

## TRANSFERENCIA DE HIERRO RADIOACTIVO POR LA PLACENTA HUMANA

**María Díez-Ewald\* y Gerardo Fernández\*\***

*\* Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 1151. \*\* Hospital Chiquinquirá. Maracaibo. Venezuela.*

### RESUMEN

Se estudió el transporte de hierro a través de la placenta, en 10 mujeres normales a quienes se inyectó  $\text{Cl}_3\text{Fe}^{59}$  por vía endovenosa, inmediatamente después de la expulsión del feto. Un minuto después de la inyección se pudo detectar radioactividad en la sangre del cordón. La radioactividad máxima registrada en el cordón guardó una correlación negativa y significativa con el hierro sérico y la saturación de transferrina maternos. El 0.9% del hierro inyectado se depositó en el tejido placentario. Estos resultados demuestran que en el humano una vez separado el feto, la placenta sigue la función transportadora de hierro.

### INTRODUCCION

El estudio del transporte de hierro a través de la placenta, debido a la necesidad de usar métodos radioisotópicos, se ha visto muy restringido en humanos. En 1947, Pommerenke y col (12), demostraron que cuando se administraba hierro radioactivo por vía oral a mujeres con embarazo a término, 40 minutos después de la administración, se podía detectar

actividad en la circulación fetal; esta rapidez les hizo pensar que la transferencia se realizó a través de la placenta. Dado el efecto oncogénico que tienen las radiaciones en los tejidos jóvenes, la mayoría de los estudios posteriores se han realizado en animales.

Fletcher y Suter (6) estudiaron dos mujeres con embarazo a término de fetos hidrocefálicos y pudieron tomar muestras de cordón a los 12 y 40 minutos respectivamente después de la inyección endovenosa de  $\text{Cl}_3 \text{Fe}^{59}$  a la madre (incubado en el plasma de la paciente); en ambos casos detectaron radioactividad significativa en la sangre fetal.

Estudios previos a Fletcher y Suter, realizados por Bothwell y col (1) en conejos, habrían demostrado que el transporte de hierro a través de la placenta, es un proceso activo independiente del feto. Esto fué refutado posteriormente por McLaurin y Cotter (11) que encontraron también en conejos, que al ligar el cordón umbilical el paso del hierro a la placenta sufrió una caída drástica.

En el presente trabajo se muestran los hallazgos encontrados en humanos, inyectando hierro radioactivo a la madre, en el postparto inmediato, después de haber sido ligado el cordón umbilical.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 10 mujeres de edades comprendidas entre 18 y 30 años, que se encontraban en trabajo de parto de un embarazo normal a término, sin medicamentos. En todos los casos se obtuvo el consentimiento de la paciente.

Inmediatamente de producirse la expulsión del feto, se colocaban las pinzas en el cordón umbilical y a la madre se le inyectaban, en una vena del antebrazo,  $5 \mu\text{c}$  de  $\text{Cl}_3 \text{Fe}^{59}$  en buffer citrato pH 7,4 (2), poniendo un cronómetro en marcha. A intervalos de un minuto, se abría la pinza del lado placentario y se tomaban 3 ml de sangre del cordón. Este procedimiento se repetía hasta el cese del flujo sanguíneo a través del cordón.

Después de la inyección de  $\text{Fe}^{59}$  a la madre, se le tomaron muestras de sangre a los 10, 20, 30 y 60 minutos para estudios de la media vida de hierro plasmático ( $T 1/2$ ) y el recambio diario de hierro (2).

Se utilizó una muestra adicional de sangre materna y del cordón, para determinación de hierro y saturación de transferrina séricos (4) y del hematocrito.

Una vez desprendida la placenta y despojada de sus membranas, era pesada y se extraían 3 cotiledones, de zonas no adyacentes; éstos se dividían en dos partes, una para medir radioactividad y otra que se congelaba inmediatamente a  $-30^{\circ}\text{C}$  para la posterior determinación de hierro no hemínico (3).

La radioactividad se midió en un contador de radiaciones gamma, tipo pozo (Packard Instruments Co La Grange, Illinois). La radioactividad en sangre de cordón se expresó en cpm/ml y como porcentaje de la radioactividad en 1 ml de sangre materna en el momento en que se tomó la muestra del cordón. La radioactividad en la placenta se expresó en cpm/g de tejido y se extrapolo al peso total de la placenta, habiendo previamente sustraído la radioactividad correspondiente a la sangre retenida, y corregido así mismo el peso del tejido, de acuerdo a los procedimientos seguidos por Fletcher y Suter (6). Los resultados se expresaron como porcentaje de la radioactividad inyectada a la madre.

Los estudios estadísticos consistieron en el cálculo de la desviación estandar y del coeficiente de correlación.

## RESULTADOS

Los parámetros hematológicos en sangre materna y sangre del cordón, se observan en la tabla I. Puede notarse que el hierro sérico y la saturación de transferrina maternos están ligeramente bajos.

Los estudios de ferrocinética mostraron una rápida movilización de hierro plasmático con un  $T\ 1/2$  de  $59 \pm 15$  minutos y un recambio normal de  $0,89 \pm 0,29$  mg/día/100 ml de sangre total.

En todos los casos se detectó radioactividad en la sangre del cordón desde el primer minuto después de la inyección de hierro radioactivo a la madre; sin embargo, el porcentaje de radioactividad en sangre del cordón, en relación con la sangre materna, fue muy variable, 0,4 a 20%, así como el tiempo en que se detectó el máximo de radioactividad (Tabla II).

La radioactividad en el cordón mostró una correlación negativa y significativa con el hierro sérico ( $r = -0,65$  para  $n = 10$ ) y la saturación de transferrina ( $r = -0,77$  para  $n = 7$ ) con  $P < 0,05$  para ambos parámetros. No hubo correlación con el  $T\ 1/2$  de hierro plasmático, ni con el recambio diario de este nutriente, tampoco con los parámetros hematológicos en el cordón.

TABLA I

VALORES HEMATOLOGICOS EN SANGRE MATERNA Y DEL CORDON

	Hemoglobina g/dl	Hematocrito %	Hierro Sérico $\mu\text{M/l}$	Capacidad de Saturación de transferrina $\mu\text{M/l}$	Saturación de Transferrina %
SANGRE MATERNA (10)**	11,6 $\pm$ 0,6*	37 $\pm$ 3	14,1 $\pm$ 7,0	99,6 $\pm$ 15,5	14,1
SANGRE DEL CORDON (10)	15,1 $\pm$ 1,6	47 $\pm$ 6	25,2 $\pm$ 6,7	43,9 $\pm$ 8,5	57,4

\* Los valores representan las medias  $\pm$  D.S.

\*\* Valores entre paréntesis corresponden al número de casos.

**TABLA II**  
**TRANSFERENCIA MAXIMA DE HIERRO RADIOACTIVO DE SANGRE MATERNA**  
**A SANGRE DEL CORDON**

Paciente	Tiempo después de la inyección de $Cl_3 Fe^{59}$ * (minutos)	Radioactividad en sangre del cordón (cpm/ml)	Radioactividad en sangre materna (cpm/ml)	Relación sangre del cordón/sangre materna
L. U.	7	360	3015	11,9
J. M.	2	84	4025	2,1
S. V.	12	184	2800	6,6
M. S.	5	98	3225	3,0
P. C.	3	543	3560	15,2
M. F.	6	357	2985	11,9
D. V.	10	384	3975	9,6
E. M.	5	18	3630	0,4
M. M.	5	702	3495	20,0
M. Ch.	3	30	3900	0,7

\* En que se encontró la actividad máxima de la sangre del cordón.

La radioactividad del tejido placentario fue muy baja y variable  $0,92 \pm 0,83$  de la radioactividad inyectada. No se halló correlación entre esta radioactividad y el hierro tisular no hemínico. Este último tuvo un promedio de  $40,9 \pm 18,5 \mu\text{g/g}$  de tejido. Tampoco se observó correlación entre radioactividad del tejido y otros parámetros. Las placentas se desprendían entre 5 y 15 minutos después del parto. No se detectó radioactividad en muestras de leche materna tomadas a las 48 y 72 horas del postparto.

## DISCUSION

El presente trabajo demuestra que, en el humano también continúa la función transportadora de hierro por parte de la placenta, a pesar de haber sido separada del feto.

El paso de hierro fué sumamente rápido, siendo posible detectar radioactividad en la sangre del cordón desde el primer minuto. La variabilidad en la cantidad de hierro radioactivo que atravesó la placenta en cada paciente, pudiera ser debida a diferentes causas: primer lugar, la correlación negativa encontrada entre el hierro sérico materno y la radioactividad en sangre del cordón, sugiere que el paso de hierro a la placenta es dependiente de la concentración del hierro materno; en segundo lugar el alumbramiento en ningún caso tardó más de 15 minutos después de la ligadura del cordón, lo cual hace suponer que el hematoma retroplacentario se formó rápidamente, ésto reduciría el número de vellosidades coriales funcionales, disminuyendo el transporte de hierro; ésto también podría ser una explicación para la amplia variabilidad del  $T 1/2$  de hierro plasmático y su falta de correlación con otros parámetros.

Bothwell y col (1) demostraron en conejos, que cuando se separaban fetos de su placenta, manteniendo esta última intacta, sin desprenderse del útero, la placenta aislada captaba tanto hierro materno como las otras unidades feto-placentarias. Los resultados de McLaurin y Cotter (11) también en conejos fueron diferentes, al suprimir la circulación fetal, la radioactividad caía drásticamente. Dadas las condiciones de nuestro experimento, es difícil hacer conclusiones. Puede ser que en verdad el paso de hierro radioactivo a la placenta hubiese sido significativamente mayor cuando estaba unida al feto y que éste último sea el principal estímulo para el transporte, pero el hecho de que haya correlación con el hierro materno, a pesar de que las condiciones de la placenta ya no son óptimas, señala que debe haber cierta dependencia del hierro de la madre. Por otro lado, Galbraith y col (7), recientemente han demostrado la presencia de receptores específicos de transferrina materna en el trofoblasto humano y

sugieren que una vez depositada la transferrina, se sucederían eventos similares a los ya demostrados en el reticulocito, esto es, internalización del complejo de transferrina y disociación de los iones férricos (8).

La cantidad de radioactividad encontrada en el tejido placentario, fué similar a la encontrada por Fletcher y Suter (6) en placentas a las 40 semanas del embarazo, habiendo inyectado el hierro a la madre 2 semanas antes. Hallazgos similares habían sido obtenidos por Bothwell y col (1), y Davies y col (5) en conejos y por Kaufman y Wyllie en ratas (9); Kaufman y Wyllie (10) demostraron también en ratas, que parte del hierro que entra a la placenta, es almacenado como ferritina y hemosiderina; sin embargo, como fuera postulado por McLaurin y Cotter (11) las pequeñas cantidades halladas, demuestran que la placenta no es órgano importante de almacenamiento de hierro. Aunque lo anterior posiblemente es aplicable a la placenta humana, lo agudo de nuestros experimentos no permite concluir a este respecto.

#### Agradecimientos

A Carmen Pirela de Suárez y Trina Castellano por la asistencia técnica.

#### ABSTRACT

**Iron transfer by human placenta.** *María Diez-Ewald. (Instituto de Investigaciones Clínicas. Apartado 1151. Maracaibo. Venezuela). Gerardo Fernández. Invest Clín 22(3): 135-142, 1981.*— The transfer of radioactive iron across the placenta was studied in ten normal women, immediately after the fetus was delivered. Radioactive iron was detected in cord blood one minute after it was injected into the maternal circulation. A negative significant correlation was found between maximal radioactivity in cord blood and the maternal serum iron concentration and transferrin saturation. Only 0.9 per cent of the injected iron was recovered from the placental tissue. The results suggest that the human placenta is capable of transferring iron, after the fetus has been delivered, and that the transfer depends in some degree on the iron status in the mother.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— BOTHWELL TH, PRIBILLA WF, MEBUST W, FINCH CA: Iron metabolism in the pregnant rabbit. Iron transport across the placenta. *Am J Physiol* 193: 615-622, 1958.

- 2- BOTHWELL TH, FINCH CA: Iron metabolism. 1st Ed. Boston. Little Brown, 1962, pag 67.
  - 3- BRUCKMAN G, ZONDECK SG: An improved method for the determination of non heme iron. J Biol Chem 135: 23-30, 1940.
  - 4- CARAWAY WT: Macro and micro methods for the determination of serum iron and iron binding capacity. Clin Chem 9: 188-189, 1963.
  - 5- DAVIES J, BROWN EB, STEWART D, TERRY CW, SISSON J: Transfer of radioactive iron via the placenta and accessory fetal membranes in the rabbit. Am J Physiol 197: 87-92, 1959.
  - 6- FLETCHER J, SUTER P E N: The transport of iron by the human placenta. Clin Sci 36: 209-220, 1969.
  - 7- GALBRAITH GMP, GALBRAITH RM, TEMPLE A, FAULK WP: Demonstration of transferrin receptors on human placental trophoblast. Blood 55: 240-242, 1980.
  - 8- HEMMAPLARDH D, MORGAN EH: The role of endocytosis in transferrin uptake by reticulocytes and bone marrow cells. Brit J Haemat 36: 85-96, 1977.
  - 9- KAUFMAN N, WYLLIE JC: Maternofoetal iron transfer in the rat. Brit J Haemat 19: 515-521, 1970.
  - 10- KAUFMAN N, WYLLIE JC: A study of storage iron in the placental and foetal tissues of the rat. Brit J Haemat 22: 287-297, 1972.
  - 11- McLAURIN LP, COTTER JR: Placental transfer of iron. Am J Obstet Gynec 98: 931-937, 1967.
  - 12- POMMERENKE WT, HAHN PF, BALE WF: Transmission of radioactive iron to the human fetus. Am J Physiol 137: 164-170, 1942.
-