



ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

LA SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO Y EL AUMENTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL EMBARAZO: UNA PARADOJA POCO DISCUTIDA

Iron supplementation and oxidative stress in pregnancy: a little-discussed paradox

Juan Camilo Calderón-Vélez, M.D.*

Recibido: julio 6/07 - Revisado: noviembre 26/07 - Aceptado: noviembre 30/07

RESUMEN

La suplementación con hierro a las mujeres embarazadas es una recomendación ampliamente aceptada en la práctica médica. Sin embargo, el hierro participa en los fenómenos de iniciación y propagación de reacciones de generación de especies reactivas de oxígeno e hidroperóxidos lipídicos, los cuales juegan un papel importante en la fisiopatología de enfermedades como diabetes gestacional y preeclampsia. Aparece una paradoja: suplementar con hierro disminuye el riesgo de anemia y complicaciones, pero esta podría favorecer el desarrollo de otras enfermedades. Esta paradoja se discute en el texto y se sugieren estudios que se deben realizar para aclarar cuáles son las condiciones de mayor seguridad para suplementar con hierro a las mujeres gestantes.

Palabras clave: hierro, radicales libres, anemia, embarazo.

SUMMARY

Providing iron supplement during pregnancy is a widely accepted medical practice. However, iron is involved in initiation and propagation chain reactions producing reactive oxygen species and lipid hydroperoxides, in turn playing an important

role in the pathophysiology of gestational diabetes and preeclampsia. A paradox is then faced: iron supplementation can reduce the risk of anaemia and anaemia-related complications but it can promote other diseases developing. Such paradox is discussed and some studies are suggested which could be carried out to clarify when iron supplementation may be indicated and used in the safest conditions for pregnant women.

Key words: iron, free radicals, anaemia, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

En la práctica médica es común hacer ingresos de pacientes gestantes a programas de control prenatal, así como evaluar resultados de hemogramas y formular suplementos de hierro y otros compuestos en estas pacientes, pensando únicamente en su efecto benéfico; sin embargo, los posibles riesgos de esta conducta son raramente tenidos en cuenta, básicamente porque en los centros de estudios médicos se tiene como un axioma que estos no existen. El presente texto pretende discutir brevemente la paradoja que se presenta cuando se establece que suplementar a las gestantes con hierro es benéfico en cuanto evita las complicaciones generadas por la deficiencia de hierro con y sin anemia, pero que podría favorecer el desarrollo o participar en los eventos fisiopatológicos de algunas complicaciones propias del embarazo, como la diabetes gestacional o la preeclampsia.

* Profesor Departamento de Fisiología y Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Aspirante a Doctor en Fisiología y Biofísica. Centro de Biofísica y Bioquímica. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela. Correspondencia: jcalderonv00@yahoo.com

Hierro y embarazo

Las recomendaciones de administrar hierro a las mujeres embarazadas son claras y justificadas. Aunque hay gran variabilidad en los reportes, cerca de un 30% de las mujeres embarazadas en América Latina tiene o desarrollará anemia o algún grado de deficiencia de hierro asociada al embarazo.¹⁻⁶ En un estudio realizado en Venezuela, el 39,2% de las embarazadas tenía anemia por deficiencia de hierro y la suplementación con hierro se encontró como factor protector contra la anemia.³ Valores similares se reportaron en Argentina⁴ y México.^{5,6} En los países del sureste de Asia la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro puede ser del doble.¹ La mayoría de los estudios mencionados utilizaron como criterio de anemia la hemoglobina menor de 11 g/dl (hematocrito menor de 33%), según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (también conocido por su acrónimo en inglés como CDC) sugiere puntos de corte diferentes que tienen en cuenta la variabilidad de la hemoglobina según cada trimestre del embarazo.^{7,8} Debe aclararse que puede haber algún grado de deficiencia de hierro sin que esto implique siempre la presencia de anemia. Dicha deficiencia se presenta generalmente por no llenar los requerimientos diarios de hierro (durante el embarazo se deben absorber entre 4 y 7 mg/día de hierro, para lo cual la ingesta debe ser de al menos 20 mg/día, asumiendo una biodisponibilidad del 20%, valor que depende de las reservas corporales de hierro, del tipo de alimentos ingeridos e incluso de variaciones entre individuos), situación que se empeora cuando en la dieta hay inhibidores de la absorción de este, como carbonatos, fosfatos, grandes dosis de calcio o cuando hay comorbilidad, por ejemplo por sangrado o infestación parasitaria.^{6,8-10}

La deficiencia de hierro, sobre todo si se acompaña de anemia, se asocia a alteraciones cognitivas, de la fisiología tiroidea, del sistema inmune y a aumento de la morbilidad materno-fetal por menor ganancia de peso durante el embarazo, parto prematuro, bajo

peso al nacer y muerte perinatal.^{8,11-15} De manera interesante, las pacientes con niveles de hemoglobina mayores de 13,2 g/dl también tendrían elevados riesgos materno-fetales.¹¹

La suplementación con hierro es una medida efectiva para evitar las complicaciones derivadas de su deficiencia en las mujeres embarazadas y es recomendada por la OMS.^{8,16}

Embarazo y estrés oxidativo

Es conocido que en un embarazo normal los niveles séricos de los productos de la peroxidación lipídica se encuentran elevados, en comparación con los valores de las mujeres no embarazadas, fundamentalmente como consecuencia de la actividad mitocondrial y de la síntesis de hormonas que se da en la placenta, la cual tiene como fundamento la oxidación del ácido araquidónico.^{10,17-20} Los niveles de hidroperóxidos lipídicos en la sangre dan una idea de los fenómenos de oxidación y daño de lípidos producidos por especies químicas, como las especies reactivas de oxígeno (ROS, del acrónimo en inglés *reactive oxygen species*, término que agrupa a los radicales libres y otros compuestos no radicales libres, derivados de oxígeno, pero que se comportan como tales), a su vez producidas por la radiación, por reacciones químicas o incluso en forma espontánea y como producto normal del metabolismo celular.

También es conocido que en ciertas patologías del embarazo, como la diabetes gestacional y la preeclampsia, se encuentran aumentados los productos de la peroxidación lipídica, por encima de lo que normalmente se encuentran en las gestantes sanas.^{18,21,22} Niveles altos de ROS y de peroxidación lipídica, esta última medida como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), parecen asociarse también a otras enfermedades como aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer y procesos no necesariamente patológicos como el envejecimiento y la fatiga muscular.²³⁻²⁶ Los aumentos de ROS y de la peroxidación lipídica se han relacionado por años con los procesos fisiopatológicos de la preeclampsia y la diabetes gestacional.^{18,22,27,28} En la última

década en estudios realizados en el Laboratorio de Bioenergética Celular del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas,^{27,28} se ha encontrado una disminución de la actividad de la ATPasa de Ca^{2+} de la membrana plasmática de eritrocitos en gestantes preeclámplicas, alteración que se demostró está mediada por ROS, particularmente por la peroxidación de los lípidos de la membrana. Estos hallazgos relacionan el estrés oxidativo directamente con la fisiopatología de esta enfermedad y ofrecen el sustento teórico para realizar estudios que permitan relacionar el desarrollo y evolución de la preeclampsia y la alteración de la actividad de la ATPasa de Ca^{2+} (como posible marcador fisiopatológico de la enfermedad) con el estrés oxidativo y la fisiología del hierro en estas pacientes. La interpretación de varios estudios arriba mencionados en estos términos se complica, puesto que no aclaran cuál era el nivel de hierro circulante o en reserva que poseían las mujeres estudiadas y algunos incluyen muestras muy pequeñas.^{18,20-22}

La paradoja

Una de las principales especies químicas involucradas en las reacciones de iniciación y propagación de los fenómenos de generación de ROS, y en los de peroxidación lipídica es el hierro en su forma ferrosa,²³ justo la que se suministra a las embarazadas.

El cuerpo se defiende de la posible amenaza del exceso de hierro quelándolo por medio de proteínas;¹⁸ del mismo modo se defiende del estrés oxidativo aumentando su actividad antioxidante.^{18,21} No obstante, cualquier falla en los mecanismos de defensa antioxidantes del organismo durante el embarazo, puede traducirse en una elevación significativa del estrés oxidativo con las posibles consecuencias tanto para la madre como para el nuevo ser en formación.

De lo anterior se pueden plantear varias preguntas: ¿está justificado siempre dar hierro y hacerlo en la forma ferrosa?, ¿estaremos contribuyendo a acelerar en algunas mujeres los fenómenos patológi-

cos asociados a la preeclampsia con el suministro de hierro?, ¿podría estar asociada la cantidad de hierro suministrado con la posterior predisposición a enfermedades cardiovasculares asociadas con ROS?

Dentro de los exámenes de laboratorio solicitados a las mujeres en embarazo, durante su control prenatal, se encuentra el de hemoglobina, sin embargo, no se evalúan valores de ferritina (y en ciertas zonas del país no se realiza un hemograma completo), y a pesar de cualquier valor de hemoglobina, en muchos casos se suministran cantidades relativamente grandes de hierro durante el embarazo. En las pacientes con preeclampsia se han reportado valores significativamente elevados de ferritina sérica, aun con valores de hemoglobina similares a los controles.^{3,11} En ocasiones el hierro se suministra con ácido ascórbico (vitamina C), debido a que esta aumenta la absorción del primero,⁹ sin embargo, esta combinación también puede tener efectos prooxidantes, sobre todo si la forma de suministro de hierro es la ferrosa.²⁹

La OMS recomienda la suplementación universal a las gestantes con 60 mg/día de hierro, cantidad que es sobrepasada en varias de las preparaciones comerciales que se encuentran disponibles en el mercado. Si una gestante ingiere 10 mg/día en su dieta y además se suplementa con 60 mg/día por 20 semanas (140 días), podría recibir casi 10 g de hierro durante todo el embarazo, pero como la biodisponibilidad es limitada, solo absorbería entre 1 y 2 g, con lo cual llenaría los requerimientos del embarazo, llenaría sus depósitos y se expondría a una gran cantidad de hierro en su sistema gastrointestinal, situación que podría favorecer el estrés oxidativo en este sistema y en el cuerpo en general.^{8-10,16}

¿Cuál es la mejor forma de asegurar una adecuada ingesta de hierro que evite la anemia del embarazo y sus consecuencias sin aumentar la carga de este a niveles “prooxidantes”? es una pregunta que queda por resolver. Se debe establecer la posibilidad de hacer evaluaciones del nivel de hierro de una mujer embarazada (lo cual implica más que una determinación de los niveles de hemoglobina), así como su nivel de peroxidación lipídica, desde el primer tri-

mestre de embarazo (en pacientes seleccionadas), y evaluar su posible papel predictivo para el desarrollo de preeclampsia u otras enfermedades. Se justifican estudios que ayuden a responder las siguientes preguntas: ¿cuál era el estatus de hierro previo al embarazo en las mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia u otras complicaciones?, ¿recibieron suplementación temprana?, ¿a qué dosis?, ¿cómo es la evolución clínica de la preeclampsia y la diabetes gestacional en mujeres con y sin algún grado de deficiencia de hierro?, ¿hay modificación de la severidad según la cantidad total de hierro recibida?, ¿la evolución clínica se correlaciona con algún hallazgo en los estudios experimentales, como puede ser la medición de estrés oxidativo en términos de malondialdehído, la espiración de pentano o la alteración de la actividad de la ATPasa de Ca^{2+} de la membrana plasmática de eritrocitos?

Finalmente, los médicos debemos evaluar mediante estudios básico-clínicos la posibilidad de reducir la suplementación de hierro y aumentar la de los antioxidantes (otro punto que también merece discusión, sin embargo, una buena opción podría ser vitamina E más selenio) en las mujeres con preeclampsia y sin anemia. Estos trabajos deberían llevar al desarrollo de guías que incluyan diferentes esquemas de suplementación y manejo para disminuir las complicaciones por deficiencia de hierro y evitar al mismo tiempo las complicaciones inducidas por estrés oxidativo en mujeres gestantes.

Se debe considerar el uso de esquemas de suplementación intermitente, los cuales han mostrado eficacia a largo plazo para aumentar las reservas de hierro y evitar la anemia en gestantes, con una menor inducción de estrés oxidativo en comparación con las mujeres que reciben altas dosis diarias de hierro. Sin embargo, esta última conclusión proviene de estudios en mujeres no embarazadas.¹⁶

CONCLUSIÓN

La suplementación con hierro contribuye a disminuir el riesgo de anemia y otras complicaciones en el embarazo, pero puede aumentar el estrés oxidativo

y, a su vez, puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de otras complicaciones. Dicha suplementación con hierro constituye una interesante paradoja que merece más estudio y discusión en el medio académico. Se deben responder algunas preguntas clave para generar guías de manejo de las pacientes con situaciones particulares como preeclampsia o diabetes gestacional y grados leves o severos de deficiencia de hierro mediante las cuales se obtenga la mejor relación costo/beneficio para la unidad materno-fetal.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Reinaldo Marín, del Centro de Biofísica y Bioquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, por su asesoría y por la revisión crítica del texto.

REFERENCIAS

1. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Control of iron deficiency anaemia in South-East Asia: report of an intercountry workshop Institute of Nutrition, Mahidol University, Salaya, Thailand, 11-14 December 1995. New Delhi WHO Regional Office for South-East Asia; 1996.
2. Rivas-Perdomo E, Álvarez R, Mejía G. Evaluación nutricional en un grupo de adolescentes embarazadas en Cartagena, Colombia. Estudio de corte transversal. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2005;56:281-7.
3. Martí-Carvajal A, Peña-Martí G, Comunian G, Muñoz S. Prevalence of anemia during pregnancy: results of Valencia (Venezuela) anemia during pregnancy study. *Arch Latinoam Nutr* 2002;52:5-11.
4. Morasso M, Molero J, Vinocur P, et al. Deficiencia de hierro y anemia en mujeres embarazadas en Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr* 2002;52:336-43.
5. Monárrez-Espino J, Martínez H, Greiner T. Iron deficiency anemia in Tarahumara women of reproductive-age in Northern Mexico. *Salud Pública Mex* 2001;43:392-401.
6. Casanueva E, Jiménez J, Meza-Camacho C, Mares M, Simón L. Prevalence of nutritional deficiencies in Mexican adolescent women with early and late prenatal care. *Arch Latinoam Nutr* 2003;53:35-8.
7. Centers for Disease Control (CDC). CDC Criteria

- for anemia in children and childbearing-aged women. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:400-4.
8. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers; 2001.
 9. Layrisse M, Martínez C. Absorción del hierro a partir de los alimentos. Caracas: Ed. Arte; 1983.
 10. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003;133:1700S-1708S.
 11. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986;1:992-5.
 12. Beard JL, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1990;52:813-9.
 13. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr* 1998;128:1401-8.
 14. Scholl T, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:985-8.
 15. Stanco G. Funcionamiento intelectual y rendimiento escolar en niños con anemia y deficiencia de hierro. *Colomb Med* 2007;38(Supl 1):24-33.
 16. Viteri F. Iron supplementation as a strategy for the control of iron deficiency and ferropenic anemia. *Arch Latinoam Nutr* 1999;49:15S-22S.
 17. Pregnancy and the Arachidonic-acid cascade. *Lancet* 1982;1:997-8.
 18. Hubel C, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK, et al. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-34.
 19. Yamamoto S. "Enzymatic" lipid peroxidation: reactions of mammalian lipoxygenases. *Free Radic Biol Med* 1991;10:149-59.
 20. Cargnoni A, Gregorini G, Ceconi C, Maiorca R, Ferrari R. Lipid peroxidation in normal pregnancy and preeclampsia. *Adv Exp Med Biol* 1994;366:420-1.
 21. Orhan H, Onderoglu L, Yücel A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:189-95.
 22. Chaudhari L, Tandon OP, Vaney N, Agarwal N. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in gestational diabetics. *Indian J Physiol Pharmacol* 2003;47:441-6.
 23. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Adv Exp Med Biol* 1994;366:1-15.
 24. de Grey A. A proposed refinement of the mitochondrial free radical theory of aging. *Bioessays* 1997;19:161-7.
 25. Finkel T. Oxygen radicals and signaling. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10:248-53.
 26. Sen C. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995;79:675-86.
 27. Matteo R, Proverbio T, Córdova K, Proverbio F, Marín R. Preeclampsia, lipid peroxidation, and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell ghosts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:402-8.
 28. Abad C, Teppa-Garrán A, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F, Marín R. Effect of magnesium sulfate on the calcium-stimulated adenosine triphosphatase activity and lipid peroxidation of red blood cell membranes from preeclamptic women. *Biochem Pharmacol* 2005;70:1634-41.
 29. Halliwell B, Gutteridge J (eds.). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd Ed. London: Clarendon Press; 1989.

Conflicto de intereses: el financiamiento proviene de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.