

La travesía del hierro en el embarazo: una vía para su deficiencia

The crossing of iron in pregnancy: a way to its deficiency.

Erika Areli Rosas-González,¹ Karolina Álvarez-Altamirano,² Mónica Patricia Bejarano-Rosales,² Vanessa Fuchs-Tarlovsky,² Adrián Santoyo-Sánchez,⁴ Christian Omar Ramos-Peñañiel³

Resumen

El hierro es uno de los elementos más abundantes en la tierra, en el ser humano participa en muchos procesos biológicos. En el embarazo el requerimiento de hierro aumenta y es por medio de la placenta que la madre abastece al feto. En todo el mundo 40% de las mujeres embarazadas padecen anemia, por lo que su metabolismo materno-fetal juega una parte importante en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y posible terapéutica. La baja ingesta, predisposición y la inadecuada administración complementaria son factores que intervienen en la alta prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en esta etapa de la vida. En este artículo de revisión se describe la epidemiología, metabolismo y principales mecanismos por los que se conduce a la deficiencia del metal más importante de los sistemas biológicos: el hierro.

PALABRAS CLAVE: Hierro; anemia; embarazo; hepcidina; nutrición; dieta.

Abstract

The iron is one of the most abundant elements on Earth, in humans it participates in many biological processes. During pregnancy the iron requirement is increased, and the mother's placenta is the way through to provide the supply to the fetus. Worldwide, 40% of pregnant women suffer anemia. Therefore, their maternal-fetal metabolism plays an important part in the understanding of the pathophysiology of the disease and possible therapy. The low intake, predisposition and inadequate supplementation are factors that intervene in the high prevalence of anemia and iron deficiency in this stage of life. In this review article, we will describe the epidemiology, metabolism and main mechanisms by which the deficiency of the most important metal of biological systems is led: iron.

KEYWORDS: Iron; Anemia; Pregnancy; Hpcidin; Nutrition; Diet.

¹ Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN, Ciudad de México.

² Servicio de Nutrición Clínica.

³ Servicio de Hematología, Hospital General de México

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Recibido: 24 de diciembre 2018

Aceptado: 1 de febrero 2019

Correspondencia

Christian Omar Ramos Peñañiel
leukemichop@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rosas-González EA, Álvarez-Altamirano K, Bejarano-Rosales MP, Fuchs-Tarlovsky V y col. La travesía del hierro en el embarazo: una vía para su deficiencia. Hematol Méx. 2019 julio-septiembre;20(3):224-230. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i3.3279>

ANTECEDENTES

El hierro (Fe) es el cuarto elemento con mayor abundancia en la corteza terrestre, se considera el metal más importante de los sistemas biológicos y es un elemento esencial para cubrir diversas funciones; en el humano, contribuye al transporte de oxígeno, liberación de señalizadores y es catalizador de transportadores de electrones y reacciones de radicales libres.^{1,2}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en todo el mundo 40% de las mujeres embarazadas tienen anemia y por lo menos la mitad es causada por deficiencia de hierro.³ Se sugiere que esta deficiencia es resultado de la disminución en la ingesta o de la absorción de hierro como la principal causa, lo que aunado al incremento en los requerimientos fisiológicos condiciona algún grado de deficiencia.⁴

En Norte y Centroamérica la prevalencia de anemia es de 38%,⁵ mientras que en México se estima que es de 26.8%.⁶ A pesar de ello, en la Encuesta Nacional de Salud 2012 se reportó prevalencia de 17% de anemia por deficiencia de hierro en las mujeres embarazadas,⁷ porcentaje que difiere del reportado en nuestra área geográfica en todo el mundo.

La concentración normal de hierro es de aproximadamente 4 g en hombres y 3.5 g en mujeres. En el adulto, su distribución se dirige principalmente a los siguientes compartimientos: 70% pertenece a la hemoglobina eritrocitaria, 10-15% a la mioglobina y la porción restante se encuentra almacenada en los macrófagos y el hígado en forma de hemosiderina y ferritina. Solamente entre 0.1 y 0.2% se localiza unido a transferrina.¹

Embarazo y requerimientos de hierro

Los requerimientos de hierro exceden a la ingesta dietética en dos momentos del ciclo de vida;

durante el primer año de vida y en las mujeres durante la adolescencia.^{8,9} Posteriormente en el embarazo aumentan tres veces más que durante la menstruación. Durante esta etapa los requerimientos de hierro materno ascienden a alrededor de 800 mg.¹⁰ El embarazo en adolescentes produce con más frecuencia depleción de las reservas de hierro y ferritina en comparación con mujeres embarazadas de otros grupos de edad.^{11,12}

Entre los cambios fisiológicos del embarazo, existe aumento de 48-51% del volumen sanguíneo en comparación con el de una mujer no embarazada, lo que se traduce en anemia fisiológica por dilución que aparece entre las semanas 30 y 34 de gestación, es decir, al final del segundo e inicio del tercer trimestre,^{13,14} además, el requerimiento fetal de hierro se incrementa hasta 80%, con un pico en el índice de transferencia estimado de 7 mg/día.^{15,16}

Los requerimientos totales de hierro durante la gestación son aproximadamente de 1200 mg, que se dirigen principalmente a los eritrocitos maternos (450 mg), el feto (250-300 mg), la placenta (90-100 mg), pérdidas generales (200-250 mg) y durante el parto (150 mg de hierro, 300-500 mL de sangre), sin contar pérdidas por cesáreas u otras complicaciones.^{10,17}

El Instituto de Medicina recomienda la ingesta diaria de 27 mg de hierro durante el embarazo en todos los grupos de edad, aunque los requerimientos pueden variar según el trimestre, algo semejante ocurre en la lactancia, en la que deben ajustarse según la edad y varía entre 7 y 10 mg/día,¹⁸ mientras que la OMS recomienda que sean entre 20 y 60 mg de hierro elemental al día.³

Transporte y absorción de hierro materno-fetal

Una vez absorbido por el intestino materno, el hierro es oxidado por la ceruloplasmina

formando Fe^{3+} , lo que permite su unión a transferrina (Tf). Posteriormente es transportado de la circulación materna a la fetal por medio de la placenta. El sincitiotrofoblasto participa en el intercambio de nutrientes y contiene receptores de transferrina (TfR), en la superficie de la cara materna placentaria. La unión sérica de la hierro-transferrina (Fe-Tf) a su receptor TfR1 depende del pH, cuya mayor afinidad se encuentra a 7.4.¹⁹ Estos receptores tienen dos sitios de unión con igual afinidad al hierro, que están glicosilados; se sabe que la transmisión de hierro es directamente proporcional al número y densidad de los receptores en el borde sincitial.^{20,21} El TfR1 es una proteína homodimérica transmembranal con afinidad por la transferrina dimérica. Después de la unión del complejo holo-TfR, es endocitado y dentro de la vesícula se acidifica por activación de las bombas de hidrógeno hasta llegar a un pH de 5.4-5.6.^{22,23} Esto permite la disociación del hierro (Fe^{2+}) de la transferrina (Tf) materna. Posteriormente se realiza el transporte de las vesículas al citosol donde se almacena en forma de ferritina o se dirige a la circulación fetal.²³ Por otro lado, el complejo se recicla y se libera la apo-transferrina a la superficie del sincitiotrofoblasto donde regresa a la circulación fetal y el proceso se repite. Ante la presencia de hierro, esa vía causa la degradación de TfR-ARNm y provoca la transducción de ferritin-ARNm en la proteína para guardar el exceso de hierro.²⁴

Dentro de las vesículas, el hierro en forma Fe^{2+} , por medio del transportador 1 de metales divalente (DMT1), entra al citoplasma donde se dirige a la circulación fetal sin reoxidarse manteniéndose en forma de Fe^{2+} .²¹ En la membrana basolateral del sincitiotrofoblasto colindante con la circulación fetal, se encuentra la ferroportina (FPN 1), por la que sale y pasa por una ferroxidasa llamada zyklopen (Zp) que cataliza la oxidación del hierro a Fe^{3+} para poder unirse a la transferrina fetal y así al TfR1.^{21,25}

Existen otros mecanismos potenciales de proteínas transportadoras de hierro en la región apical de sincitiotrofoblasto, éstas no tienen unión a la transferrina, como *Zrt e Irt-like protein 14 y 8* (ZIP 14, 8).²⁶

La placenta responde a las concentraciones de hierro maternas y se relaciona con la absorción de hierro no hem durante la gestación. Las concentraciones fetales de hierro se relacionan con la expresión de tres transportadores placentarios de hierro hem, el transportador de folato acoplado a fotones (PCFT), el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1) y tiene relación inversa con el receptor 1 del virus de leucemia felina subgrupo C (FLVCR1),^{27,28} que evidencian que las concentraciones fetales de hierro también condicionan la expresión de algunos transportadores placentarios, que, aunque pocos, intervienen en la absorción de hierro.

Hepcidina, la controvertida reguladora

Un importante regulador bilateral es la hepcidina, hormona producida en el hígado que controla las concentraciones plasmáticas y distribución del hierro.²⁹ Las concentraciones de esta hormona están disminuidas en las mujeres gestantes durante el segundo y tercer trimestres, aproximadamente a partir de la semana 20.³⁰ Tiende a haber aumento de su expresión durante la primera mitad del embarazo, en las gestantes normalmente cae a medida que progresa el embarazo por el aumento de las demandas. En pacientes con preeclampsia se observa relación entre las concentraciones séricas de hierro y la disminución de hepcidina.³¹ Existe información de que los mecanismos extrahepáticos de regulación de esta hormona pueden seguir un patrón distinto al esperado debido a la respuesta inflamatoria ocurrida en el síndrome preecláptico, incluso antes de padecerlo, en las primeras semanas del embarazo y las concen-

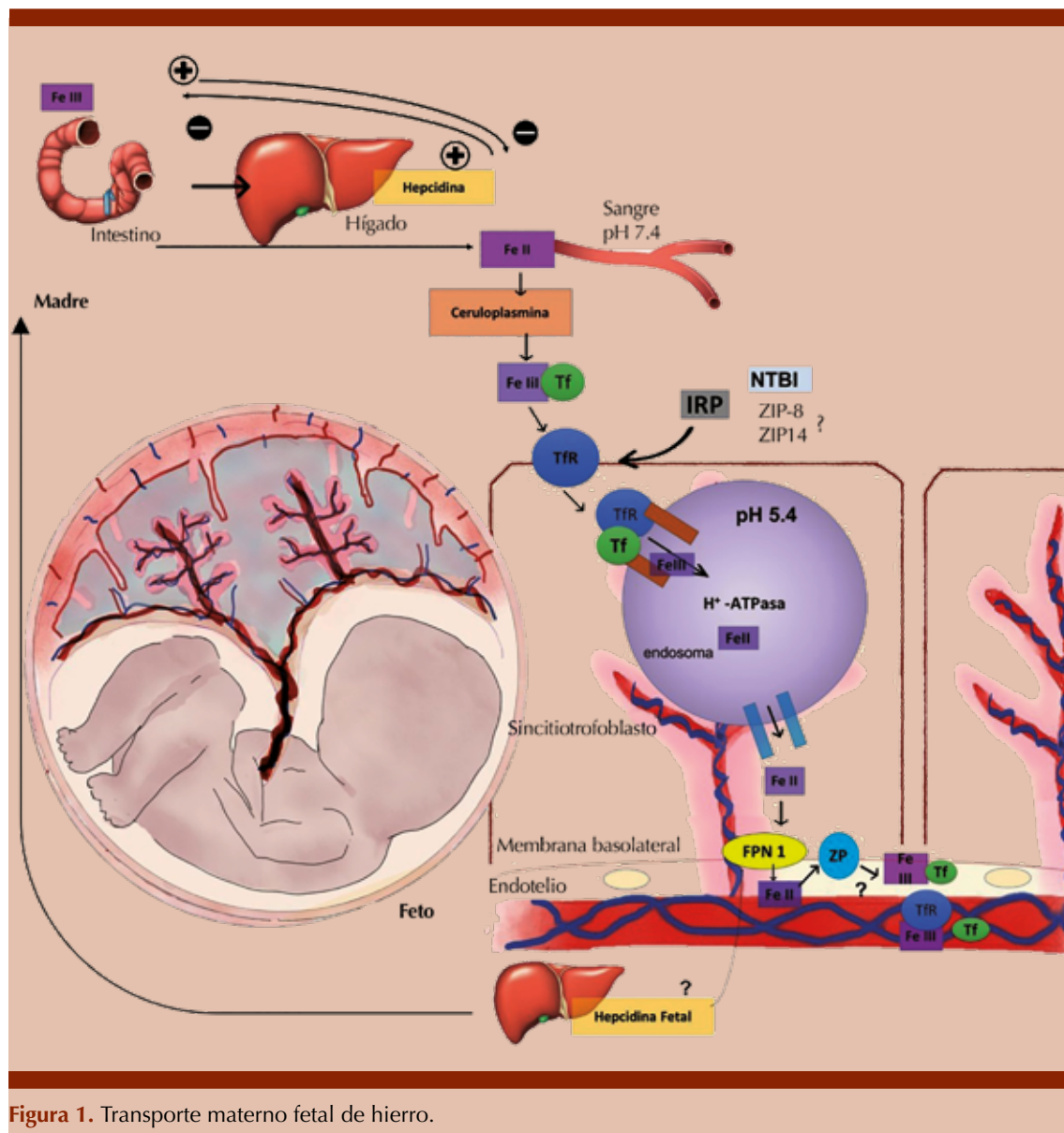


Figura 1. Transporte materno fetal de hierro.

traciones de hepcidina se mantienen elevadas hasta el final de la gestación, en comparación con embarazadas sanas.³² Hasta el momento, los mecanismos de regulación de la hepcidina fetal no están totalmente dilucidados, incluso, se han visto alterados en la diabetes gestacional con disminución de la expresión de hepcidina y aumento en la ferroportina.³³

En modelos animales se ha encontrado relación inversa entre las concentraciones fetales de hierro y la regulación hepática de ferroportina y hepcidina.³⁴

La suplementación exigua

La limitación de la ingesta en gran parte de las mujeres embarazadas se ha observado en

países en vías de desarrollo.⁵ Por ello, una recomendación frecuente suele ser la administración complementaria de hierro. Kocylowski y su grupo reportan que 53.7% de las mujeres embarazadas reciben algún tipo de administración complementaria. La cuantificación de la ingesta de hierro sin complementos tuvo media de 10.5 mg/día y con la administración de algún complemento fue de, incluso, 30.1 mg/día.³⁵ Liu y su grupo reportan también deficiencia significativa en la dieta de las mujeres durante el tercer trimestre del embarazo.³⁶

La OMS estableció como límite para el diagnóstico de anemia un valor de hemoglobina de 11 g/L.^{3,6}

A pesar de la administración complementaria, la absorción intestinal de hierro es reducida y está dada por medio de la vía hem, se absorbe 2.3-2.6% del hierro en complementos vía oral consumidos con alimentos y 9.8% cuando su

ingesta es exclusiva con agua en administración semanal, mientras que con la dosificación diaria se ha evidenciado absorción de 13% sin alimentos y de 8.5% con alimentos.³⁷

El embarazo requiere una alimentación adecuada capaz de cubrir la cantidad mínima de hierro o, en su defecto, la administración complementaria que proporcione los requerimientos necesarios. En el **Cuadro 1** se muestra una dieta con los alimentos que se requerirían para alcanzar los 27 mg de hierro necesarios en mujeres embarazadas, tomando en cuenta el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes.^{18,38} El metabolismo del hierro y algunas de las alteraciones genéticas encontradas en él favorecen las deficiencias. Existe evidencia de que la administración complementaria de hierro aumenta la producción de hepcidina, lo que reduce la absorción de hierro, por lo que se recomienda una ingesta intermitente y solamente una dosis al día para evitar este efecto, además de que

Cuadro 1. Ejemplo de un plan alimenticio de un día con 27 mg de hierro

	Alimento	Hierro no hem (mg)	Hierro hem (mg)
Desayuno	1 pieza chica de guanábana	5.5	-
	1 huevo revuelto	0.5	-
	½ taza de espinaca cocida	-	3.2
	2 rebanadas de pechuga de pavo	0.3	-
	2 cucharaditas de aceite	-	-
Colación	1 ½ vaso de agua de coco		4.3
Comida	½ taza de caldo de lentejas	-	2
	120 g de bistec de res asado	3.1	-
	2 cucharaditas de aceite	-	-
	1 pieza de nopal	-	0.4
	½ taza de arroz	1.4	-
	1 pieza de tortilla de maíz	0.8	-
	6 mitades de nuez	0.31	-
Cena	240 mL de leche	-	-
	¾ taza de hojuelas de maíz	5.4	-
	Total individual	17.31	9.9
Cantidad total de hierro		27.21	

ha mostrado reducción en los efectos adversos gastrointestinales.³⁹ Esto se ha visto en pacientes sanos o con deficiencia moderada de hierro sin anemia, asimismo, también se ha observado que la suplementación con carboximaltosa férrica proporciona en mujeres con intolerancia al hierro oral y anemia una opción viable para cubrir los requerimientos con aumento de las concentraciones de hemoglobina en las primeras tres semanas de tratamiento.⁴⁰

CONCLUSIONES

La deficiencia de hierro y anemia secundaria son muy comunes en madres e hijos. La madre es la encargada de proveer el hierro al feto y abastecer sus reservas durante los primeros meses de vida, aunque se ha observado que las concentraciones fetales de hierro pueden tener influencia en la expresión de transportadores de hierro en la placenta, lo que deja al feto como un participante activo durante la gestación.

Las vías de transporte del hierro juegan un papel importante en el entendimiento de la aparición de la enfermedad, pues el aumento de las demandas séricas de la madre, edades maternas que rondan la adolescencia, la baja ingesta, la mala o nula administración complementaria y comorbilidades, como diabetes gestacional o preeclampsia, aumentarán la incidencia de deficiencia de hierro y anemia en madres e hijos.

REFERENCIAS

1. Geissler C, Singh M. Iron, meat and health. *Nutrients* 2011;3(3):283-316.
2. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013;93(4):1721-41.
3. OMS. Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo. Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA).
4. Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Hurst R, Brown TJ, Ansett J, et al. The absorption of iron from whole diets: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2013;98(1):65-81.
5. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Heal* 2013;1(1):e16-25.
6. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Vol. 12, *Public Health Nutr* 2009.
7. Levy T, Hernández S, De la Cruz V. Anemia en mujeres en edad reproductiva. México; 2012.
8. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr* 2008;138(12):2534-6.
9. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)* 27 de febrero de 2016;387(10021):907-16.
10. Tapiero H, Gaté L, Tew KD. Iron: Deficiencies and requirements. *Biomed Pharmacother* 2001;55(6):324-32.
11. Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns. *Am J Clin Nutr* 1997;66(5):1178-82.
12. Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(3):343-9.
13. Akinlaja O. Hematological changes in pregnancy. The preparation for intrapartum blood loss. *Obstet Gynecol Int J* 2016;Volume 4(Issue 3):5.
14. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393-9.
15. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development *in utero*. *Arch Dis Child* 1951;26(127):205-14.
16. Finch CA, Huebers HA, Miller LR, Josephson BM, Shepard TH, Mackler B. Fetal iron balance in the rat. *Am J Clin Nutr* 1983;37(6):910-7.
17. Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol* 2015;52(4):339-47.
18. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. En: Arsenic, Boron, Nickel, Silicon, and Vanadium. Washington, D.C.: Institute of Medicine; 2001;290-393.
19. Abdizadeh H, Atilgan AR, Atilgan C. Detailed molecular dynamics simulations of human transferrin provide insights into iron release dynamics at serum and endosomal pH. *J Biol Inorg Chem* 2015;20(4):705-18.
20. van Dijk JP, van der Zande FG, Kroos MJ, Starreveld JS, van Eijk HG. Number and affinity of transferrin-receptors at the placental microvillous plasma membrane of the guinea pig: influence of gestational age and degree of transferrin glycan chain complexity. *J Dev Physiol* 1993;19(5):221-6.
21. Gambling L, Lang C, McArdle HJ. Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6).

22. Paterson S, Armstrong NJ, Iacopetta BJ, McArdle HJ, Morgan EH. Intravesicular pH and iron uptake by immature erythroid cells. *J Cell Physiol* 1984;120(2):225-32.
23. Harris ED. New insights into placental iron transport. *Nutr Rev* 1992;50(11):329-31.
24. Cetin I, Berti C, Mandò C, Parisi F. Placental iron transport and maternal absorption. *Ann Nutr Metab* 2011;59(1):55-8.
25. Corrales-Agudelo V, Parra-Sosa BE, Burgos-Herrera LC. Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro corporal. *Perspect Nutr Humana* 2016;18(1):95-116.
26. Cao C, Fleming MD. The placenta: the forgotten essential organ of iron transport. *Nutr Rev* 2016;74(7):421-31.
27. Best CM, Pressman EK, Cao C, Cooper E, Guillet R, Yost OL, et al. Maternal iron status during pregnancy compared with neonatal iron status better predicts placental iron transporter expression in humans. *FASEB J* 2016;30(10):3541-50.
28. Cao C, Pressman EK, Cooper EM, Guillet R, Westerman M, O'Brien KO. Placental heme receptor LRP1 correlates with the heme exporter FLVCR1 and neonatal iron status. *Reproduction* 2014;148(3):295-302.
29. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2017;106(C):1567S-1574S.
30. Bah A, Pasricha S, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, et al. Serum hepcidin concentrations decline during pregnancy and may identify iron deficiency: analysis of a longitudinal pregnancy cohort in the Gambia. *J Nutr* 2017;1131-7.
31. Brunacci F, Rocha VS, De Carli E, Espósito BP, Ruano R, Colli C. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels. *Nutr Res* 2018;53:32-9.
32. Cardaropoli S, Todros T, Nuzzo AM, Rolfo A. Maternal serum levels and placental expression of hepcidin in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2018;11(December 2017):47-53.
33. Wang Z, Fan HB, Yang WW, Mao XD, Xu SH, Ma XP, et al. Correlation between plasma ferritin level and gestational diabetes mellitus and its impact on fetal macrosomia. *J Diabetes Investig* 2018;1-6.
34. Balesaria S, Hanif R, Salama MF, Raja K, Bayele HK, McArdle H, et al. Fetal iron levels are regulated by maternal and fetal Hfe genotype and dietary iron. *Haematologica* 2012;97(5):661-9.
35. Kocylowski R, Lewicka I, Grzesiak M, Gaj Z, Sobańska A, Poznaniak J, et al. Assessment of dietary intake and mineral status in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2018;1433-40.
36. Liu J, Chen D, Li M, Hua Y. Increased serum iron levels in pregnant women with preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2018;0(0):1-6.
37. Cook JD, Reddy MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995;62(1):117-20.
38. Pérez Lizaur A, Palacios González B, Castro Becerra A FGI. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 4ª ed. México: Fomento de Nutrición y Salud; 2014. 4ª ed. Fomento de Nutrición y Salud, editor. México; 2014. 160 p.
39. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e524-33.
40. Mishra V, Gandhi K, Roy P, Hokabaj S, Shah KN. Role of intravenous ferric carboxy-maltose in pregnant women with iron deficiency anaemia. *J Nepal Health Res Counc* 2017;15(2):96-9.