
Papel de los minerales en anemias de distintos orígenes

Código de proyecto N° E10012003017

ROLE OF MINERALS IN ANEMIAS OF DIFFERENT ORIGINS

Edwin Zarzosa N.¹, Carlos Alvarado-Ortiz U.², Óscar Ruíz F.³

RESUMEN

Determinamos pacientes con anemia de diversos orígenes, presentando alteraciones en las concentraciones séricas de cobre, zinc y magnesio. Se estudiaron 140 pacientes, entre 18 y 60 años, en el consultorio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo y un grupo control de 60 donadores del Banco de Sangre. Se realizó hemograma completo, concentración de hierro, cobre, zinc y magnesio sérico. Las muestras fueron procesadas en el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Del grupo con anemia predominó el sexo femenino sobre el masculino (103 y 37 respectivamente), 60 pacientes tuvieron anemia ferropénica (60,7%); 20 anemia carencial mixta (14,3%), 15 anemia por enfermedad crónica (10,7%), 10 anemia megaloblástica (7,1%) y otros 10 anemia por otras causas (7,1%). De todos los pacientes diagnosticados con anemia, hubieron quienes presentaron en forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) menores concentraciones de hierro sérico ($64,64 \pm 41,64$ versus $92,88 \pm 29,92$ $\mu\text{g}/\text{dl}$); menores concentraciones de magnesio sérico ($2,16 \pm 0,23$ versus $2,31 \pm 0,40$ mg/dl) y mayores concentraciones de cobre sérico ($169,62 \pm 44,69$ versus $135,16 \pm 27,10$ $\mu\text{g}/\text{L}$) y también hubieron quienes presentaron sin significancia estadística ($p > 0,05$) menores de zinc sérico ($110,43 \pm 45,40$ versus $115,46 \pm 12,61$ $\mu\text{g}/\text{dl}$). Los pacientes con anemia megaloblástica tuvieron las mayores concentraciones de cobre sérico ($178,27 \pm 22,67$ $\mu\text{g}/\text{L}$). Los pacientes con anemia por enfermedad crónica tuvieron las menores concentraciones de zinc sérico ($98,70 \pm 37,80$ $\mu\text{g}/\text{dl}$). Los pacientes con anemia por otras causas tuvieron las menores concentraciones de magnesio sérico ($2,08 \pm 0,19$ mg/dl). Los pacientes con anemia presentaron las menores concentraciones de hierro, magnesio y mayores de cobre sérico estadísticamente significativas. Los pacientes con anemia megaloblástica tuvieron las mayores concentraciones de cobre sérico y con anemia por otras causas las menores concentraciones de magnesio sérico.

PALABRAS CLAVE

Anemia, hierro, zinc, cobre y magnesio.

ABSTRACT

We determined patients with anemia of different origins presenting alterations in copper, zinc and magnesium concentrations. A group of 140 patients between 18-60 years old, diagnosed with anemia of variable origin from the Hematology Department of Hospital Nacional Dos de Mayo was studied and 60 blood donors from the Blood Donation Unit were used as controls. Complete hemograms and iron, zinc and magnesium serum concentrations were determined. Samples were processed at the Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana of Universidad de San Martín de Porres. In the group affected with anemia, there was an increased number of cases of women compared to men (103 and 37 respectively), 60 patients had iron deficiency anemia (60,7%); 20 mixed nutritional anemia (14,3%), 15 anemia due to chronic disease (10,7%), 10 megaloblastic anemia (7,1%) and other 10 anemia due to other causes (7,1%). In the group of anemia patients, lower statistically significant differences of iron ($64,64 \pm 41,64$ versus $92,88 \pm 29,92$ $\mu\text{g}/\text{dl}$), and magnesium ($2,16 \pm 0,23$ versus $2,31 \pm 0,40$ mg/dl) serum levels and higher serum copper concentrations ($169,62 \pm 44,69$ versus $135,16 \pm 27,10$ $\mu\text{g}/\text{L}$) were present. Also, lower statistically non-significant ($p < 0,001$) zinc concentrations ($110,43 \pm 45,40$ versus $115,46 \pm 12,61$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) were found. Patients with megaloblastic anemia had higher serum copper concentrations ($178,27 \pm 22,67$ $\mu\text{g}/\text{L}$). The sub-group with anemia due to chronic disease had lower serum zinc concentrations ($98,70 \pm 37,80$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) and the one of anemia due to other causes, lower serum magnesium concentrations ($2,08 \pm 0,19$ mg/dl). Patients with anemia presented lower statistically significant concentrations of iron, magnesium and higher concentrations of copper serum

1 M.Sc., Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

2 Ph.D., M.D., Sección de Post Grado, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

3 M.D., Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima – Perú.

levels. Patients with megaloblastic anemia had higher concentrations of copper serum levels and the group of anemia due to other causes, the smallest concentrations of magnesium serum levels.

KEY WORDS

Anemia, iron, zinc, copper and magnesium.

INTRODUCCIÓN

En el Perú de acuerdo al reporte del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición en el 2003 se estima que la anemia afecta al 49,6% de niños menores de cinco años de edad, al 32% de mujeres en edad fértil y al 50% de mujeres gestantes¹.

Los mecanismos fundamentales de la anemia son tres: déficit en la producción de eritrocitos circulantes; destrucción acelerada de los mismos o hemólisis y por pérdida sanguínea².

Las anemias por disminución de eritropoyesis pueden deberse a varias causas siendo la más común el déficit de elementos esenciales para la producción de hemoglobina o la proliferación de tejido eritroide como la deficiencia de proteínas, vitaminas (B12, ácido fólico, B6, riboflavina, niacina, ácido ascórbico, A, E) y los minerales (hierro, cobre, cobalto)^{2,3}.

La anemia por carencia de hierro, es uno de los trastornos de la nutrición más comunes en el mundo, afectando a cerca de 600 a 700 millones de personas. La mayoría son mujeres. Entre el 40% y el 50% de los niños menores de 5 años y las mujeres del mundo en desarrollo, padecen de carencia de hierro, así como más del 50% de las mujeres embarazadas¹.

La instauración de la anemia ferropénica es un proceso dinámico que se inicia con la depleción de los depósitos de hierro (ferropenia latente), pasa por una eritropoyesis ferropénica (ferropenia manifiesta) y termina con una anemia ferropénica⁴.

La anemia asociada al déficit de cobre es hipocrómica y microcítica, signos que implican biosíntesis defectuosa de la hemoglobina⁵.

Las alteraciones que provocan anemia por carencia de cobre, son la disminución de las enzimas dependientes de cobre, unas implicadas en el metabolismo del hierro como la ceruloplasmina sérica, la hefastina y la citocromo reductasa mitocondrial y otras como la superóxido dismutasa a nivel de la membrana eritrocitaria^{6,7}.

Los signos clínicos de deficiencia de zinc en el ser humano fueron descritos inicialmente en 1960 en jóvenes iraníes y egipcios e incluyeron estatura corta, hipogonadismo, anemia leve y bajas concentraciones séricas de zinc⁵.

Estudios de la relación entre la hematopoyesis y el zinc mediante citometría de flujo han demostrado que en células sanguíneas progenitoras en médula ósea de ratas deficientes en zinc por 34 días presentaban alteraciones tanto en la hematopoyesis como en la mielopoyesis disminuyendo la línea eritroide hasta un 60%⁶.

Se ha reportado en pacientes con anemia falciforme valores disminuidos de zinc sérico, la administración de este mineral como tratamiento podría ser útil aunque se desconocen sus efectos a largo plazo. El zinc puede aumentar la afinidad por el oxígeno de eritrocitos normales y falciformes⁷.

Estudios en pacientes adultos con deficiencia de G-6PD han demostrado que presentan concentraciones séricas aumentadas de cobre y magnesio, lo cual desempeñaría cierto papel en la resistencia de los hematíes al *Plasmodium falciparum*⁸.

La administración de magnesio aminora la anemia en pacientes con beta talasemia y anemia falciforme, el aumento de magnesio intracelular bloquea el cotransportador K⁺-Cl⁻ y disminuye la deshidratación de los hematíes^{9,10}.

Chirulescu y colaboradores¹¹ estudiaron la posible relación de los minerales zinc y cobre en la patogénesis de varios tipos de anemia, encontrando valores disminuidos de cobre y ceruloplasmina en la anemia ferropénica que no respondía a la ferroterapia y de zinc en las que sí respondían al tratamiento. El zinc estuvo aumentado en los pacientes con anemia perniciosa y hemolítica.

El objetivo de este estudio fue determinar si estos pacientes con anemia de diversos orígenes presentan alteraciones en la concentración de cobre, zinc y magnesio sérico.

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestra población de estudio fueron pacientes que acudieron al Consultorio Externo de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, y presentaron anemia de diversos orígenes, en el período comprendido del 01 de marzo al 31 de octubre del 2005.

El grupo control estuvo representado por donantes del Banco de Sangre del mismo Hospital aparentemente

sanas. El presente estudio es prospectivo de corte transversal.

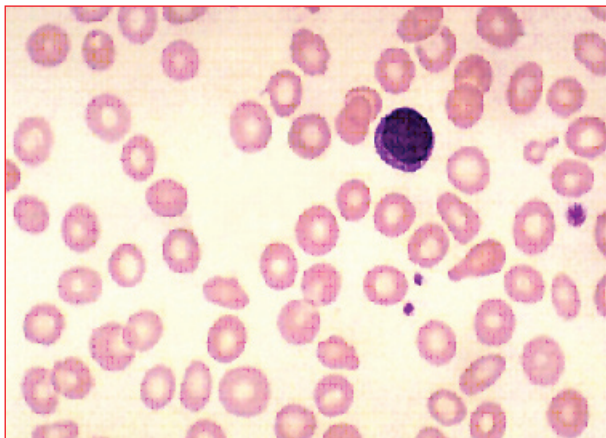
Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con edades entre 18 a 60 años.
- Pacientes que presenten anemia de acuerdo al criterio de la OMS, es decir, hemoglobina menor de 13 g/dl en varones adultos, menor a 12 g/dl en adultos mujeres y menor a 11 g/dl en gestantes.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes que habían recibido tratamiento con suplementos de hierro, ácido fólico, vitamina B12 o minerales seis meses previos al estudio.
- Pacientes que presentaban un examen reactivo para VIH.

Figura N° 1
Frotis periférico: microcitosis e hipocromía en anemia ferropénica.



Las anemias de diferentes orígenes fueron clasificadas de acuerdo a los siguientes criterios:

a. Anemia ferropénica. (Ver Figura N° 1)

- Ferritina sérica menor a 17 ng/ml en el sexo femenino y menor a 20 ng/ml en varones.
- Ausencia de hemosiderina en el aspirado de médula ósea.

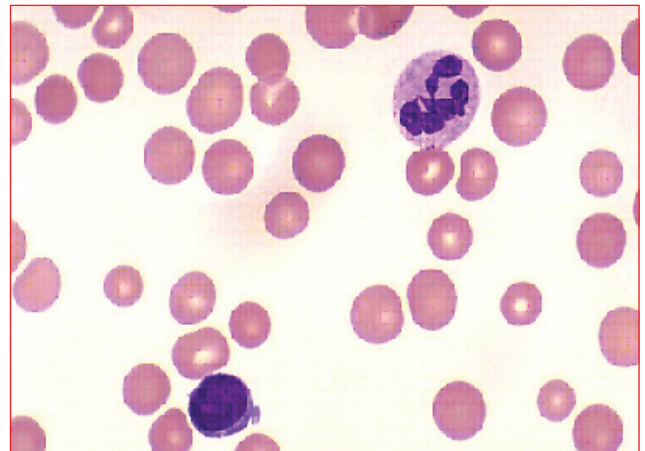
b. Anemia megaloblástica. (Ver Figura N° 2)

- Valores de ácido fólico sérico menores a 4,2 ng/ml y/o vitamina B12 sérico menor a 243 pg/ml.
- Cambios megaloblásticos en el aspirado de médula ósea.

c. Anemia carencial mixta.

- Cuando se encontró anemia ferropénica más 01 ó 02 criterios de anemia megaloblástica.

Figura N° 2
Frotis periférico: macrocitosis y polisegmentación de los leucocitos polimorfonucleares en anemia megaloblástica.



d. Anemia por enfermedad crónica.

- Ferritina sérica mayor a 17 ng/ml en el sexo femenino y mayor a 20 ng/ml en varones.
- Cambios reactivos en el aspirado de médula ósea y hemosiderina aumentada.

Previo consentimiento informado del paciente o del familiar, se obtuvo una muestra sanguínea del paciente en un tubo con EDTA y otro sin aditivos por el método convencional por venopunción de la zona anterior del antebrazo.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio del Centro de Bioquímica y Nutrición del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Se centrifugó el tubo sin aditivos a 3000 r.p.m. por 10 minutos y se separó el suero. Se determinó en el Espectrofotómetro Absorción Atómica (AAS) Carl Zeiss 5FL los minerales hierro, cobre y magnesio sérico¹².

El zinc sérico se determinó mediante un método colorimétrico con el reactivo 5-Br-PAPS de RANDOX y las absorbancias leídas a 560 nm.

El tubo con EDTA se utilizó en el Analizador hematológico Celdyn 1700 para determinar la concentración de hemoglobina (en mg/dl) por el método de cianometahemoglobina modificada y el recuento de leucocitos por impedancia eléctrica.

Luego de un mes de realizada la toma de muestra, se revisó la historia clínica, para determinar la causa de la anemia,

tomando en cuenta otros exámenes auxiliares realizados al paciente.

Se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de los minerales de estas dos poblaciones, utilizando para ello la prueba "t" de student de grupos independientes mediante el uso del programa estadístico STATA. Las figuras y tablas se realizaron con el programa EXCEL 2000.

RESULTADOS

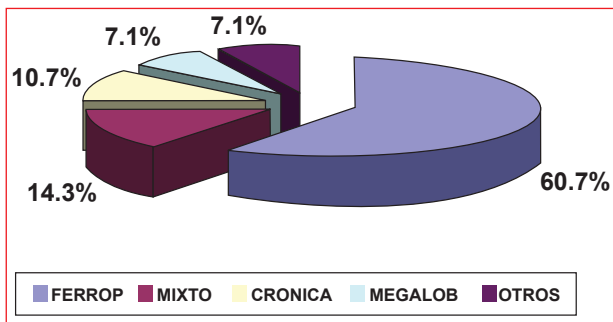
Se evaluaron en total 200 pacientes, 60 de ellos pertenecieron al grupo control y 140 al grupo con anemia de distintos orígenes.

Del grupo con anemia predominó el sexo femenino (103) al masculino (37). Del grupo control 37 (62%) fueron del sexo femenino y 23 (38%) al masculino.

Del grupo con anemia (ver Figura N° 3): 60 pacientes tuvieron anemia ferropénica (60,7%), 20 anemia carencial mixta (14,3%), 15 anemia por enfermedad crónica (10,7%), 10 anemia megaloblástica (7,1%) y otros 10 anemias por otras causas (7,1%).

Figura N° 3

Tipo de anemia de acuerdo a los distintos orígenes.



Del grupo con anemia por enfermedad crónica: 06 casos estuvieron asociados con artritis reumatoidea, 04 a tuberculosis pulmonar, 04 a insuficiencia renal crónica y 01 a prostatitis.

Del grupo con anemia de otras causas: 03 casos presentaban anemia aplásica, 02 anemia hemolítica, 02 beta-talasemia, 01 anemia por déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, 01 leucemia y 01 síndrome mielodisplásico.

De la Tabla N° 1, al comparar las concentraciones de minerales de ambos grupos, se aprecia que los pacientes con anemia presentaron menores concentraciones de hierro (64,64 ± 41,64 versus 92,88 ± 29,92 µg/dl), magnesio (2,16 ± 0,23 versus 2,31 ± 0,40 mg/dl) y mayores concentraciones de co-

bre sérico (169,62 ± 44,69 versus 135,16 ± 27,10 µg/L), en todos los grupos estadísticamente significativas (p<0,001) y menores concentraciones de zinc sérico (110,43 ± 45,40 versus 115,46 ± 12,61 µg/dl) pero sin significancia estadística.

Tabla N° 1

Comparación de los parámetros de los grupos control y con anemia.

PARÁMETROS	CONTROL (n = 60)	ANÉMICOS (n = 140)	P
I.M.C. (Kg/m ²)	24,98 ± 3,76	23,00 ± 3,68	< 0,001
HEMOGLOBINA (g/dl)	13,65 ± 1,06	9,34 ± 2,36	< 0,001
HIERRO (µg/dl)	92,88 ± 29,92	64,64 ± 41,64	< 0,001
COBRE (µg/L)	135,16 ± 27,10	169,62 ± 44,69	< 0,001
ZINC (µg/dl)	115,46 ± 12,61	110,43 ± 45,40	> 0,05
MAGNESIO (mg/dl)	2,31 ± 0,40	2,16 ± 0,23	< 0,001
ALBÚMINA (g/dl)	4,60 ± 0,20	3,99 ± 0,47	< 0,001

De la Tabla N° 2 comparando las concentraciones de minerales de los subgrupos de anemia con los valores control, los pacientes con anemia ferropénica tuvieron las menores concentraciones séricas medias de hierro (53,52 ± 24,69 µg/dl), luego le siguieron la anemia carencial mixta (59,87 ± 25,46 µg/dl) y aquella por enfermedad crónica (74,40 ± 30,31 µg/dl), no se presentó disminución del hierro sérico y aún aumento en la anemia megaloblástica (91,24 ± 52,47 µg/dl) y el grupo de otras causas (163,47 ± 89,34 µg/dl).

En la misma tabla todos los subgrupos con anemia tuvieron mayores concentraciones séricas medias de cobre que los valores control en especial el grupo con anemia megaloblástica (178,27 ± 22,67 µg/L) la anemia carencial mixta (171,20 ± 57,44 µg/L) y la ferropénica (170,71 ± 43,72 µg/L).

Todos los subgrupos con anemia tuvieron menores concentraciones séricas medias de magnesio que los valores control en especial el grupo con anemia por otras causas (2,10 ± 0,19 mg/dl), luego le siguieron la anemia crónica (2,11 ± 0,33 mg/dl), carencial mixta (2,16 ± 0,21 mg/dl), anemia ferropénica (2,17 ± 0,22 mg/dl) y anemia megaloblástica (2,20 ± 0,15 mg/dl).

Tabla N° 2
Comparación en la concentración sérica de los minerales
en los diferentes grupos con anemia.

GRUPOS DE ANEMIA	CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS MINERALES			
	HIERRO (µg/dl)	COBRE (µg/L)	ZINC (µg/dl)	MAGNESIO (mg/dl)
FERROPÉNICA (n = 85)	53,52 ± 24,69	170,71 ± 43,72	110,94 ± 47,39	2,17 ± 0,22
CARENCIAL MIXTA (n = 20)	59,87 ± 25,46	171,20 ± 57,44	124,65 ± 50,87	2,16 ± 0,21
POR ENFERMEDAD CRÓNICA (n = 15)	74,40 ± 30,31	161,68 ± 44,21	98,70 ± 37,80	2,11 ± 0,33
MEGALOBLÁSTICA (n = 10)	91,24 ± 52,47	178,27 ± 22,67	100,63 ± 44,10	2,20 ± 0,15
OTRAS CAUSAS (n = 10)	163,47 ± 89,34	± 156,87 ± 53,83	110,60 ± 23,08	2,08 ± 0,19

No se encontraron modificaciones en las concentraciones séricas de zinc sérico en todos los grupos con anemia.

DISCUSIÓN

Casi todas las anemias son causadas o se asocian a la falta de nutrientes necesarios para la síntesis normal de eritrocitos, en particular hierro, vitamina B12 y ácido fólico⁵.

El tipo de anemia que predominó fue por déficit de hierro, la mayoría de nuestros pacientes procedían de estratos socioeconómicos deprimidos (Villa el Salvador, Comas, San Juan de Lurigancho), donde el acceso a los alimentos de origen animal así como a los servicios básicos y de salud es limitado.

Los minerales hierro y cobre son esenciales para la eritropoyesis, no habiéndose demostrado fehacientemente la participación del zinc, magnesio y otros⁵.

En nuestro estudio los pacientes con anemia tuvieron las mayores concentraciones séricas de cobre que el grupo control.

De los 25 casos de hipercupremia, 03 eran gestantes y 01 presentaba diabetes mellitus, situaciones en las que se han reportado elevaciones del cobre sérico⁴.

La hipercupremia observada en los pacientes con anemia se

debería a dos factores: 1) Aumento de la absorción intestinal de cobre, en la deficiencia de hierro, la absorción de hierro y cobre aumentan a través del transportador divalente de metales DMT-1¹³. 2) Aumento de ceruloplasmina, esta es una proteína de fase aguda de infecciones e inflamaciones que eleva hasta tres veces el cobre sérico⁴.

El grupo con anemia tuvo una tendencia a menores concentraciones séricas de zinc que el grupo control, en especial los que presentaron anemia por enfermedad crónica.

Esta deficiencia se debería a varios factores como que los pacientes con anemia presentaron hipoalbuminemia moderada (menor a 3,5 g/dl). La albúmina es el principal transportador de zinc, su disminución produce deficiencia de zinc⁵.

Además 18 (13%) de ellos presentaron un grado leve de desnutrición (IMC < 20 kg/m²) y el estudio nutricional reveló una baja ingesta de carne, pescados, mariscos, huevos y productos lácteos, alimentos ricos en hierro y zinc¹⁴.

De los pacientes que tuvieron las menores concentraciones de magnesio sérico (anemia aplásica y leucemia) presentaron afección renal, patología donde se describe deficiencia de magnesio⁴.

La administración de megadosis de minerales en forma rutinaria a los pacientes con anemia no sería adecuada pues sólo

presentan concentraciones disminuidas de hierro y magnesio sérico y al contrario estos pueden tener efectos contrarios pues existe competencia para su transporte intestinal¹⁵.

CONCLUSIONES

- Casi todos los grupos de anémicos presentaron ferropenia, a excepción de aquellos con anemia megaloblástica y otras causas.
- Todos presentaron aumento de la concentración sérica de cobre.
- Todos presentaron disminución de la concentración sérica de magnesio.

AGRADECIMIENTO

Al Lic. Jorge Medina y a la señorita Celia Fanola por su colaboración en la realización del presente estudio.

M.Sc., Edwin Zarzosa N.
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. Informe nacional de los niveles de hemoglobina y prevalencia de anemia en niños de 12 a 35 meses y mujeres en edad fértil. Lima-Perú 2003.
2. G Richard Lee. Hematología clínica de Wintrobe. Editorial Intermédica, 9° edición, Buenos Aires 1994: 131-63.
3. Vives Corrons JL. Hematología clínica de Sans-Sabrafen. Editorial Mosby/Doyma libros, 3° edición, Madrid 1994: 111-130.
3. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1012S-6S.
4. Kathleen Mahan L, Escot Stunmp Silvia. Nutrición y dietoterapia de Krause. Editorial Mc-Graw Hill, 10° edición, México 1996:737-57.
5. King LE, Fraker PJ. Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis. *J Nutr* Nov 2002; 132(11):3301-3307.
6. Prasad AS. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* Feb 2002; 75(2):181-182.
7. Chen BH, Tsai JL, Tsai LY, Chao MC. Comparison of serum copper, magnesium, zinc and calcium levels between G-6PD deficient and normal chinese adults. *J Med Sci Nov* 1999; 15(11):646-650.
8. De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Alper S, Platt O, Beuzard Y, Brugnara C. Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest Oct-1* 1997; 100(7):1847-1852.
9. De Franceschi L, Cappellini MD, Graziadei G, Manzato F, Olivieri O, Corrocher R, Fiorelli G, Beuzard Y, Brugnara C. The effect of dietary magnesium supplementation on the cellular abnormalities of erythrocytes in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica Feb* 1998; 83(2):118-125.
10. Chirulescu Z, Suci A, Tanasescu C, Pirvulescu R. Possible correlation between the zinc and copper concentrations involved in the pathogenesis of various forms of anemia. *Med Interne Jan-Mar*, 1990; 28(1):31-35.
11. The Perkin Elmer Corporation. Analytical methods for atomic absorption. Spectroscopy EEUU 1994.
12. Arredondo M, Munoz P, Mura CV, Nunez MT. DM 1, a physiologically relevant apical Cu¹⁺ transporter of intestinal cells. *Am J Physiol Cell Physiol Jun* 2003; 284(6):C1525.
13. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *Journal of Nutrition* 2000; 130:1378S-1383S.
14. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *Nutr Mar* 2003; 133 (Suppl 3):948S-955S.