoria como respuesta a la hipoxia hipobárica (14,15). Fue notorio, especialmente en el grupo de las mujeres, encontrar reservas de hierro normales con hemoglobinas bajas con relación al grupo; posiblemente el efecto de la progesterona sobre la ventilación pueda explicar este hallazgo.

Un punto débil del trabajo fue no haber identificado previamente a los sujetos con procesos inflamatorios. Sin embargo, por tratarse de una población aceptada como donante de sangre, la posibilidad de presentación de estas patologías disminuía. Hubo un sujeto con niveles de FS de 1.400 µg/l, que hizo sospechar que estuviese cursando con un proceso inflamatorio, pero aun así, creemos que este dato no alteró la clasificación de los sujetos por sus depósitos de hierro, en el sentido de que a estas personas se les aplica un índice todavía menor para descartar deficiencias de hierro, es decir, el punto de corte debería ser de 0,88 (3). Por lo tanto, si suponemos que varios sujetos presentaron enfermedad inflamatoria, o crónica, o las dos, el estudio subregistró las deficiencias de hierro, caso en que la situación de estados carenciales de hierro sería más crítica que la registrada en este estudio.

Por la situación expuesta anteriormente, la curva ROC aplicada para la FS se debería interpretar con precaución, pues es indispensable para un análisis de este tipo, descartar cualquier posible entidad inflamatoria, o crónica, o ambas, que presenten los sujetos en el momento de realizar la toma de muestras. Es preciso fijar la atención en el hecho de que los puntos de corte sugeridos tradicionalmente no permiten identificar deficiencias de hierro, que todavía no se manifiesten con anemia ferropénica.

En conclusión, la información que nos pueden suministrar las pruebas tradicionalmente utilizadas en cuanto a las reservas de hierro de un sujeto es limitada, siendo el índice RsTf-FS una excelente herramienta para este propósito, teniendo en cuenta su alta sensibilidad y especificidad, comprobadas con biopsia de médula ósea. Y aunque resulte costoso instaurar el uso del índice RsTf-FS como prueba rutinaria, sería preciso aprovecharlo para futuros estudios, con el objeto de correlacionar y fijar un punto de corte para la FS, que permita detectar en forma temprana los estados carenciales

de hierro con una alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos confiables.

Consideramos que este es un buen punto de partida para la lucha contra los estados carenciales de hierro, pues es difícil instaurar programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad cuando en realidad no se sabe quienes son los afectados y que características hematológicas presenta nuestra población.

Agradecimientos

Las autoras agradecen el apoyo estadístico recibido por la bióloga Mireya Arcos, docente investigadora de la División de Investigaciones de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Igualmente expresan su agradecimiento al Hemocentro Distrital por su colaboración irrestricta.

Referencias

1. Stoltzfus R. Defining Iron-deficiency anemia in public health terms: a timer for reflection. *J Nutr.* 2001;131:565-567.
2. Dallman PR, Yip R. Changing characteristics of childhood anemia. *J Pediatr.* 1989; 114:161-6.
3. Punnomen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89:1052-1057.
4. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer P, Ergas D, Sthoeger Z. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445-9.
5. Cooper M, Zlotkin S. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:738-742.
6. Allen J, Backstrom K, Cooper J, Cooper M, Detwiler T, Essex D, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem.* 1998;44:35-39.
7. Ashenden M, Gore C, Parisotto R, Sharpe K, Hopkins W, Hahn A. Effect of altitude on second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica.* 2003;88:1053-1062.
8. Cook J, Boy E, Flowers C, Daroca M. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood.* 2005;106:1441-1446.
9. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood.* 1998;92:2934-2939.
10. Instituto Nacional de Salud de Colombia; Ministerio Nacional de Salud. Deficiencia de hierro, vitamina A y prevalencia de parasitismo intestinal en la población infantil

- y anemia nutricional en mujeres en edad fértil. Santa Fe de Bogotá; 1996.
11. Cook JD, Lipschitz D, Miles L, Finch C. Serum ferritin as measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:681-687.
 12. Mast A, Blinder M, Gronowsky A, Shumley C, Scott M. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998;44:45-51.
 13. Skikne B, Flowers C, Cook J. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood.* 1990;75:1870-1876.
 14. Arnaud J, Quilici J, Riviere G. High-altitude haematology: Quechua-Aymara comparisons. *Ann Hum Biol.* 1981;8:573-578.
 15. Beall C, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein M. Major gene for percent of oxygen saturation of arterial hemoglobin in Tibetan highlanders. *Am J Phys Anthropol.* 1994;95:271-276.