

Gloria María Agudelo Ochoa Nutricionista Dietista
Especialista en gerencia de la salud pública
Especialista en nutrición humana
Profesora de la escuela de Nutrición y
Dietética- Universidad de Antioquia
E-mail: gma8a@yahoo.com,
gmao@pjaos.udea.edu.co

Resumen

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Los factores de riesgo clásicos explican sólo entre la mitad y dos tercios de las variaciones en la extensión anatómica de la aterosclerosis y el riesgo de ECV. El estado de los depósitos de hierro corporal emerge como uno de los factores de riesgo no clásicos, dentro de los nuevos posibles factores implicados. El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de los datos epidemiológicos que apoyan o rechazan la hipótesis de la relación entre los depósitos de hierro y el riesgo de ECV. Para lo anterior se realizó una amplia revisión de resultados de diferentes investigaciones publicadas en los últimos 20

años. Se incluyeron estudios prospectivos, casos y controles y las más recientes publicaciones que mantienen la controversia sobre el tema. Se concluye que las evidencias que relacionan el estado nutricional del hierro con la ECV son escasas e inconsistentes y no justifican cambios en los programas de fortificación de alimentos o tratamientos médicos, especialmente por los beneficios de asegurar un adecuado consumo de hierro durante períodos críticos de crecimiento y embarazo. De todas formas se requiere de evidencias fuertes y consistentes antes de rechazar definitivamente la hipótesis de que grandes depósitos de hierro incrementan la incidencia de ECV ó muerte por infarto al miocardio.

PALABRAS CLAVE

Hierro, enfermedad cardiovascular, factor de riesgo, radicales libres, estrés oxidativo

Iron as a cardiovascular risk factor

Summary

The cardiovascular disease (CD) is a major cause of morbi-mortality in developed countries. Classic risk factors are able to explain only half

and two thirds of the variations in the anatomical extension of the atherosclerosis and risk of CD. Non classic risk factors, such as the

KEY WORDS

Iron, coronary disease, risk factors, free radicals, oxidative stress.

las células y los tejidos están protegidos contra los radicales libres por diferentes mecanismos, como el de las vitaminas y minerales antioxidantes

state of body iron deposits, arise as a new possible implicated factor. The objective of the present article is to review the epidemic data that supports or rejects the hypothesis of the relation between iron deposits and the risk of CD. In order to do this, a review of the results of the different investigations published in the last 20 years was carried out in the Medline. . Prospective studies, cases and controls and the most recent publications that maintain the controversy on the topic were included. In conclusion, the

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular permanece como una de las principales causas de morbilidad y muerte en países desarrollados. El control de factores de riesgo como el cigarrillo, la disminución de los niveles de colesterol y presión arterial han mostrado ser estrategias importantes para el control de la enfermedad. Sin embargo, los factores de riesgo clásicos, tanto modificables como no modificables, no explican completamente porqué sólo unas personas desarrollan infarto, accidentes cerebro vasculares, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Lo anterior indica que hay otros factores de riesgo no clásicos que pueden también aumentar la posibilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular y contribuir a la aterosclerosis. Estudios epidemiológicos y patológicos sugieren que los factores de riesgo clásicos sólo pueden explicar entre la mitad y las dos terceras partes de las variaciones en la ex-

evidences that relate the nutritional state of the iron with the CD are scarce and inconsistent and they don't justify changes in the programs of food fortification or medical treatments, especially for the benefits of assuring an appropriate iron consumption during critical periods of growth and pregnancy. In any case, strong and consistent evidences are required before completely rejecting the hypothesis that big iron deposits increase the incidence of CD or heart attack.

tensión anatómica de la aterosclerosis y el riesgo de enfermedad arterial vascular. Por lo tanto, nuevos factores de riesgo están siendo investigados(1,2), y entre ellos, el estado de los depósitos de hierro emerge como uno de los posibles factores implicados.

TEORÍAS

La teoría del estrés oxidativo es en general la teoría de la causa de las enfermedades crónicas y degenerativas como el cáncer y la enfermedad arterial coronaria. Ella afirma que los radicales libres que dañan los tejidos son un componente esencial en el desarrollo de la enfermedad y que el hierro y el cobre pueden ayudar a catalizar las reacciones que producen los radicales libres.

Normalmente las células y los tejidos están protegidos contra los radicales libres por diferentes mecanismos, como el de las vitaminas y

minerales antioxidantes; durante una enfermedad estos procesos pueden fallar y causar lesiones. En la enfermedad cardiovascular, la importancia de las LDL oxidadas como un componente importante de la etiología, se ha ido lentamente acumulando y hay evidencias de que los radicales libres son un componente importante en el daño de la perfusión del miocardio. Muchas investigaciones se han centrado en el área de los antioxidantes y algunas evidencias sugieren el rol del hierro en la enfermedad cardiovascular; por ejemplo, la acumulación masiva de hierro que ocurre en la hemocromatosis genética y la talasemia es una causa reconocida de cardiomiopatía. Se ha sugerido que la asociación entre el hierro y la enfermedad arterial coronaria podría ocurrir aún en concentraciones moderadas de hierro almacenado(3,4).

Si el hierro tiene un papel importante en la aterosclerosis y la enfermedad isquémica, sujetos homocigotos o heterocigotos para hemocromatosis, se esperaría que presentaran una alta incidencia de enfermedad cardiovascular pero no hay evidencias de ello. Por lo tanto, el papel del hierro en la patogénesis de la enfermedad coronaria permanece sin decidirse. Esto plantea preguntas acerca de cuáles son los almacenamientos y los requerimientos óptimos de hierro. Hasta ahora se conoce más del control de la absorción y menos sobre la disponibilidad y la toxicidad del hierro, por lo tanto no se puede afirmar nada concluyente(3). El artícu-

lo tiene como objetivo realizar una revisión de los datos epidemiológicos que apoyan o rechazan la relación entre los depósitos de hierro y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En 1981 Sullivan propuso que la baja incidencia de enfermedad arterial coronaria en las mujeres premenopáusicas comparadas con mujeres postmenopáusicas era debida a los altos niveles de hierro almacenados en el último grupo. Para soportar esta hipótesis el autor se apoyó en:

- El incremento en el riesgo de enfermedad coronaria entre mujeres del estudio de Framingham quienes habían sufrido una histerectomía sin ovariectomía.
- El efecto tóxico de la sobrecarga de hierro en el miocardio.
- La baja incidencia de enfermedad coronaria entre hombres y mujeres en países en desarrollo en los cuales los depósitos de hierro son relativamente bajos(5).

La falta de estudios experimentales que apoyaran la hipótesis y la demostración de mecanismos biológicos concluyentes, hicieron que ésta ganara pocos adeptos. Además el hecho de que las mujeres postmenopáusicas (con o sin histerectomía) que recibían terapia de reemplazo estrogénico tuvieran un riesgo de enfermedad coronaria similar al de las mujeres premenopáusicas, debilitó aún más la hipótesis, pues se sugería que los niveles de estrógenos, más que la carga excesiva de hierro, era la causa

del incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular después de la menopausia (6).

La hipótesis de Sullivan fue apoyada por Lauffer, quien reportó una correlación entre el valor de la cantidad de hierro almacenado en el hígado y la mortalidad por la enfermedad cardiovascular isquémica en diferentes países(7). Sin embargo en algunas poblaciones, los bajos depósitos de hierro pueden deberse al tipo de dieta, la cual puede ser menos aterogénica a causa de otros factores más que al contenido de hierro.

El debate se intensificó en 1992 después de la publicación del estudio de Salonen y Cols en el cual concluyeron que la cantidad de hierro almacenado en el cuerpo se ubicaba en segundo lugar después del cigarrillo, como uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y ataque cardíaco(8). Ello hizo que los investigadores del tema intrigados por los resultados revisaran nuevamente sus datos para determinar si éstos se repetirían también en otras poblaciones. La publicación tuvo un gran impacto e incluso en la prensa internacional (Ron ad your heart. Cover Story. US. NEWS AND WORLD REPORT. Sept. 21 de 1992) y originó gran interés político y científico.

Salonen y Cols proponen que el hierro induce la producción de radicales libres favoreciendo reacciones químicas entre las LDL y el oxígeno, las cuales inician una cascada de eventos que disminuyen la luz de las arterias cardíacas,

de tal forma que aún un pequeño coágulo puede bloquear el flujo sanguíneo y causar un ataque cardíaco. El mecanismo propuesto por este grupo de investigadores involucra el hierro tanto en la obstrucción arterial como en el daño del músculo cardíaco que sigue al ataque cardíaco.

- Obstrucción arterial: Las LDL se unen al oxígeno en el tejido muscular de la arteria estimulando las células musculares para dejar hierro almacenado. Éste se combina con oxígeno y promueve la oxidación de las LDL. Las células blanco identifican las LDL oxidadas como "Basureras" y se combinan con ellas. El resultado es una masa de tejido fibroso en la que un coágulo sanguíneo o un espasmo en la arteria reducida pueden interrumpir el flujo sanguíneo y finalmente producir el infarto.

- Después del ataque cardíaco la necrosis del músculo inunda el tejido con hierro almacenado; si se reinicia la circulación, el oxígeno nuevo en la sangre se une al hierro y produce nuevamente radicales libres. Estas moléculas degradan otras moléculas depositadas y dañan el músculo cardíaco(8).

En 1994 un estudio canadiense demostró riesgos similares pero sólo en hombres y mujeres con valores de saturación de hierro muy elevadas, sugerentes de sobrecarga(9). Luego de los hallazgos de Salonen y Cols se ha realizado una serie de estudios que han tratado de mostrar o rechazar la asociación entre el hierro y el riesgo de enfermedad cardiovascular, entre ellos, algunos prospectivos y de cohorte, los cuales tratan de responder la siguiente pregunta:

¿Están las personas con más altos depósitos de hierro a mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que las personas que tienen bajos niveles?

1. ESTUDIOS PROSPECTIVOS:

Se consideran los más fuertes desde el punto de vista epidemiológico, puesto que la exposición al factor de riesgo precede el desarrollo del evento. Utilizando diferentes mediciones de hierro corporal, diversos

investigadores han intentado probar la hipótesis de que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta con mayores depósitos de hierro.

1.1 Estudios basados en ferritina sérica:

Cinco estudios, incluyendo el de Salonen y Cols buscaron la asociación entre la ferritina sérica y el riesgo de infarto agudo al miocardio, Tabla 1.

TABLA 1.

Ferritina sérica y riesgo de enfermedad coronaria. Estudios prospectivos.

Autores	Edad	Sexo	N	Años Seguimiento	Asociacion Hierro/Ecv
Salonen y Cols	42,48,54,60	M	1931	3	Positiva
Magnusson y Cols	25-74	M	990	8.5	Negativa
		M	1046	8.5	Negativa
Stampfer y Cols	40-84	M	476	8	Negativa
Manttari y Cols	40-55	M	268	5	Negativa
Frey and Krider	30-89	M	298	5.2	Negativa
Salonen y Cols	42,48,54,60	M	1931	5	Positiva

Fuente: Sempos C. y Col. Iron and Heart Disease: The epidemiologic Data. Nutrition Reviews 1996, Vol 54, N°3.

el hierro comienza a ser un metal que podría contribuir a la aterogénesis junto con otros factores clásicos

Salonen y Cols reportaron diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de ferritina y ataque cardíaco después de ajustar por edad, cigarrillo, isquemia por electrocardiograma durante el ejercicio, máximo consumo de oxígeno, presión sistólica, glucosa sanguínea, cobre sérico, conteo de leucocitos, HDL, apo B, y TG. La concentración de ferritina por encima de 200 ug/l aumentó 2 veces la probabilidad de tener un infarto al miocardio. Lo más sorprendente fue encontrar que el riesgo era dos veces más alto en hombres que tenían niveles de ferritina dentro de rangos que se pensaban eran normales (RR 2.2, $p < 0.01$) (8). A pesar de que el estudio de Salonen y Cols se realizó en un número pequeño de pacientes con ataque cardíaco, se considera un estudio bien conducido. En el no se encontró relación entre la ferritina sérica e indicadores de inflamación (Fibrinógeno plasmático, conteo de leucocitos, proteína C reactiva). Puesto que los autores ajustaron sus análisis sólo por el conteo de linfocitos, índice considerado débil para inflamación, persiste la duda acerca del impacto potencial de la inflamación en los resultados obtenidos(6).

Magnusson y Cols encontraron una asociación negativa de riesgo de ataque cardíaco con TIBC (capacidad para ligar hierro); aquellos con más altos niveles de TIBC tuvieron menor riesgo de ataque cardíaco. Aunque reconocen que el mejor indicador de los depósitos

de hierro es la ferritina, en la TIBC también reconocen sus propiedades como antioxidantes y postulan que "Si el hierro incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular por oxidación de LDL, un paso crítico en su vía patológica puede ser la acumulación de hierro libre en el espacio subendotelial, entonces la capacidad para ligar el hierro podría ser un indicador de verdadera acumulación de hierro libre en la pared de los vasos más que los depósitos totales de hierro"(10). Consideran los autores que sus resultados apoyan el concepto de que el hierro comienza a ser un metal que podría contribuir a la aterogénesis junto con otros factores clásicos, aunque discuten la hipótesis de que el depósito de hierro "per se" incrementa el riesgo(6,10).

Stanfer y Cols realizaron un estudio de caso control en nido y no encontraron mayor riesgo de ataque de infarto en hombres con ferritina mayor de 200 ug/L (RR= 1) después de ajustar por otros factores. Manttari y Cols reportaron que los niveles de ferritina en los casos de enfermedad cardiovascular (ECV) y en los controles fueron casi idénticos; ellos no midieron el riesgo de ECV en personas con ferritina mayor de 200 ug/L. Frey y Krider se basaron en la medición de ferritina sérica de 298 hombres seguidos por un período de 10 años y no encontraron diferencia significativa(6).

1.2 Estudios basados en saturación de transferrina:

En general los estudios basados en saturación de transferrina o hierro sérico no apoyan la hipótesis de que el depósito de hierro se relaciona con el riesgo de ECV (Tabla 2). Sólo el estudio de Morrison y

Cols encontró riesgo significativo de morir por infarto agudo al miocardio entre quienes tenían valores de hierro sérico mayor de 175 ug/L(9).

TABLA 2

Saturación de transferrina, capacidad total de ligar Hierro (TIBC) y riesgo de enfermedad coronaria. Estudios prospectivos.

Autores	Edad	Sexo	N	Años Seguimiento	Asociación Hierro/Ecv
1. Saturación de transferrina					
Sempos y Cols	45-74	H	1345	14.6	Negativa
		M	1750	14.6	
Liao y Cols	40-74	H	1827	13	Negativa
		M	2410	13	Negativa
Baer y Cols	30+	H	15167	14.1	Negativa
		M	31765	14.1	Negativa
Reunanen y Cols.	45-64	H	6086	14	U*
		M	6102	14	Negativa
Van asperen y Cols	64-87	H	129	17	Negativa
		M	131	17	
1. Hierro sérico					
Liao y Cols	40-74	M	1827	13	Negativa
		F	2410	13	Negativa
Reunanen y Cols	45-64	M	6086	14	Negativa
		F	6102	14	U*
Morrison y Cols	35-79	M	?	?	Negativa
		F	?	?	Negativa
2. TIBC					
Liao y Cols	40-74	H	1827	13	Negativa
		M	2410	13	Negativa
Reaunanen y Cols	45-64	H	6086	14	Negativa
		M	6102	14	Negativa
Van Asperen y Cols	64-87	H	129	17	Negativa
		M	131	17	Negativa
Magnusson y Cols	25-74	H	990	8.5	-
		M	1046	8.5	Negativa

Fuente: Sempos C. y Cols. Iron and Heart Disease: The epidemiologic Data. Nutrition Reviews 1996, Vol 54, N°3.

Los estudios basados en saturación de transferrina han recibido dos tipos de críticas. Primera, la medición de los depósitos de hierro por dicho indicador es controvertido y segunda, la mayoría de los estudios usan el nivel más bajo de saturación de transferrina para efectos de comparación. Puesto que individuos con niveles muy bajos (< 16%) o muy altos (>60%) probablemente no sean sanos, los que presentan niveles cerca de los rangos más bajos, pueden no ser el grupo más apropiado para la comparación. Cuando la información se reanalizó dividiendo los grupos de acuerdo con los niveles de saturación de transferrina y utilizando el rango de 20 a 29% como categoría de referencia, no se encontró diferencia significativa que apoye la hipótesis de que los depósitos de hierro se correlacionan positivamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular(6).

1.3 Estudios basados en hierro dietario.

Salonen y Cols reportaron que el consumo dietario de hierro evaluado por un registro del consumo de alimentos de 4 días, se asoció positivamente con el riesgo de tener un ataque cardíaco. El riesgo se incrementó 5% por cada miligramo de hierro consumido. El estudio de cohorte de Canadá y el de Sempos y Cols no reportaron asociación;

sin embargo en éstos el consumo de hierro se evaluó por un sólo recordatorio de 24 horas, que como lo reconocen los autores, es un indicador débil del consumo a largo plazo.

Al evaluar el efecto del hierro dietario sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, se deben tener en cuenta las variables de confusión. También es importante diferenciar entre el hierro heme y no heme, puesto que la absorción de este último es mejor regulado de acuerdo a las necesidades corporales. Aún si los depósitos de hierro incrementaran el riesgo de ECV, el consumo de hierro no heme no incrementaría el riesgo en personas con metabolismo normal de hierro, puesto que la absorción de éste es mínima si los depósitos son adecuados(11). Otros investigadores han reportado tanto hallazgos negativos como ninguna asociación (Tabla 3). Ascherio y Cols encontraron asociación entre el alto consumo de hierro heme y riesgo de ataque cardíaco en hombres. Ellos hallaron una relación inversa entre el consumo de hierro total (incluyendo suplementos) y el riesgo de ataque cardíaco. Igualmente reportaron que el consumo de hierro heme correlacionó altamente con el consumo de grasa saturada y colesterol pero no ocurrió lo mismo con el hierro total.

TABLA 3

Hierro Dietario y Consumo de Carne y riesgo de enfermedad coronaria.

Autores	Edad	Sexo	N	Años Seguimiento	Asociación Hierro/Ecv
1. Consumo total Fe dietario+Sup					
Salonen y Cols	42,48,54,60	H	1931	3	Positiva
Ascherio y Cols	40-75	H	44933	4	Negativa
2. Consumo Fe dietario sin suplemento					
Liao y Cols	40-74	H	1827	13	Negativa
		M	2410	13	Negativa
Rauramaa y Cols	50-60	M	206	-	Negativa
Reunanen y Cols	45-64	H	6086	14	Negativa
		M	6102	14	Negativa
3. Consumo de carne					
Salonen y Cols	42-48-54-60	H	1931	3	Negativa
Reunanen y Cols	45-64	H	6086	14	Negativa
		M	6102	14	Negativa
4. Consumo de Heme					
Ascheiro y Cols	40-75	H	44933	4	Positiva
Reunanen y Cols	46-64	H	6086	14	Negativa
		M	6102	14	

Fuente: Sempos C. y Cols. Iron and Heart Disease: The epidemiologic Data. Nutrition Reviews 1996, Vol 54, N°3

Por lo anterior, es posible que el consumo de hierro heme sea un marcador de dietas con alto contenido de grasa y colesterol. Otra evidencia se deriva de los estudios de sobrecarga de hierro en la región del Sub-Sahara en Africa donde hay una alta prevalencia de sobrecarga de hierro, la cual parece estar relacionada con el consumo de cerveza tradicional, la cual es elaborada en vasijas de hierro, junto con un defecto genético que puede ser diferente al que se observa en población blanca con hemocromatosis. Sin embargo, los datos no han apoyado la asociación entre la sobrecarga de hierro y el aumento en el riesgo de ECV en esta población (6,12).

2. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Este tipo de estudios se ha utilizado para responder la siguiente pregunta: Las personas con ECV tienen mas probabilidad de tener altos depósitos de hierro corporal?

Cinco estudios han utilizado este diseño epidemiológico usando la ferritina sérica para medir depósitos corporales de hierro y sólo uno encontró asociación positiva significativa entre ferritina sérica y enfermedad arterial coronaria (Tabla 4)(6).

TABLA 4

Ferritina sérica y riesgo de enfermedad coronaria. Estudios cross sectional y casos y controles.

Autores	Edad	Sexo	N	Asociación Hierro/ Ecv
1. Cross Sectional				
Aronow	62,100	H	171	Negativa
	62,100	M	406	Negativa
Solymost y Cols	?	H	225	Negativa
	?	M	74	Negativa
Rauramaa y Cols	50-60	H	206	Negativa
Kiechl y Cols	40-59	H y M	431	Positiva
	60-79	H y M	416	Negativa
1. Casos y controles				
Moore y Cols	45-64	H y M	730	Negativa

Fuente: Sempos C. y Cols. Iron and Heart Disease: The epidemiologic Data. Nutrition Reviews 1996, Vol 54, N°3.

las pérdidas de hierro asociadas con la donación podrían ser la razón por la cual se disminuye el riesgo de infarto, sin embargo, dicen que los donadores suelen ser más sanos que los no donadores

Los estudios de casos y controles parten de personas con enfermedad cardiovascular como grupo de casos y personas sin la enfermedad como grupo control, luego se mide el resultado de la exposición al factor de riesgo, en este caso, niveles de ferritina. Los estudios cross-sectional definen aleatoriamente un grupo de individuos a los cuales se les hace la medición de la ferritina y la evaluación clínica para evaluar la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular. No se consideran tan rigurosos como los estudios prospectivos.

Se sabe que los niveles de ferritina se aumentan en respuesta a la inflamación, la infección, el cáncer y el ataque cardíaco. Por lo tanto, estos estudios pueden estar sesgados hacia el hallazgo de niveles de ferritina aumentados en los casos con ECV; una asociación de falsos positivos podría entonces ser encontrada entre ferritina y ECV. El hecho de que 4 de los 5 estudios no hayan encontrado asociación, es una evidencia fuerte contra la hipótesis(6).

3. ESTUDIOS RECIENTES:

En 1996, Gilum y Cols realizaron una investigación para probar la hipótesis de que un aumento en la saturación de transferrina se asociaba con la incidencia de accidente cerebro vascular, otra de las causas importantes de mortalidad en países industrializados. El estudio siguió hombres y mujeres por 12 años y encontró una asociación

significativa para mujeres blancas entre saturación de transferrina y riesgo de apoplejía (RR 1.96), sin embargo, no encontró asociación para hombres entre 45 y 74 años. Para confirmar estas asociaciones se requieren más estudios prospectivos(13).

En 1997 Tuomainen y Cols, del grupo de Salonen, publicaron los resultados de un estudio de cohorte en el que determinaron la relación entre los donadores de sangre y el riesgo de infarto al miocardio en 2682 hombres en Finlandia. Encontraron que de los donadores el 0.7% experimentó infarto agudo comparado con 9.8% de los no donadores ($P < 0.01$). Sugieren que las pérdidas de hierro asociadas con la donación podrían ser la razón por la cual se disminuye el riesgo de infarto, sin embargo, dicen que los donadores suelen ser más sanos que los no donadores y que esto puede ocasionar un sesgo en las conclusiones. Reconocen también que la asociación fue débil pero que permanece significativa después de ajustar por los principales factores de riesgo coronario. El mecanismo por el cual los donadores disminuyen el riesgo de eventos coronarios podría ser la depleción de los depósitos de hierro corporal. Al disminuir el depósito, disminuye la injuria en el miocardio, se altera la actividad de enzimas dependientes de hierro, aumenta la capacidad antioxidante en el plasma y disminuye la peroxidación lipídica tanto en la circulación como en la pared de los vasos arteriales (14).

En noviembre de 1997, la Asociación Americana del Corazón publica el estudio "Altos niveles de hierro corporal incrementan el riesgo de infarto agudo del miocardio en hombres de mediana edad". Lo novedoso del estudio fue la utilización de la concentración del receptor de transferrina (TfR) y la relación con la ferritina para analizar la cantidad de los depósitos de hierro almacenado; hasta ahora se habían utilizado principalmente los niveles de ferritina. El diseño del estudio fue un caso control en nido en el cual 1931 hombres fueron seguidos entre 3 y 9 años. Se seleccionaron 90 casos de infartos y 98 controles pareados por edad, año del examen y residencia; se obtuvo la nueva prueba, relación TfR/ferritina como indicador de los depósitos de hierro corporal. El TfR correlaciona inversamente con el pool funcional del hierro, y la ferritina sérica varía directamente con el pool almacenado de hierro, de modo que una baja relación representa un alto nivel del hierro funcional. El principal hallazgo del estudio fue el incremento en el riesgo de infarto al miocardio en hombres con una baja relación TfR/ferritina. Después de ajustar por otros fuertes factores predictivos, el riesgo relativo fue 2.9. La relación TfR/ferritina fue 27% más baja en los casos que en los controles. También encontraron que el consumo dietario de hierro se asoció con el aumento en el riesgo de infarto al miocardio. Su conclusión es que el depósito de hierro se asocia con un aumento en el riesgo de infarto al miocardio en hombres de mediana edad. Sin embargo, los

resultados no prueban causalidad(15).

Es posible que el impacto en el incremento de los almacenamientos de hierro y el riesgo de ECV sea mayor en la población de hombres finlandeses que en los norteamericanos. El uso de vitaminas antioxidantes como suplementos y aspirina (también antioxidante) son raros en Finlandia mientras que en los EEUU más de la mitad de la población usan una, otra o ambas. Además el promedio de las LDL oxidadas entre los hombres del oeste de Finlandia es más alta (4.04 mmol/L) que el reportado en los EEUU. Entonces si el hierro contribuye a la ECV y al infarto al miocardio a través de un efecto prooxidativo, una gran proporción de los usuarios de vitaminas o aspirina en los estudios poblacionales podría antagonizar el efecto de incrementar el riesgo por altos depósitos de hierro y atenuar las asociaciones encontradas(15).

Durante los dos últimos años se han publicado estudios que sugieren alguna relación pero igualmente no han encontrado causalidad. Enbergs y Cols demuestran en su estudio la correlación entre lipoproteínas y la extensión de la enfermedad coronaria pero no confirman el papel de la ferritina sérica y otros parámetros oxidativos como factor de riesgo para la extensión de la enfermedad coronaria(16)

En 1999, Klipstein y Cols concluyeron en un estudio que en presencia de otros factores de riesgo, la

ferritina sérica puede adversamente afectar el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en las personas mayores. Observaron que el riesgo de infarto al miocardio fue más evidente para fumadores actuales y antiguos ($P < 0.008$), diabéticos ($P < 0.0027$) e hipercolesterolémicos ($P < 0.056$). Igualmente observaron la asociación entre el consumo de hierro heme y el riesgo de infarto(17).

Es sabido que la hemocromatosis es una enfermedad hereditaria en la cual mucho hierro es absorbido en el hígado, corazón y páncreas. Los síntomas ocurren sólo en personas homocigotas para una mutación (Cys282T) en las proteínas codificadoras para HFE(HLA-H). En septiembre de 1999, 2 grupos independientes reportaron que las personas heterocigotas para la mutación pueden incrementar el riesgo de ECV. Mujeres fumadoras, hipertensas y heterocigotas para la mutación del Cys282T, mostraron un incremento de 19 veces el factor de riesgo de morir de un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular comparadas con mujeres sin esos tres factores de riesgo. Por lo tanto, realizar pruebas para este alelo podría ayudar a predecir el riesgo de morir de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas (18). Tuomainen y Cols concluyen en otro estudio que los hombres portadores de la mutación del gen de la hemocromatosis tienen un riesgo 2 veces mayor de un infarto al miocardio comparados con los no portadores(19).

Manfoid y Cols evaluaron la relación entre la enfermedad coronaria y niveles de ferritina sérica en mujeres sometidas a arteriografía coronaria comparadas con las que no tuvieron enfermedad coronaria. Los niveles de ferritina fueron significativamente más alto en las mujeres con enfermedad coronaria ($P < 0.0067$). Sin embargo, el análisis multivariado de los datos mostró que la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($P=0.33$). Se concluyó entonces, que no hay relación independiente entre la enfermedad coronaria y el incremento en los niveles de ferritina sérica(20).

Las publicaciones de las dos últimas revisiones sobre el tema son contradictorias. Danesh J. y Appleby P. publican el resultado de un meta-análisis de estudios prospectivos sobre enfermedad coronaria y estado del hierro y concluyen que los estudios publicados no proveen una buena evidencia para apoyar la existencia de una fuerte asociación epidemiológica entre los depósitos de hierro y la enfermedad coronaria(21). De Valk B y Marx JJ, después de revisar los datos epidemiológicos y experimentales relacionados con el hierro, el desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad isquémica, afirman que hay fuertes evidencias epidemiológicas como el estudio de seguimiento de los donadores de sangre, que pueden clarificar los beneficios de la depleción de los depósitos de hierro. Aunque el conocimiento de los mecanismos mo-

las evidencias que relacionan el estado del hierro con la enfermedad coronaria son escasas e inconsistentes y no justifican cambios en los programas de fortificación de alimentos o tratamientos médicos

leculares del hierro sobre la enfermedad cardiovascular son aún limitados, ellos especulan que la actividad catalítica del hierro modifica los niveles de lipoproteínas de baja densidad para interactuar con los macrófagos; los ligadores plasmáticos de hierro no transferrínicos y la hemoglobina son los candidatos para tales interacciones(22). El estudio de Praticó y Cols muestra la relación del hierro en la activación de las plaquetas, acción mediada por la formación de radicales libres y la actividad de la proteína Kinasa. Sus hallazgos proveen una contribución al entendimiento de los posibles mecanismos por los cuales la sobrecarga de hierro podría promover la aterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria(23).

Las publicaciones más recientes sobre el tema que aportan evidencias a la hipótesis planteada por Salonen y Cols en 1992, son los estudios de Semeci y Cols y Knutsan y Cosl. El primero concluyó que los fluidos pericárdicos reflejan la composición del intersticio miocárdico y sugieren que la ferritina liberada puede servir como una fuente potencial de hierro al intersticio cardíaco, el cual a su vez puede promover la generación de radicales libres de oxígeno; contrariamente, la inducción de la síntesis de ferritina representa un importante mecanismo por el cual los tejidos se adaptan al daño hipóxico, convirtiéndose en un citoprotector miocárdico(24). En el segundo estudio realizado en ratas, se concluyó que la deficiencia de hierro re-

sulta en peroxidación lipídica, pero su corrección con suplementos diarios de hierro conduce a una acumulación anormal de este mineral y un incremento en la peroxidación lipídica (25).

Como conclusión, las evidencias que relacionan el estado del hierro con la enfermedad coronaria son escasas e inconsistentes y no justifican cambios en los programas de fortificación de alimentos o tratamientos médicos, particularmente por los beneficios de asegurar un adecuado consumo de hierro durante períodos cruciales de crecimiento y embarazo.

Las críticas a la mayoría de los estudios publicados se resumen en tres aspectos: Inclusión principalmente de hombres con depósitos de hierro normales, número reducido de pacientes con enfermedad coronaria y los parámetros utilizados para evaluar el estado del hierro. Por lo anterior dichas investigaciones han tenido poca capacidad para detectar una asociación del estado del hierro y el riesgo de enfermedad coronaria, especialmente en los rangos extremos de la deficiencia o la sobrecarga de hierro. De todas formas, se requieren evidencias fuertes y consistentes antes de rechazar definitivamente la hipótesis de que grandes depósitos de hierro incrementan la incidencia de ECV o muerte por infarto al miocardio.

El hierro es un metal esencial para la vida, abundante en la naturaleza, con un bajo porcentaje de absorción respecto a la porción con-

sumida y con una excreción sumamente limitada. El exceso es letal y el déficit puede ser incompatible con la vida. Este balance se alcanza por un estrecho control de la absorción y al mismo tiempo una exquisita regulación de la excreción(26). Aunque las evidencias de asociación han sido encontradas principalmente en la población Fin-

landesa, es importante no descartar totalmente la hipótesis puesto que actualmente se trata de identificar factores de riesgo no clásicos de enfermedad cardiovascular con el objetivo de intervenir sobre ellos y disminuir la alta morbilidad y mortalidad de la enfermedad, tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en la etapa de transición epidemiológica.

Referencias

1. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Inter Med* 1999;131:363-375.
2. Kishore J.H. Potencial new cardiovascular risk factors: left ventricular hipertrophy, homocisteine, lipotrein(a), triglyeride, oxidative stress and fibrinogen. *Ann Inter Med* 1999;131:376-386.
3. Burt MJ., Halliday JN, Powell LW. Iron and Coronary heart disease. *BMJ* 1993;32:235-242.
4. Salonen J, Nyyssonen K, Salonen R, Giles WH, Andy RR, Willanson DF et al. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331-334.
5. Sullivan JL. Iron and sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-1294.
6. Sempos CT, Looker AC, Gillom GF. Iron and heart disease: the epidemilogic data. *Nutr Rev* 1996;54:73-84.
7. Lauffer RB. Iron stores and the International variation in mortality from coronary artery disease. *Med. Hypothesis* 1990;35:96-102.
8. Salonen JY, Nyyssonen K, Koppela H. High Stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in western Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
9. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Nigle DT. serum iron and fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5:246.
10. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldasson H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgerirsson G. Low binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89:102-108
11. Ascherio A, Willett W. Are body iron stores related to the risk of coronary heart disease? *N Engl J Med* 1994; 16:330-338.
12. Hertrampf D. Eva. Sobrecarga de hierro. Apartado docente. Santiago de Chile: INTA, Universidad de Chile, 1999.

13. Guillum RF, Sempos C, Makuc D, Looker A, Chien Cy, Ingram D. Serum transferrin saturation, stroke incidence and mortality in women and men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1,59-67.
14. Toumainen T, Salonen R, Nwyssonen K and Salone J. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *Br Med J* 1997;314:793-798.
15. Toumainen T, Punnonen K, Nyyssonenen K, and Salonen J. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998; 97:1461-1466.
16. Enberg A. Failure to confirm ferritin and ceruloplasmin as risk factors for the angiographic extent of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1998;9:2-3,119-124.
17. Klipstein K. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly, The Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1231-1236.
18. Senior K. Gene study links iron with cardiovascular disease risk. *Lancet* 1999;35:84-91.
19. Tuomainen TP, Kontula K, Nyyssanen K, Lakka TA, Helio T, Salonen JT. Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282 Tyr mutation: a prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 1999;100:12,1274-1279.
20. Manfredi WC. Lack of a relationship between serum ferritin levels and coronary atherosclerosis evaluated by coronary arteriography. *Braz J Med Bio* 1999; 32:3:307-311.
21. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status. *Circulation* 1999;99:852-854.
22. De Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:14, 542-548.
23. Praticó D, Pasin M, Barry OP, Ghiselli A, Sabatino G, Luliano L, Fitzgerald GA et al. Iron dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation* 1999; 99:318-324.
24. Selmeçi L, Antal M, Horkay F, Merkely B, Szokosi I, Biro L, Szckely M et al. Enhanced accumulation of pericardial fluid ferritin in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2000;11:53-56.
25. Knutson M, Walter D, Ames B, Viteri F. Both iron deficiency and daily iron supplements increase lipid peroxidation in rats. *J Nutr* 2000;130:621-628.
26. Monser E. The ironies of iron. *Am J Clin Nut.* 1999;69: 5,831-832.