

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

# HIERRO (Fe). 2ª EDICIÓN

por

JM DE GANDARIAS , E SABINO, D HALLETT, E ARILLA.



BILBAO

MMIV

*PUBLICACIONES CIENTÍFICAS: MONOGRAFÍAS*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



## ***HIERRO (FE)***

JM DE GANDARIAS, E SABINO, E ARILLA.

### SUMARIO

#### **I. INTRODUCCIÓN**

#### **II. CONTENIDO, DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO Y DATOS APLICATIVOS**

A. *Distribución del hierro*

B. *Datos aplicativos*

#### **III. FUENTES EN LA NATURALEZA**

#### **IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS**

#### **V. HOMEOSTASIS DEL HIERRO**

A. *Absorción digestiva del hierro*

A1. *Formas reducida y oxidada del hierro*

A2. *Rivales en la absorción del hierro*

A3. *Fitasa*

B. *Mecanismos de absorción del hierro: identificación de genes*

B1. *El Nramp-2 responsable del transporte o captación del hierro en el intestino*

B2. *Estructura de la **DMT-1***

B3. *Mecanismo de absorción del hierro hemínico*

B4. *Mecanismo de absorción del hierro no hemínico: identificación de genes*

B5. *Absorción del hierro divalente*

B6. *Primera etapa: Ingreso del hierro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en el citosol de los enterocitos*

B7. *Segunda etapa*

B8. *Anemia por mutación genética de Hp*

B9. *Tercera etapa*

B10. *Absorción del hierro férrico o hierro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ). El fondo común de hierro*

- C. *Mecanismo regulador. Tandem apoferritina-transferrina*
- D. *La hepcidina, proteína mediadora entre necesidad de hierro y absorción; y activación-potenciación del sistema inmunológico.*
  - D1. *Situaciones inductoras de la producción-actividad de hepcidina.*
- E. *Hemojuvelina (HJV), una nueva proteína que contrarresta la expresión de la hepcidina*

## **VI. CIRCULACIÓN DEL HIERRO POR LA SANGRE**

- A. *Sideremia (SI)*
  - A1. *Variaciones patológicas*
- B. *Receptores de transferrina (TfR)*
  - B1. *Variaciones fisiológicas de la transferrina*
  - B2. *Variaciones patológicas de la transferrina*
- C. *Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)*
- D. *Ferritina sérica como índice de sobrecarga de hierro*
  - D1. *Variaciones fisiológicas de la ferritinemia*
  - D2. *Variaciones patológicas de la ferritinemia*
- E. *Hemoglobina (Hb). El hierro de los hematíes*
- F. *Mutaciones genéticas de la hemoglobina: Anemia falciforme*
- G. *Laboratorio*

## **VII. ERITROPOYESIS**

- A. *Células progenitoras. Línea eritroblástica*

## **VIII. PROTEÍNAS DE DEPÓSITO**

- A. *Ferritina. Reserva de primera línea*
- B. *Hemosiderina*
- C. *Mioglobina*

## **IX. ELIMINACIÓN DE HIERRO**

### **X. DEFICIENCIA DE HIERRO. ANEMIAS**

- A. *Anemia ferropénica por defecto de hepcidina y/o por exceso de hepcidina*
  - A1. *Causas genéticas*
  - A2. *Causas no genéticas*
- B. *Datos sobre déficit de hierro*

### **XI. CONTROL POR LABORATORIO**

### **XII. SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO**

- A. *Suplementos dietéticos. Enriquecimiento con hierro de los alimentos*
- B. *Suplemento medicamentoso de hierro*

### **XIII. SOBRECARGA DE HIERRO**

#### **XIV. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HH)**

A. *Diversidad de las claves genéticas*

B. *Funciones específicas de DMT-1, HFE, Hefestina (Hp), Ferroportina-1, hepcidina y hemojuvelina*

C. *Hemocromatosis y especies reactivas de oxígeno (radicales libres)*

D. *Hemocromatosis: Diagnóstico por el laboratorio*

E. *Complicaciones de la hemocromatosis*

F. *Tratamiento racional de la HH*

#### **XV. REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS**



## I.— Introducción

El hierro, el segundo mineral más cuantioso de la corteza terrestre, es asimismo abundante en humanos y animales. Las reacciones del organismo en que la presencia del hierro es indispensable abarcan a todos los campos de la bioquímica. La carencia de hierro, popularmente conocida como **anemia**, alcanza-afecta a un **20 %** de la población mundial.

La importancia del hierro en los organismos es fundamental para la realización de numerosas funciones biológicas, como componente de la **hemoglobina** (pigmento respiratorio del eritrocito o hematíe), por su triple misión de **fijar, transportar y ceder oxígeno**, clave para el sistema cardio-respiratorio; **mioglobina** (pigmento muscular) que fija-almacena oxígeno a partir de la hemoglobina, **citocromo oxidasas** y **proteínas ferrosulfuradas** de la *cadena respiratoria*, agentes esenciales del metabolismo aerobio para el transporte de electrones a nivel celular-tisular, implicados en las reacciones de oxidación de sustratos y de reoxidación de coenzimas reducidas, fenomenología acoplada al proceso de **fosforilación oxidativa** por la que se genera **ATP**, el más relevante fosfato de alta energía. Pero, el hierro es además componente de otras enzimas, entre las que destaca la *xantino oxidasa* (con **8** átomos de hierro), implicada en la producción de ácido úrico.

El hierro se almacena como **ferritina** y **hemosiderina** (v. ap. **VIII**) en médula ósea, bazo e hígado, principalmente. Y la deficiencia de hierro afecta a la biosíntesis de neurotransmisores, proteínas y ácidos nucleicos; e induce alteraciones metabólicas, especialmente perturbadoras para el transporte mitocondrial de electrones. Por ello, debe mantenerse un suficiente aporte en la dieta, estimable en **5-6** mg de hierro por cada **1000** Kcal (v. ap. **IV**) que ingresen en el organismo (Beard, **2001**).

*La carencia de hierro, popularmente conocida como **anemia**, que alcanza-afecta a más del 20 % de la población mundial, es una patología que cursa con palidez, inapetencia (anorexia), insomnio, pérdida de energía, bajo nivel metabólico y rendimiento intelectual e insuficiente capacidad inmunitaria.* La deficiencia de hierro es, pues, la causa más común de **anemia**, debida a la depleción de su contenido en los órganos de depósito o/a defectos en la síntesis de **Hb**.

La anemia por inflamación crónica (**ACD**), una de las variantes más frecuentes puede tratarse con éxito bloqueando (v. ap. **X-A2**) un gen **HFE** ( Roy y Andrews (**2004**).

La deficiencia de hierro es habitual en los pacientes de **anemia falciforme** (Prasad, **2002**). Su forma más frecuente en el hombre es una **anemia hipocrómica** o **anemia ferropénica**; así llamada por su baja tasa de producción de **Hb**, consecuente al agotamiento de los depósitos de hierro. Entre los animales del entorno doméstico, los cerdos, especialmente sus lactantes, son los más proclives a padecer dicho tipo de anemia (véase ap. **X**). La mayor proporción de hierro en el sistema nervioso se centra en los oligodendrocitos, células indispensables para la producción de mielina (Beard y Piñero, **1998**). Por ello, la deficiencia de hierro induce hipomielinización del sistema nervioso. Investigaciones practicadas en animales desvelan que la deficiencia de hierro en el cerebro antes del destete deteriora el comportamiento y la memoria dejando efectos en parte irreparables (Felt y Lozoff, **1996**); no así, cuando dicha carencia acaece tras el destete (Erikson y cols, **1997**). Por su

parte (Pollitt, 1997) ha detectado desarreglos psicomotores en niños deficientes en hierro; si bien, muchos de ellos, afortunadamente, alcanzaron la normalidad por una suplementación prolongada de hierro.

Por contra, la ingesta excesiva de hierro y/o su almacenamiento masivo pueden causar patologías severas: **hemocromatosis** (v. ap. XIV), **cáncer** y **cardiopatías**. Y genéticamente, una afección metabólica del hierro, como la **hemocromatosis hereditaria (HH)**, que cursa con una exagerada absorción del hierro presente en la dieta, incrementa extraordinariamente su depósito en distintos órganos: hígado > miocardio > páncreas. Actualmente destaca el caso de familias afectas de una mutación en el gen de **hepcidina** (v. ap. V-D), causante de una severa **hemocromatosis juvenil** (Roetto y cols, 2003). En la patogenia de esta afección participa, a su vez, la **hemojuvelina** (v. ap. V-E), una nueva proteína moduladora de la **hepcidina** (Papanicolau y cols. 2003).

## II.— Contenido, distribución del hierro y datos aplicativos

El contenido total de **Fe (CTFe)**: es de **5- 8 g ( 89-143 mM)** en el varón adulto normal de **70 Kg**. El **CTFe** es sensiblemente más bajo en la mujer; y en el recién nacido es tan solo de **70 mg (1,25 mM)** (v. ap. VI-A). Dentro de las células, salvo en los eritrocitos que contienen toda la **Hb**, el hierro se almacena, principalmente, en forma de **mioglobina** (v. ap. VIII-C), **ferritina** y **hemosiderina** (v. aps. VIII-A y B).

### A. Distribución del hierro

1) **65 %**, hierro de la **hemoglobina** en los hematíes o eritrocitos (v. ap. VII-E).

2) **25 %**, almacenado en el *sistema retículo endotelial (SRE)* del hígado, bazo y médula ósea en forma de **ferritina** y **hemosiderina** (v. ap. VIII-A y B).

3) Casi un **10 %**, en la **mioglobina** (pigmento muscular); citocromos y diversos enzimas: *peroxidases, catalasas, lipoxigenasas, xantina oxidasa*, etc.

4) El resto, comprende la **transferrinemia** o hierro trivalente (**Fe<sup>3+</sup>**) seroplasmático transportado por la, **transferrina** (v. aps. V-B10 y VII-A y B); más alguna otra fracción del hierro correspondiente al denominado “grupo lábil”.

### B. Datos aplicativos

El hierro, **Fe**, es un elemento metálico de transición, con peso atómico, **55,85**; número atómico **26**. Isótopos radiactivos: <sup>55</sup>Fe (2,6 años) ; <sup>59</sup>Fe (45 d) ; <sup>52</sup>Fe (8,2 h).

Cálculo: mg/dL x **179** = mM/L; mM/L x **5,6** = mg/dL

#### IV.— Fuentes en la naturaleza (Tabla 1)

Hay dos formas importantes de hierro: **orgánico**, mayoritariamente **hierro hemínico**, abundante en carnes, pescados y aves; e **inorgánico**, en los vegetales, sobre todo en cacao, legumbres (garbanzos, lentejas, alubias, habas), pipas de girasol y de calabaza; pistacho, sésamo, perejil (v. tabla 1).

**Tabla 1.— Contenido en hierro por 100 g de porción comestible**

<b>Animales</b>	<b>mg</b>	<b>Vegetales</b>	<b>mg</b>
Almejas, chirlas	26,00	Cacao	12,00
Mejillón	24,00	Garbanzos	7,20
Cerdo (riñones)	13,00	Pipas de girasol y de calabaza	7,00
Ostras, caviar	18,00	Lentejas, alubias, habas	7,00
Cordero (riñones)	10,00	Copos de maíz	6,70
Huevo	8,00	Almendras (sin cáscara)	4,40
Pollo (riñones)	7,90	Pastas de té, pure de patata	4,00
Ternera (riñones)	5,00	Coco	3,60
Bacalao seco	3,60	Acelgas, trufa	3,50
Besugo, caballo, ternera	3,00	Uva pasa	3,30
Buey (carne)	2,90	Grelos	3,10
Cordero, jamón york	2,70	Espinacas, higos secos	3,00
Cerdo (carne, jamón)	2,50	Ciruela seca	2,90
Chorizo, gambas, pavo, pato	2,00	Berro	2,50
Arenque ahumado	1,80	Haba fresca	2,30
Calamares y similares	1,70	Cacahuets, pan integral	2,20
Butifarra, salchicha fresca	1,60	Dátil seco, nueces, piñones	2,10
Atún, gallina	1,50	Guisantes frescos	1,90
Sardina fresca	1,20	Avellanas (sin cáscara)	1,70
Yogurt de fruta	1,10	Granada, magdalenas, pasta	1,50
Conejo, merluza, leche de vaca	1,00	Zanahoria	1,20
Anchoas	0,90	Moras	1,00
Queso Manchego	0,80	Miel	0,50
Pollo	0,70	Mermeladas con azúcar	0,20



## IV-A.— Requerimientos dietéticos ( RDA: 1989)

**Tabla 2.— Requerimientos diarios de hierro en humanos**

Grupos	Edad (años)	mg	mcmol
*Lactantes (> 6 meses)		10	180
Niños	1-10	10	180
Adolescentes:			
Muchachos	>11	10-12	180-215
Muchachas	>11	15	270
Adultos:			
Varones		10	180
Mujeres		15	270

\* Durante los 6 primeros meses de vida, los niños en lactancia natural cubren sus necesidades en hierro con la leche materna. Y sinó, con preparados o fórmulas con un contenido en hierro de 4-12 mg/L, recomendadas por la Sociedad Americana de Pediatría. No es recomendable la lactancia exclusiva con leche de vaca en los primeros 10 meses, por su pobreza en hierro y porque hasta puede resultar lesiva para el segmento gastrointestinal del niño. Sin embargo, en los niños de corta edad continúa siendo una gran exigencia el aporte de hierro por absorción digestiva (v. ap. V).

## V.— Homeostasis del hierro

La regulación u homeostasis del hierro guarda una relación casi total con su ingreso o absorción por vía digestiva; y lo que es más, la absorción del hierro representa el mecanismo fisiológico fundamental por el que se asegura su normal almacenamiento (v. ap. **VIII**). En cambio, la excreción o eliminación del hierro (v. ap **IX**) por orina, sudor y renovación por exfoliación de células intestinales representa, proporcionalmente, poco en su homeostasis, excepción hecha de las pérdidas menstruales en la mujer. Asimismo, en los niños de corta edad la aportación exterior del hierro resulta casi tan importante como en la mujer fértil (v. absorción; ap. **V-A**).

Y a nivel genético-molecular se asegura que en la homeostasis están implicadas entre otras moléculas: *ferri-reductasa* (v. ap. **V-B6**) *citocromo- b duodenal* o **dcyt-b** (v. ap. **V-B6**); una proteína *transportadora de metales divalentes* (**DMT-1**) a nivel intestinal (v. aps. **V-B1, B2**), el gen codificador de **HFE** (v. ap. **XIV**), la hefestina (v. aps. **V-B8, B9**), ferroporfina (v. ap. **V-B8**), hepcidina y hemojuvelina (v. aps. **V- C, D, E**).

### A. Absorción digestiva del hierro

Como indicábamos en apartado **III** y tabla **1**, el hierro componente de la dieta se encuentra en dos formas: **hierro orgánico**, especialmente el *hierro hemínico*, de procedencia animal, abundante en moluscos, ostras, carnes de mamíferos (especialmente lomo y carne roja de buey), pescados (atún, salmón, ...) y aves, se absorbe con independencia del **pH**, en alta proporción; y el **hierro inorgánico**, menos absorbible, presente en vegetales, especialmente.

La absorción del hierro inorgánico cursa, principalmente en forma reducida, de hierro ferroso o **Fe<sup>2+</sup>**, efectuándose mayoritariamente en duodeno; en menores proporciones, en yeyuno superior; y apenas, en íleon.

El promedio de la absorción digestiva del **hierro inorgánico** que ingresa con la dieta guarda relación inversa con el contenido en los depósitos de este mineral, previniendo así al organismo tanto contra el déficit como contra la sobrecarga de hierro, para lo cual cuenta con la **hepcidina** (v. ap. **V-D**), una nueva hormona (v. aps. **V-D** y **E**). Normalmente, su grado de absorción suele oscilar entre **10-15 %**. El porcentaje de absorción es notablemente superior en los niños de corta edad (v. ap. **IV**, incluida su tabla), conforme lo exigen sus requerimientos de crecimiento-desarrollo, mientras que en el adulto resulta cuantitativamente más importante, aún, el hierro proveniente de la desintegración de su hemoglobina que el que ingresa por vía intestinal.

### **A1. Formas reducida y oxidada del hierro**

La absorción de hierro inorgánico exige que éste se encuentre en forma soluble, circunstancia que resultará *favorecida* por: **1**), un **pH** ácido gracias al **HCl** gástrico que desagua en la primera porción del duodeno, facilitando su ionización y consiguiente solubilización: el proceso se inicia en el estómago, previa liberación del **Fe** de los alimentos por acción del ácido clorhídrico (**HCl**), ionizándose a su estado ferroso, **Fe<sup>2+</sup>**, que es la forma más apta para su absorción; **2**), la formación de complejos solubles con los ácidos ascórbico, pirúvico, láctico, cítrico, málico, succínico, ciertos aminoácidos: cisteína, metionina, valina, lisina e histidina; así como los dipéptidos y tri péptidos, que contienen algunos de los aminoácidos recién citados.

Concretamente, el ácido ascórbico (vitamina **C**) incrementa la biodisponibilidad del hierro inorgánico, sobre todo del **Fe<sup>2+</sup>**: experimentalmente, se demostró que la incorporación del hierro por vía digestiva es cuantiosa en las ratas inyectadas con dosis variables de ácido ascórbico (Gandarias). Tal efecto favorable podría atribuirse a que el ácido ascórbico y, en general cualquier ácido, impiden la tendencia de los fitatos, quelatos y taninos a la formación de compuestos insolubles que restringen notablemente la absorción gastrointestinal del hierro.

*La medida más natural y conveniente para potenciar la pobre absorción del hierro inorgánico de los alimentos se consigue incluyendo en su ingesta productos ricos en **hierro hemínico** o **hierro orgánico** (carnes, pollo, pescado, moluscos); esta asociación es practica habitual, al tomar un plato de legumbres (alubias, lentejas,...) seguido de otro de carne, pescado. Y lo más fácil aún para conseguir el beneficio deseado, lo es una paella con pollo, o mariscos; o un plato de arroz con almejas,...*

Una situación contraria es la que, precisamente, acaece en la hipoclorhidria; y más aún, en la aclorhidria, en que se denota una escasa absorción del hierro; concretamente, en el cáncer de estómago y en la anemia perniciosa, procesos clínicos que cursan con una acidez gástrica prácticamente nula, la absorción de hierro es del todo defectuosa.

### **A2. Rivales en la absorción del hierro**

Entre los minerales y oligoelementos, compiten con el hierro los siguientes: **Cu, Pb, Zn, Co, Ca, Cd, Mn y Si**.

Asimismo restringen la absorción intestinal de hierro las siguientes sustancias: oxalatos, quelantes como el **EDTA** (etilendiamino tetraacético), taninos, antiácidos, almidones, ovoalbúmina, arcilla, polifenoles y fosfatos, proclives todos ellos a la formación de compuestos insolubles al **pH** reinante en el intestino delgado.

Y moléculas como los *fitatos*, abundantes sobre todo en cereales no refinados (fibra alimentaria), también obstaculizan la absorción intestinal del hierro y calcio. *Merece resaltarse a este respecto que la ingesta excesiva y prolongada de fibra alimentaria puede restringir significativamente la absorción de hierro y de calcio, induciendo, a largo plazo, anemia e importante déficit de calcio.*

### **A3.- Fitasa**

En nutrición animal, especialmente, los cerditos alimentados con semillas de harina de soja ricas en fitatos acusan una grave restricción de hierro y de fosfato, asunto que el grupo norteamericano de House (**2001**) ha resuelto satisfactoriamente, adicionando la enzima *fitasa* a la ingesta de dichos animales.

## **B. Mecanismo de absorción del hierro: Identificación de genes**

La particularidad o precisión del mecanismo de transporte, de cómo se capta o se absorbe el hierro, venía siendo un asunto muy debatido desde hacía largo tiempo, aunque con pocos avances concluyentes, hasta que se aplicaron técnicas de clonación-identificación *in vivo de genes clave*, que han permitido obtener resultados fructíferos y convincentes:

### **B1. El *Nramp-2* responsable del transporte o captación del hierro en el intestino.**

En **1997**, el grupo de investigación de Nancy Andrews clonó un gen **Nramp-2** codificador de una proteína **DMT-1** (“transportadora de metales divalentes-1”) o **DCT-1** (“transportadora de cationes divalentes”), responsable de varias misiones claves: una, del transporte-ingreso del hierro divalente (**Fe<sup>2+</sup>**) a través de la membrana apical de los enterocitos a su citosol (v. ap. **V- B6-B7** y fig. **1**); y otra final, también del transporte-ingreso de hierro divalente (**Fe<sup>2+</sup>**) hasta las mitocondrias de los eritroblastos, células que llevan a efecto la **eritropoyesis** (v. aps. **V- B10** y **VII**). El gen **Nramp-2** pertenece a la amplia familia **Nramp** (“Natural resistance associated macrophage protein”).

### **B2. Estructura de la DMT-1**

La **DMT-1** es una proteína con **12** dominios transmembrana y **561** aminoácidos, actuante como cotransportadora de cationes divalentes por acoplamiento con **H<sup>+</sup>** a favor de gradiente electroquímico; de esta forma, se asegura el cotransporte de cationes divalentes e hidrogeniones (**H<sup>+</sup>**), rebajando estos últimos el **pH** hasta un nivel adecuado para que se mantenga la solubilidad del hierro **Fe<sup>2+</sup>** antes de que se una a las proteínas de los enterocitos. El transporte del hierro corresponde al **IV** bucle intracelular; y las *mutaciones* que afecten a este dominio serán las que realmente comprometan la función de la **DMT-1**.

La **DMT-1** no sólo se encuentra en los enterocitos, sino también en riñón, cerebro, hígado, bazo, médula ósea, miocardio, testículos, mucosa gástrica y pulmones.

Pero, una mutación genética de **Nramp-2** codifica **C185Y**, una variante proteínica de la **DMT-1** que a nivel **185** de su cadena polipeptídica contiene **glicina** en vez de **arginina**. Y, precisamente, una mutación genética codificada del **Nramp2** como la de **G185R** es la que, además, ha permitido identificar la reponsabilidad de una defectuosa captación celular o absorción del hierro tanto por el *ratón microcítico* (**mk**) como por la *rata b* (rata de Belgrado), pacientes ambos roedores de **anemia microcítica hipocroma**. En estos prototipos de roedores, se detectó un defecto en el transporte de hierro, no sólo a nivel de los enterocitos sino también en la transferencia del *hierro trivalente* (**Fe<sup>3+</sup>**) seroplasmático aportado por la *transferrina* hasta los eritroblastos, donde la **DMT-1** lo incorporan, a su vez, a las **mitocondrias**, orgánulos en los que se efectúa la **eritropoyesis** (v. aps. **V-B1** y **VII**).

Ulteriormente, el hierro, de nuevo en forma de *hierro divalente* (**Fe<sup>2+</sup>**) se engarza con los nitrógenos de los grupos pirrólicos del **HEM** o grupo prostético de la **hemoglobina** (v. ap. **VI-E**; fig.3). Y la unión del **HEM** con una proteína tipo *histona* configura la *hemoglobina* (**Hb**) o pigmento de la sangre, cuyo color rojo se debe al hierro; y es, precisamente, este *hierro divalente* (**Fe<sup>2+</sup>**) de la **Hb** el que lleva a efecto su cometido más relevante de: fijación, transporte y cesión del oxígeno, triple función crucial al servicio de la respiración.

### **B3. Mecanismo de absorción del hierro hemínico.**

El hierro **orgánico**, especialmente el *hierro hemínico*, de procedencia animal - abundante en moluscos, ostras, carnes de mamíferos (lomo y carne roja de buey); de aves; y pescados (atún, salmón, ...)- se absorbe, con independencia del **pH** reinante, en la proporción, de un **25 %** o más. Y aunque su mecanismo de absorción no está aún bien establecido, se cita la evidencia de un **receptor/transportador del HEM** o grupo prostético de la hemoglobina (v. ap. **VI**), detectado en las células intestinales *Caco -2* (Worthington y cols, **2001**).

Una vez dentro de los enterocitos (**2**), la **ferroprotoporfirina (HEM)** resulta escindido por la acción de una **HEM-oxigenasa**, liberando **Fe<sup>2+</sup>**, que forma parte —junto con el **hierro inorgánico** o **hierro no hemínico**— del denominado *fondo común del hierro* (*Iron pool*) de los enterocitos, al que nos referimos también en los siguientes apartados.

### **B4. Mecanismo de absorción del hierro no hemínico: Identificación de genes**

La absorción del **hierro inorgánico** o **hierro no hemínico** procedente de diversos alimentos y presente en la luz intestinal se absorbe de dos formas distintas: mayoritariamente, como hierro divalente (**Fe<sup>2+</sup>**); y minoritariamente, como **hierro trivalente** (**Fe<sup>3+</sup>**). La absorción de hierro inorgánico o no hemínico resulta escasa, entre **10-15 %** del total que ingresa por aporte de la dieta en el aparato digestivo.

### B5. Absorción del hierro divalente.

Hay una situación previa en la que opera la *ferrit reductasa dcyt-b* (fig.1). Para su absorción, el **hierro inorgánico** o **hierro no hemínico**, presente en la luz intestinal, principalmente en su **segmento duodenal**, ha de transformarse previamente del **hierro férrico** o **trivalente** ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en **hierro ferroso** o **hierro divalente** ( $\text{Fe}^{2+}$ ). A tal fin cooperan la propia *ferrit-reductasa citocromo-b duodenal (dcyt-b) expresada* en las vesículas de la membrana apical con ribete en cepillo de los enterocitos (McKie, 2001) y otros agentes reductores que forman complejos solubles con los ácidos: ascórbico, pirúvico, láctico, cítrico, málico, succínico; con ciertos aminoácidos: cisteína, metionina, valina, lisina e histidina; así como con los dipéptidos y tripéptidos que contienen algunos de los aminoácidos recién citados, contribuyendo todos ellos a la estabilización del hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ).

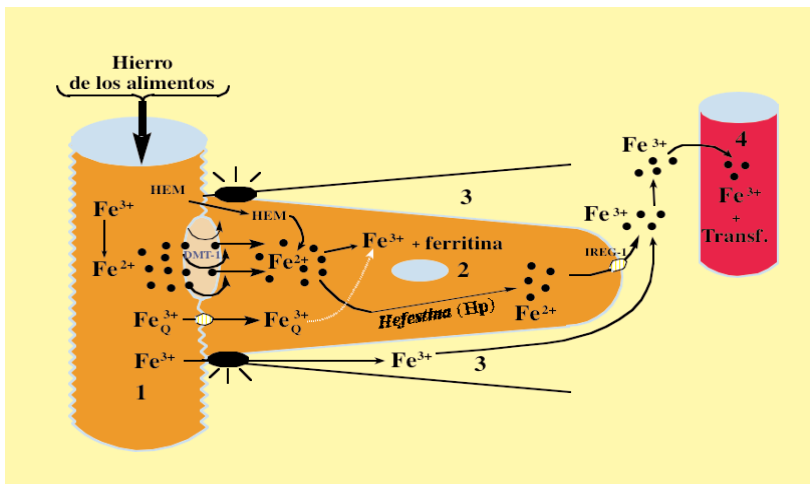


Fig. 1. Diagrama de las etapas de absorción del hierro (consúltese texto)

### B6. Primera etapa: Ingreso del hierro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en el citosol de los enterocitos (fig. 1)

A nivel molecular, la primera etapa de la **absorción intestinal** cursa (fig. 1) con el paso del hierro inorgánico divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) desde la luz intestinal (1), a través de la membrana apical con ribete en cepillo de los enterocitos, hasta el citosol (2) de los enterocitos, mediante la proteína **DMT-1** ("Dimetal transporter protein-1" o *proteína transportadora de metales divalentes- 1*); una proteína de **561** aminoácidos, también llamada **DCT-1** ("Dicationic transporter protein-1") o *proteína transportadora de cationes divalentes-1* (v. aps. **V-B1** y **B2**), codificada por el gen **Nramp-2**, clonado por Nancy Andrews (1997). La denominación **DCT-1** alude a que esta molécula es apta para transportar no sólo el  $\text{Fe}^{2+}$ , sino también otros cationes divalentes: **Cu**, **Zn**, **Mn**, **Ni**, **Co**, **Cd**...; el **Cu**, especialmente. El  $\text{Fe}^{2+}$  ingresado en el citosol forma parte de un *fondo común del hierro* (iron pool), del que también tratamos en la segunda etapa de absorción.

Una vez dentro del enterocito, el hierro se combina con la **apoferritina** generando **ferritina**, una proteína de almacenamiento (v. ap. **VIII**).

### B7. Segunda etapa (fig.1).

*Con su acceso al plasma intersticial o medio interno, el hierro logra, ya, su absorción efectiva.*

Tanto el hierro orgánico hemínico como el hierro inorgánico ingresados en los **enterocitos** entran a formar parte componente del denominado *fondo común del hierro* (*iron pool*) de estas células intestinales.

En esta segunda etapa de absorción intestinal, el hierro sale de los *enterocitos* (2) a través de su membrana basolateral hasta el *plasma intersticial* (3) o medio interno, del modo siguiente: el hierro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) para salir de los enterocitos (2) ha de oxidarse previamente, convirtiéndose de  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$  por efecto (Vulpe y cols, 1999) de una *ferrioxidasa*, denominada **hefestina** (**Hp**). Tras este efecto, el  $\text{Fe}^{3+}$  es ya apto para su conducción por la **ferroportina 1** (Donovan y cols, 2000), también denominada **IREG 1** (McKie y cols, 2000), a través de la membrana basolateral de los enterocitos, alcanzando el *plasma intersticial* (3) o *medio interno*, con lo que *se consuma así la absorción o asimilación efectiva del hierro*.

La **Hp** es una proteína de 1157 aa, análoga a la **ceruloplasmina**, pues contiene 6 átomos de cobre (v. **COBRE**, ap. **IX-E**) y convierte también el **hierro divalente** ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en **hierro trivalente** ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Un defecto del gen de **Hp** frustra dicha conversión de  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$ , motivando un defecto clave en la absorción intestinal del hierro que describimos en el apartado siguiente.

*En suma, el hierro ingresa, mayoritariamente, como  $\text{Fe}^{2+}$  desde la luz intestinal (1) al citosol de los enterocitos (2) a través de su membrana apical con ribete en cepillo; pero, sale como  $\text{Fe}^{3+}$  de los enterocitos (2) a través de su membrana basolateral hasta el plasma intersticial (3) o medio interno, que es cuando el hierro ha conseguido, ya, su absorción o asimilación efectiva.*

### B8. Anemia por mutación genética de Hp

Un defecto del gen de **Hp** codifica una **hefestina** incompetente: una **ferrioxidasa** incapaz de convertir el  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$ , con lo que se incapacita la salida del hierro (v. fig. 1 y aps. **V-B** y **XIV-B**) desde los *enterocitos* (2) al *plasma intersticial* o *medio interno* (3), frustrándose la consumación efectiva de la absorción del hierro, según explicábamos en el apartado anterior. Tal fallo abocaría, consecuentemente, a la aparición de una **anemia microcítica hipocroma** (v. ap. **X-A**).

Y análogamente, una mutación del gen de **Hp** es causa en el ratón de la **anemia ligada al sexo** (**sla**), caracterizada como una severa **anemia microcítica hipocroma** (v. ap. **X-A**).

### B9. Tercera etapa

Tras su paso al **plasma intersticial** (3), el  $\text{Fe}^{3+}$  es captado por los **receptores de transferrina** (**TfR**); y seguidamente, la **transferrina** (4) transporta el  $\text{Fe}^{3+}$  por vía seroplasmática a sus des-

tinios: **órganos de depósito** (hígado, bazo,...), donde funcionan los denominados *reguladores de almacenamiento*; y hasta los **eritroblastos**, donde funcionan los *reguladores eritroides*. A nivel de estas estructuras el hierro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ) aportado por la **transferrina** experimenta la acción de *ferri-reductasas* que lo convierten en  $\text{Fe}^{2+}$ , para que la **DMT-1** lo incorpora en los hepatocitos y otras células de los demás órganos de depósito; y asimismo, incorporarse en las mitocondrias de los **eritroblastos**, donde cunde la **eritropoyesis** (v. aps. **V-B1** y **VII**).

En las células de las **criptas de Lieberkühn** del duodeno se expresan las mutaciones de la proteína **HFE** (v. ap. **XIV**) y de otras proteínas génicas (v. ap. **XIV** y su tabla) en los pacientes de **hemocromatosis hereditaria (HH)**, patología genético-metabólica, caracterizada por un creciente almacenamiento excesivo de hierro (v. ap. **XIV**).

En condiciones normales, el gen codifica la proteína **HFE** (v. ap. **XIV**), que denota una gran avidez por los *receptores de transferrina (TfR)*, que es la proteína seroplasmática transportadora del  $\text{Fe}^{3+}$ , compitiendo-recortando la apetencia de la **transferrina** por sus propios receptores (**TfR**). De este modo, logra frenarse el creciente almacenamiento excesivo de hierro, característico de la **hemocromatosis** (v. ap. **XIV**). Experimentalmente, la delección de dicho gen (Rothenberg y Voland, 1996) induce, análogamente, una sobrecarga intracelular del hierro semejante a la de la propia **hemocromatosis hereditaria (HH)**, descrita en el apartado **XIV**.

### **B10. Absorción del hierro férrico o hierro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ). El fondo común del hierro**

Este proceso, descrito por Conrad y Umbrecht (1998) y revisado por Umbreit, Conrad y cols (2001), es minoritario. El hierro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ) que permanece soluble en el estómago - gracias al pH ácido que presta el clorhídrico secretado por las células parietales u oxínticas - resulta *quelado* por las mucinas gástricas (glicoproteínas protectoras) y pasa al duodeno, a cuyo nivel cunde su máxima absorción, mediante el paso del  $\text{Fe}^{3+}$  desde la luz intestinal (1) a los enterocitos (2) a través de su membrana con ribete en cepillo, gracias a la interacción de la **mobilferrina** con la  **$\beta$ 3-integrina** de la que se sirve como de un vehículo-conductor para su travesía. Una vez en el citosol, el  $\text{Fe}^{3+}$  se asocia a un complejo de **520 kD** denominado **paraferritina** que contiene **integrina**, **mobilferrina** y una *flavínmonooxigenasa*. Este complejo opera como una *ferri-reductasa*, que convierte el **hierro trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ )** en **hierro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ )**, entrando a formar parte del *fondo común del hierro* (iron pool) de los *enterocitos*, disponible, ya, para ulterior formación de compuestos tipo **HEM**, como el grupo prostético de la **hemoglobina** (v. ap. **VI-E**), y de otros **HEM**-compuestos hemínicos.

### **C. Mecanismo regulador. Tándem apoferritina-transferrina**

La penetración de hierro en los enterocitos obedece a las normas que rigen los procesos de transporte activo (v. ap. **V-A**). El hierro que ingresa en los enterocitos activa la producción de una proteína denominada **apoferritina**, a la que se une en parte, formando **ferritina**, un complejo de almacenamiento (v. ap. **VIII**). El resto de apoferritina así como el excedente de ferritina no convertido en **transferrina** se eliminan, a causa de procesos exfoliativos de la mucosa duodenal. El equilibrio del **tándem apoferritina - ferritina** es dinámico. Recalquemos que la

absorción del hierro aumenta en proporción a sus necesidades, influyendo directamente su concentración en los enterocitos. El hombre y los animales carenciados por hemorragias, o los que padecen anemia hipocrómica o ferropénica, absorben altas proporciones de hierro (hasta un 20 % del aportado por la dieta) frente al 5-10 % de los seres normales. Y al contrario, cuando el contenido de hierro en los enterocitos es normal o elevado su absorción está restringida.

Los niveles de hierro y **transferrina** son notablemente elevados en el líquido cefalorraquídeo de los cerebros perinatales (Beard y Piñero, 1998). El cerebro parece obtener hierro principalmente a través de **transferrina** de las células endoteliales microvasculares (Connor y Benkovic, 1992). Las mayores concentraciones de hierro en el s. n. c. se localizan en los ganglios de la base (globus pallidus, núcleo caudado, putamen y substantia nigra).

El **tándem apoferritina-ferritina** operaría como un *mecanismo regulador* para impedir una absorción de hierro desproporcionada e inconveniente. Aunque este problema dista aún de resolverse, hay ciertas novedades científicas muy sugestivas a partir del descubrimiento de la **hepcidina**, un polipéptido regulador del que tratamos en el apartado inmediato.

#### **D. La hepcidina, hormona mediadora entre necesidad de hierro y su absorción; y activadora-potenciadora del sistema inmunológico**

Park y cols (2001) identificaron en sangre y orina la **hepcidina** o **HAMP** (“hepcidin antimicrobial peptide”), un polipéptido antimicrobiano y antifúngico de 25 aminoácidos, con predominante expresión génica hepática. *La hepcidina ejerce el siguiente doble efecto sobre el hierro circulante*: su restricción drástica por intensa absorción intestinal más un cuantioso secuestro de hierro por los macrófagos, con la consiguiente merma progresiva de hierro seroplasmático (hiposideremia creciente), hasta surgir una anemia ferropénica de grado variable (v. ap. X-A).

En suma, *por los efectos recién citados, la hepcidina tiende a rebajar los niveles de sideremia y de los depósitos de hierro.*

##### **D1. Situaciones inductoras de la producción-actividad de hepcidina:**

1.- En los procesos inflamatorios crónicos, **PIC** (cáncer, artritis...) se multiplica extraordinariamente la producción de **hepcidina**, con su doble efecto de restricción drástica de la absorción intestinal de hierro y cuantioso secuestro de hierro por los macrófagos, creándose la *anemia de la enfermedad crónica (AEC)*, una anemia ferropénica (v. ap. A).

2.- El incremento de los niveles de **transferrina (Tf)**, proteína seroplasmática transportadora del **Fe<sup>3+</sup>**, induce una pronta producción hepática de **hepcidina**, con el doble efecto precitado en el punto anterior. Consecuentemente, la sobreproducción de **hepcidina** induciría **anemia**. Incluso, han sido detectados **hepcidinomas** (del Castillo y de Portugal, 2003) hepáticos (adenomas de hígado) causantes de intensa anemia hipocroma refractaria al hierro, que sólo responde satisfactoriamente a la extirpación de esas tumoraciones.



Y lo contrario, un **déficit de hepcidina** o sus **mutaciones genéticas** causarían diferentes tipos de variantes de **sobrecargas de hierro**, que referimos a continuación:

La mutación del gen de **hepcidina 19q** (Roetto y cols, 2003) genera una **hemocromatosis juvenil severa** (v. ap. XIV-A ); otro ejemplo es el de la **HFE2B** por mutaciones en el gen **HAMP** codificador de la **hepcidina** (Papanicolau y cols., 2003); y otro, el de los ratones con delección génica de **hepcidina** (Viatte y cols., 2003) que desarrollan una severa sobrecarga de hierro similar a la hallada en la **hemocromatosis hereditaria humana** (v. ap. XIV-A ) y a la del ratón mutante **HFE-1**.

Una variante extra del ingreso de hierro es su *anclaje en los fagocitos de la capa submucosa intestinal* y en la *red de linfáticos regionales*, sobre todo cuando acceden al intestino altas y repetidas proporciones de este mineral, lo que se interpreta como una *activación-potenciación del sistema inmunológico ejercida por la hepcidina*.

### E. La hemojuvelina (HJV), una nueva proteína que contrarresta la acción de la hepcidina

El gen de la **HFE-2** encauza la producción de **hemojuvelina (HJV)**, una proteína de **426** aminoácidos. Papanikolau y cols (2003) identificaron el gen de la **hemojuvelina (HJV)** en el cromosoma **1q21 (HFE2A; 602390)**: la **HJV** mutante **G320V** contrarresta la actividad de la **hepcidina**, inactivando su función característica (v. ap. precedente, V-D) de restringir la absorción intestinal de hierro y activar el efecto de los macrófagos que lo atrapan (v. ap. V-D y X-A), con lo que se aboca a la **hemocromatosis juvenil** (v. aps. V-D, E y XIV-A), dolencia muy extendida en Grecia

Aunque sobre la regulación de la **HJV** por la **hepcidina (HEP)** no haya una clara definición funcional, entendemos que la **hepcidina tiende** a producir **hiposideremia**, mientras que la **hemojuvelina tiende** a producir **hipersideremia**, según lo indican las flechas adjuntas:



## VI.— Circulación del hierro por la sangre

### A. Sideremia (SI)

El hierro, sale (v. fig 1) a través de la membrana basolateral de los enterocitos (2) al líquido intersticial (3), cruza la pared capilar (v. fig 1 y ap. V-B9) y se incorpora al plasma sanguíneo (4), en donde por acción de la **ceruloplasmina** resulta oxidado hasta su forma férrica, **Fe<sup>3+</sup>**, uniéndose en la proporción de **2:1** a la **transferrina (Tf)** o **siderofilina**, una **β<sub>1</sub>**- globulina de **80 kD** que lo transporta a los depósitos (hígado, bazo,...) y eritroblastos de la médula ósea; a este nivel, el **Fe<sup>3+</sup>** ha de convertirse nuevamente en **Fe<sup>2+</sup>**, propiciando la **eritropoyesis** y la **biosíntesis de hemoglobina** (Blacque Belair y cols, 1991). Este hierro férrico (**Fe<sup>3+</sup>**) o hierro seroplasmático, comunmente conocido como **sideremia (SI** o “Plasma Iron”), alcanza una concentración media

de **120 mcg/dL** en el hombre y de **105 mcg/dL** en la mujer (v. ap. **VI**), mostrando un ritmo circadiano con valores máximos desde la madrugada hasta media mañana; y mínimos, desde media tarde hasta el anochecer. Este ritmo se altera por el estrés y la fatiga; e incluso, se invierte en los trabajadores nocturnos.

Hay variaciones fisiológicas de la sideremia, anotándose valores medios elevados en el recién nacido que superan los **200 mcg/dL**. Por el contrario, la sideremia desciende en la mujer gestante a partir de los **4 meses** de embarazo.

### **A1. Variaciones patológicas:**

#### **Aumentos:**

Anemias hemolíticas.

Anemias megaloblásticas consecuentes a carencias de vit. **B12** y/o ácido fólico.

Talasemia.

Hemocromatosis.

Hepatitis.

Leucemias agudas

Nefritis

Estrógenos y Contraceptivos orales.

Intoxicaciones agudas por terapia férrica excesiva.

Transfusiones repetidas.

#### **Descensos:**

Anemias ferropénicas.

Hemorragias reiteradas en distintos lugares (digestivas, urinarias, respiratorias).

Malabsorción.

Procesos inflamatorios y cancerosos.

Nefrosis.

La transferrina distribuye hierro por todo el organismo: a los eritroblastos de la médula ósea, principalmente, y en menores proporciones a los hepatocitos y linfa. Así, el hierro accede por endocitosis a través de los receptores de membrana de los eritroblastos de la médula ósea, cuyas mitocondrias lo aprovechan incorporándolo a la **protoporfirina III**, en el curso de una reacción catalizada por una *ferroquetalasa*, (v. ap. **VI-E**) para completar la síntesis de **ferroprotoporfirina** o **HEMO**, o grupo prostético de la **Hb** (fig. 3). Así, más del **75 %** del hierro inorgánico se convierte prontamente en hierro orgánico o hierro hemínico que se une a las proteínas correspondientes para generar **hemoglobina** y **mioglobina**. El hierro inorgánico se *aprovecha*, además, para formar hemosiderina, citocromos y enzimas no hemínicos o proteidos ferrosulfurados. La porción de hierro excedente se almacena en forma de **ferritina** (v. ap. **XI-A**). Asimismo, en las hembras gestantes la transferrina aporta hierro a la **placenta**, desde donde pasa al plasma sanguíneo distribuyéndose por los tejidos del feto. En los últimos meses de la gestación, el traspaso de hierro al feto se estima en **2-4 mg** diarios, lo que significa una pérdida significativa para la madre.

## **B. Receptores de transferrina (TfR)**

Están situados en hoyitos de la membrana de eritrocitos y de otras células en los que anclan las moléculas de transferrina, aportando hierro que, posteriormente, la proteína **DMT-1** (v. ap. **IV-B1**) despacha a las **mitocondrias** de los **eritroblastos**, células inmaduras precursoras de los **eritrocitos** o **hematíes**. La estructura de estos receptores es un dímero glicoproteico de **90 kd** con sus dos polipéptidos interconectados por puentes disulfuro. El gen de estos receptores ocupa un *locus* situado al final del brazo largo del cromosoma **3**.

### **B1. Variaciones fisiológicas de la transferrina**

Los valores de **transferrina** son bajos en el neonato y anciano, aumentando a partir de los **6 meses-1 año**. En todo caso, en el líquido cefalorraquídeo de los neonatos los niveles de hierro y transferrina son altos (Cornforth. et al., **1982**)

### **B2. Variaciones patológicas de la transferrina**

#### **Aumentos:**

Hiposiderosis por diversas causas (malabsorción, sangrías reiteradas y otras ).

Síndrome porto-cava (cirrosis).

Contraceptivos orales y medicación prolongada de estrógenos.

#### **Descensos:**

Nefrosis.

Hipoproteinemia global por dieta hipoproteica.

Procesos infecciosos y tumorales malignos.

Insuficiencia hepática severa.

Atransferrinemia congénita.

Terapia esteroidea prolongada (corticosteroides, sexosteroides).

## **C. Capacidad total de fijación del hierro (CTFH)**

Conocida internacionalmente por el anagrama **TIBC** (“Total Iron Binding Capacity”) o *Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)*, se valora en suero la cantidad de hierro que puede fijar la transferrina. Su valor normal ronda entre **300 - 360 mcg/dL**; valor medio, **330 mcg/dL**) de suero.

Normalmente, la  *saturación de la transferrina (STf)* dista de ser completa, pues sólo fija entre **35-40 %** de cuanto es capaz. Según un ejemplo, la **STf** resulta de dividir el valor de la **side-remia: 120 mcg/dL**, como valor medio en el hombre; y de **105 mcg/dL**, en la mujer por el de la **TIBC(330 mcg/dL**, como valor medio):

$$\text{STf} = \text{SI} \times 100/\text{TIBC} = 120 \times 100/330 = 36 \% \text{ de saturación}$$

A la **STf** se le conoce también como *capacidad no saturada de fijación del hierro (CNSFH)*; y también, por el anagrama internacional **UIBC** («Unsaturated Iron Binding Capacity») o *Capacidad de fijación del hierro insaturado (CFHI)*.

Por tanto:

$$\text{SI} + \text{CNSFH} = \text{CTFH} \quad \text{o} \quad \text{SI} + \text{UIBC} = \text{TIBC}$$

#### **D. Ferritina sérica como índice de sobrecarga de hierro**

Sus valores normales son: **120** mcg/dL en hombres y **105** mcg/dL en mujeres. La importancia de su presencia en suero o plasma merece anticiparse en esta sección, ya que es un índice específico del nivel de los depósitos de hierro.

##### **D1. Variaciones fisiológicas de la ferritinemia**

Valores elevados en el neonato hasta los **6** meses-**1** año, descendiendo a partir de esta edad hasta los **8-10** años en que se alcanzan niveles como los del adulto. Valores más bajos en la mujer hasta la menopausia, exclusive.

##### **D2. Variaciones patológicas de la ferritinemia**

Por sobrecarga de hierro, la **ferritina** puede alcanzar concentraciones enormes: de **1.000-2.500** mcg/dL en pacientes sometidos a cuantiosas transfusiones; y hasta de **5.000** mcg/dL en pacientes que acumulan excesivas proporciones de hierro (hemocromatosis, hemosiderosis). Para más detalles, consúltense los apartados **XI-A y B**, **XVI** y **XVII**.

#### **Aumentos**

Procesos infecciosos y cancerosos.  
Anemias hiposiderémicas.  
Enfermedad de Hodgkin.  
Hepatitis.  
Alcoholismo.  
Artritis reumatoide.

#### **Descensos**

Anemias hiposiderémicas.  
Hiposideremia del embarazo en gestantes con carencia en hierro.  
Malabsorción.  
Hemodializados.

#### **E. Hemoglobina (Hb). El hierro de los hematíes**

La hemoglobina, **Hb** (v. fig. 2), es una hemoproteína de **64,5 kD**, constituida como todas ellas por un grupo prostético, el **hem** o **hemo** y un grupo proteico, la **globina**. La *biosíntesis* de la **Hb** se efectúa en los *eritroblastos* o eritrocitos (hematíes) inmaduros.

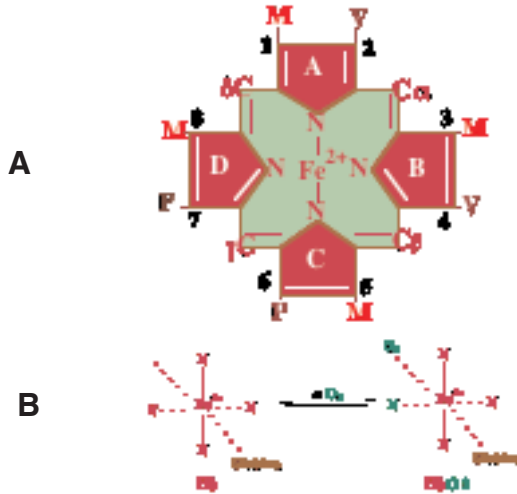


Fig. 2.— En A, **ferroprotoporfirina** o **HEM**: 1,3,5,8-tetrametil 2,4-divinil 6,7-dipropionil-ferroporfirina. M, metílico; P, propiónico; V, vinílico. En B, diagramas de hemoglobina (**Hb**) y oxihemoglobina (**HbO<sub>2</sub>**), con flecha de interconversión entre ellas por efecto del O<sub>2</sub>.

### Biosíntesis del HEM

El **HEM** inicia su proceso de síntesis (v. fig. 3) con estas dos reacciones: 1), formación de **delta-aminolevulinato** por reacción entre **glicina** y **succinil-CoA**, en operación catalizada por la **delta-levulinatosintetasa**, actuando como coenzima el **piridoxalfosfato**; y el **Mg<sup>2+</sup>** como cofactor; y 2), formación de **porfobilinógeno (PBG)** por conversión de dos moléculas de delta-amino-levulinato en una de **PBG**, en operación catalizada por la **delta-aminolevulinato deshidrogenasa** o **porfibilinógeno sintetasa (PBGS)**.

La unión entre cuatro porfobilinógenos (**4 pirroles**) genera el **uroporfirinógeno III**, a partir del cual se forma **coproporfirinógeno III**. La cooperación entre la **uroporfirinógeno III sintetasa** y la **uroporfirinógeno I sintetasa** genera, finalmente, **protoporfirina IX**, molécula que gracias a la acción catalítica de una **ferroquetalasa** fija un átomo de **Fe** a sus nitrógenos pirrólicos generando el grupo prostético **HEM** o **ferroprotoporfirina**. Ulteriormente, la unión de **HEM** más globina forma la **hemoglobina, Hb**.

La fijación de oxígeno por la **Hb** es proporcional a la tensión del **O<sub>2</sub>** presente, alcanzando, por ello, un máximo de **1,34 ml de O<sub>2</sub>/g de Hb**, alcanzando en sangre arterial oxigenada y a nivel pulmonar una concentración de **O<sub>2</sub>** del **20 %**. Y por el contrario, a nivel periférico, en que la tensión de **O<sub>2</sub>** es mínima, la **HbO<sub>2</sub>** se disocia en **Hb** y **O<sub>2</sub>**, aprovisionando de este gas a los tejidos, con lo que la sangre arterial se transforma en sangre venosa, con una proporción de **O<sub>2</sub>** entre **14-15 %**.

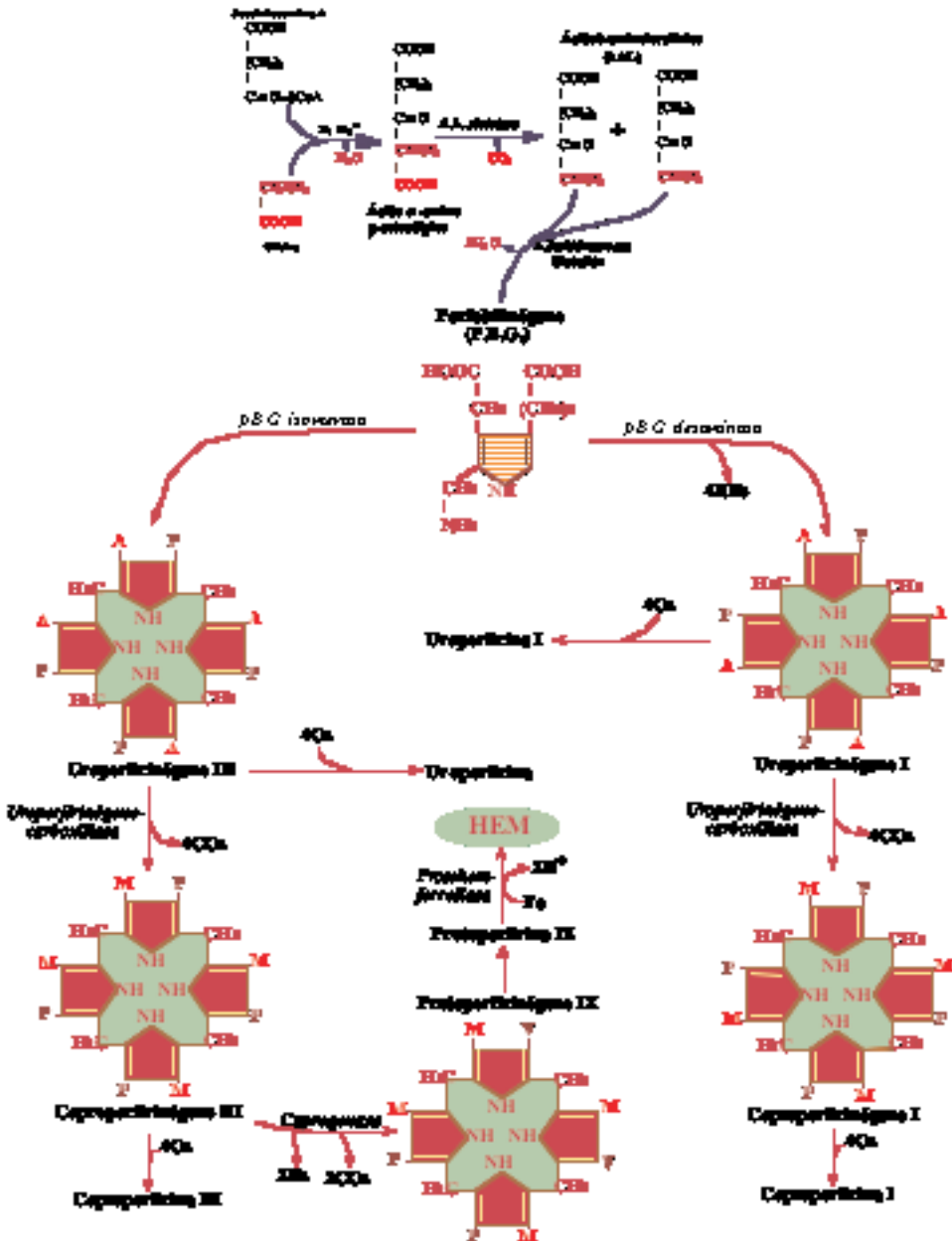


Fig. 3.—Etapas de la biosíntesis del HEM (Consulte texto, ap. VI-E). A, acético; M, metílico; P, propiónico; V, vinílico. Estructura del HEM (v. fig. 3-A)

La globina de la **Hb** en el adulto, es una histona con dos cadenas polipeptídicas  $\alpha$  y dos cadenas polipeptídicas  $\beta$  : ( $\alpha_2\beta_2$ ). Cada polipéptido está unido a un grupo HEM, mediante cuyo hie-

ro en forma ferrosa o divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) puede fijar, transportar y ceder  $\text{O}_2$ . La proporción de **Hb** en sangre es de # **14-15 g/dL** en el hombre y de **13-14 g/dL** en la mujer, lo que totaliza **750 g** en los **5** litros de sangre del hombre; algo menos en la mujer, que totaliza unos **600 g** en sus **4,5** litros de sangre. El hierro de la **Hb** entra en la proporción de **0,334 Fe %**, con lo que asciende a **2,55 g** en el hombre y **2 g** en la mujer. Por tanto, el grueso del hierro presente en los hematíes o eritrocitos como hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) **hemínico**, componente del grupo prostético de la **Hb**, representa en el hombre # **65 %** del **CTFe** (v. ap. **II**); algo menos en la mujer, # **60 %**.

Este hierro, que se halla en forma reducida,  $\text{Fe}^{2+}$ , dota a la **Hb** de la *insustituible cualidad de fijar, transportar y ceder oxígeno, lo que representa la infraestructura bioquímica esencial de la respiración.*

La duración de la vida de los eritrocitos o hematíes es muy variable: desde **204** días, en pollos y patos a **140-150** días en rumiantes y équidos; y unos **120** días en humanos. Al final de esos plazos, los eritrocitos son fagocitados, principalmente, en bazo e hígado, catabolizándose la molécula de **Hb** con liberación del hierro que se une a la **transferrina sérica**, distribuyéndose por todo el organismo. Una gran proporción de este hierro es reaprovechado por los eritroblastos para nuevos procesos de síntesis de **Hb**.

## **Pruebas básicas de laboratorio para diagnóstico de anemias**

### **1.-Valores hematimétricos**

**VCM** (Volumen corpuscular medio). Normal, **82-92** micras cúbicas:valor específico para diferenciar las anemias: normocítica, macrocítica y microcítica.

**HCM** (hemoglobina corpuscular media). Normal, **27-32** pg.

Valores < **27** pg, **anemia microcítica**.

Valores > **35** pg, **anemia macrocítica**.

**CMHC** (Concentración media de hemoglobina corpuscular). Normal, **32-36 %**

Valores < **32 %**, **anemias normocrónica e hipocrónica**.

Valores > **36 %**, **anemia hiperocrónica**.

### **2.- Recuento de hematíes**

**Mujeres: 4,5-5 millones/mm<sup>3</sup>.**

**Hombres: 5-5,5 millones/mm<sup>3</sup>**

### **3.- Hemoglobina:**

**Mujeres: 13-14 g/dL**

**Hombres: 14-15 g/dL**

#### 4.- Valor hematocrito

Mujeres: 42 %

Hombres: 47 %

#### 5.-Reticulocitos

Niños: 2- 6 %

Hombres: 0,5- 2 %

#### 6.- Ferritina sérica

Mujeres: 105 g/dL.

Hombres:120 g/dL

#### 7.-Transferrina.- Porcentaje de saturación

Mujeres: 35 %

Hombres:35 %

#### 8.- Capacidad total de fijación de hierro (CTFH o TIBC)

Mujeres: 300-360 mcg/dL

Hombres: 300-360 mcg/dL

#### 9 .- Reticulocitos. Hierro sérico (SI)

Mujeres: 105 mcg/dl.

Hombres: 120 mcg/dL

### F. Mutaciones genéticas de la hemoglobina: Anemia falciforme

Se distinguen varios tipos de hemoglobinas con defectos estructurales, de los que transcribimos los tres siguientes: **HbC**, **HbE** y **HbS**, todas ellas por mutaciones genéticas que afectan a las cadenas de beta-globina.

La mutación genética en la **HbC** corresponde a la posición **6**, con sustitución de **glutamina** por **lisina**. La mutación genética de la **HbE** afecta a la posición **26**, con sustitución de **glutamato** por **lisina**. La mutación de la **HbS** se describe a continuación, bajo el título de:

#### Anemia falciforme o anemia drepanocítica, hemoglobinosis S

Es una anemia hemolítica crónica de carácter genético que afecta a la raza negra. Esta patología resulta de una mutación de la **hemoglobina S**, en la que a nivel **6** de sus *cadena polipeptídica beta*, la **valina** sustituye al **glutamato** con lo que la **HbS** se torna menos soluble que la hemoglobina normal o **HbA**, precipitando fácilmente en cristales alargados que deforman la figu-



ra de los hematíes o eritrocitos adquiriendo un característico *aspecto de hoz* y una *fragilidad* acusada; de ahí, sus títulos respectivos de **anemia falciforme** y **anemia drepanocítica**. Tal deformación de los eritrocitos causa alteraciones circulatorias en la red capilar; y consecuentemente, una baja capacidad de oxigenación tisular (Arilla, 1997). En suma, resulta sensiblemente afectado el intercambio gaseoso a nivel capilar, comprometiendo la oxigenación tisular; y por tanto la capacidad para realizar ejercicios físicos intensos y/o sostenidos. Esta situación se agrava en zonas geográficas altas con atmósferas hipobáricas, donde la presión de oxígeno ambiental disminuye progresivamente a medida que aumenta la altitud. Por ello, es obligado informar de este riesgo a los pacientes de dicha patología.

Se distinguen dos variantes principales de **anemia falciforme**: *homocigótica* y *heterocigótica*. La *variante homocigótica*, menos frecuente, de carácter grave, intensamente hemolítica, cursa con hipohemoglobinemia y reticulocitosis, a lo que se asocia un cuadro aparatoso de isquemia, trombosis repetidas, obstrucciones microcirculatorias consecuentes a la rigidez de sus hematíes que entorpecer su circulación por los capilares, causando crisis vasoclusivas e infartos diversos: pulmonares, esplénicos, mesentéricos, abdominales (con vómitos repetidos) y repercusiones en distintos territorios: sistema nervioso central, afectando a diversos pares craneales, síndrome doloroso del dorso de manos y pies, artrosis diversas, necrosis osteoarticulares...

Otros rasgos frecuentes y también destacados son los siguientes: retardo-deterioro del crecimiento y desarrollo, hipogonadismo masculino, hiperamoniemia, deficiente inmunidad celular y pobre adaptación a la oscuridad, que mejoran en muchos casos por suplementos con sales de zinc (Gandarias y Sabino, 2002: ZINC, aps. I y X-C). De hecho (Prasad, 2002), ha constatado una frecuente deficiencia de zinc en pacientes de anemia falciforme. Y también se han detectado en gran número de estos pacientes altos niveles de **homocisteinemia**; esto constituye un serio **factor de riesgo cardiovascular**, que suele acompañarse de deficiencias en **B6**, **folato** (vit. **B9**) y **B12**, vitaminas todas ellas que previenen contra la **hiperhomocisteinemia** (Gandarias y Sabino, 2000: COBALTO (Co)-VITAMINA B12 Y FOLATO, ap.VI-C). Y como contraprueba, resalta felizmente el hecho de que la **situación hipercisteinémica**, en una gran proporción de estos pacientes, responde favorablemente al aporte asociado de **B6**, **B9** y **B12**.

La variante **heterocigótica (Hb AS)**, más frecuente, no grave; cursa con **hipostenuria** y aunque sus eritrocitos son falciformes no acusa hemólisis

## G. Laboratorio

Células en hoz o falciformes; *valor hematócrito* < **30**, por la severa anemia hemolítica Poiquilocitosis, anisocitosis; cuerpos de Howell-Jolly, policromatofilia. **Hemoglobina** < **10** g/dL. Reticulocitos: en torno al **10** %; leucocitosis, trombocitosis, salvo durante las crisis vasoclusivas en que se denota **trombocitopenia**. *Incrementos en la actividad fibrinolítica* y del factor **VIII** u **VIIIc** de la coagulación. *Incrementos en la actividad enzimática de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina*. Bilirrubinemia moderada, **2-3** mg/dL. Frecuente **hiperamoniemia**. *Hipoactividad enzimática de la carbonato anhidrasa* de los hematíes y de la *timidín kinasa* en tejido conjuntivo cutáneo, así como notable déficit de colágeno.

**Pruebas electroforéticas: predominio de la HbS, ausencia de HbA y proporción normal de HbA2.**

La variante *heterocigótica* (**HbAS**), en que coexisten las dos formas de hemoglobina, **A** y **S**, cursa sin hemólisis; y con anemia leve, lo que le hace más tolerable. Es moralmente obligado advertir-resaltar que *el mayor riesgo para estos pacientes es la práctica de ejercicios físicos intensos, ya que sus hemáties no pueden afrontar elevados consumos de oxígeno por su merma de capacidad de oxigenación consecuenta a las defectuosas características morfofuncionales de dichas células.*

**HbS- beta talasemia o enfermedad de Coolie**

El proceso clínico es dual, por concurrencia genética de **HbS** y de **talasemia beta**, por lo que junto al aspecto falciforme de los eritrocitos se aprecia una anemia microcítica hipocrómica de signo leve.

**VII.— Eritropoyesis**

Los eritrocitos o glóbulos rojos se generan en el curso de la denominada **eritropoyesis**, complejo fenómeno compensatorio frente a la **hemólisis fisiológica** o *muerte natural de los hemáties*, cuya vida en humanos dura, normalmente, unos **120** días. Y obviamente, la cuantía de la eritropoyesis se multiplica compensatoriamente como respuesta a las eventuales pérdidas de sangre por hemorragias.

La asociación vitamina **B12-folato** (v. Gandarias y Sabino, **2.000: COBALTO (Co)-VITAMINA B12 y FOLATO**, ap. **VI-E**) coparticipan en el proceso de metilación generadora del nucleósido **timidina**, molécula clave para la biosíntesis de **DNA**, contribuyendo a la **eritropoyesis**; y colaboran, además, en la biosíntesis de *purinas y pirimidinas* (**adenina, guanina, citosina, metilcitosina, uracilo, timina**), componentes de los ácidos nucleicos (**RNA y DNA**), favorecedores de la formación celular y de su funcionalismo, especialmente en sus aspectos genéticos y de biosíntesis de proteínas.

Y por contra, *la deficiencia en ambas vitaminas y/o simplemente en una de ellas deterioran los procesos de división celular y consiguiente maduración, motivando una detención de la eritropoyesis a niveles de inmadurez celular en la médula ósea, con megaloblastos, apareciendo en sangre un anemia macrocítica.*

La **eritropoyetina**, activa como lo indica su nombre, la **eritropoyesis** o elaboración de glóbulos rojos (eritrocitos). Esta hormona, producida mayoritariamente en el riñón y en menor escala en el hígado, es una glicoproteína rica en **glucosamina** y **ácido siálico**. La anemia y la hipoxia estimulan la producción de eritropoyetina. La intensa administración de eritropoyetina en el tratamiento de la anemia ocasionada por tumoraciones y/o radioterapia y quimioterapia es causa de una alta incidencia de trombosis (Xagena, **2003**). La **eritropoyetina** es muy codiciada como *doping* en los deportes, especialmente en el ciclismo.

### A. Células progenitoras. Línea eritroblástica

Los **proeritroblastos** (eritroblastos primitivos) o **megaloblastos**, así denominados por su gran tamaño, son las primeras células (nucleadas) que surgen durante el primer mes de la vida fetal en el mesénquima del **saco vitelino**, conformando los llamados **islotos sanguíneos**.

Posteriormente, a partir de los **40-50** días de embarazo, el **hígado** se erige como el órgano hematopoyético principal de la vida embrionaria-fetal, gestándose los **eritroblastos definitivos**, transformables, ya, en eritrocitos o hematíes (glóbulos rojos no nucleados). Hacia el **IV - V** mes de vida fetal, compiten, aunque a distancia, con el **bazo** y los **órganos linfoides**. Y es al final de la gestación, cuando decrece el protagonismo del hígado en la **hematopoyesis**, asumiéndolo en forma creciente la **médula ósea**. Por último, tras el parto, cesa el hígado en esta misión y es la médula ósea el único órgano dotado de **plena función hematopoyética**, con capacidad para generar hematíes o eritrocitos, granulocitos y plaquetas.

En la **línea eritroblástica** se suceden las siguientes células de la *serie roja* :

*Proeritroblasto* → *eritroblasto basófilo* → *eritroblasto policromatófilo* → *eritroblasto acidófilo* → *reticulocito* → *eritrocito o hematíe* (globulo rojo).

La deficiencia de hierro afecta con más frecuencia a recién nacidos, niños de corta edad, personas seniles, mujeres embarazadas y más aún a las que amamantan a sus hijos.

### Marcador de la eritropoyesis

Se obtiene midiendo, fluorimétricamente, en *sangre total* (Labbe y Rettmer, 1987) la relación entre *Zinc-protoporfirina* y *HEM*, **ZnPP/HEM**. El aumento de esta relación significa un acúmulo de **ZnPP** en las *células precursoras de los hematíes*, lo que marca un defecto en la marcha de la eritropoyesis por insuficiencia de hierro.

## VIII.— Proteínas de depósito

El hierro se acumula (v. ciclo metabólico del hierro, en fig. 4) en forma de **ferritina** y **hemosiderina** en hígado y médula ósea, principalmente; en menores proporciones, en bazo, músculo y miocardio. Así, se almacenan **250 -1.500** mg del hierro total del organismo.

### A. Ferritina. Reserva de primera línea

Es una ferroproteína de **450 kD**, que consta de una cubierta proteica de *apoferritina* integrada por **24** subunidades o polipéptidos y de una cavidad interior de **7** nm de diámetro con **Fe<sup>3+</sup>** en cristales de **hidroxifosfato férrico**. La cubierta proteica actúa como membrana selectiva que dispone de canales con poros de **6-8** nm tolerantes al paso (ingreso y salida) de hierro y moléculas de sacarosa, ácido ascórbico, monosacáridos, flavinmononucleótidos y desferrioxamina. En estos canales opera, además, una importante actividad enzimática, oxidando hasta **Fe<sup>3+</sup>** al **Fe<sup>2+</sup>**

que ingresa. Normalmente, el contenido en hierro de la ferritina es de **20-25 %**. Consecuentemente, la **ferritina** sérica está disminuida por escasez de hierro; y lo contrario acaece por defecto en la utilización del hierro.

La ferritina constituye la **reserva de primera línea**, disponible desde sus depósitos tan pronto urge el aporte de hierro tras una hemorragia o de un largo proceso clínico consuntivo. Esta respuesta de socorro, estimulante de la eritropoyesis, repercute, a su vez, en los receptores de membrana, *alertando* a la **apoferritina** que como responsable principal de la homeostasis operará de forma que la mucosa intestinal, en su afán incesante de restituir el equilibrio, propicie el ingreso de proporciones de hierro superiores a las correspondientes de una situación normal. La mucosa intestinal y el músculo almacenan menos hierro. Conviene resaltar que el *intercambio* de hierro entre ferritina y transferrina es *reversible*.

Los valores de ferritina en suero sanguíneo son indicadores puntuales del nivel de los depósitos de hierro del organismo (véase ap. **IX**).

Se distinguen más de dos docenas de **isoferritinas**, en sus dos variantes principales: **ferritina H** con monómeros de **20 kD**, predominante en miocardio, cooperadora en la biosíntesis del **HEM** y dotada de ciertas **actividad inmunosupresora**; y **ferritina L** con monómeros de **18 kD**, participante en el traspaso de hierro desde el sistema retículo endotelial (*células de Kupffer*) a los hepatocitos. Valores altos de **isoferritina H** en suero suelen detectarse en carcinomas, linfomas y otros procesos malignos.

### **B. Hemosiderina**

Es una proteína de depósito, poco hidrosoluble, presente en los lisosomas, semejante a la ferritina, aunque con un contenido de hierro superior, entre **10 y 45 %** de su peso. La hemosiderina contiene mayores proporciones de cristales de hidroxifosfato férrico que la ferritina. La saturación de la apoferritina determina que el exceso de hierro se acumule en forma de hemosiderina.

### **C. Mioglobina**

Es una hemoproteína de reserva de **O<sub>2</sub>** del músculo, de tipo monomérico con un **pm** de **16,9 kD**. El hierro de la mioglobina representa en el hombre # **10 %** del **CTFe** del organismo (v. ap. **II**). Este hierro, también ferroso o divalente, **Fe<sup>2+</sup>**, como el de la **Hb** (v ap. **VII-B**), cumple la eficaz misión de fijar y ceder **O<sub>2</sub>** en un órgano como el músculo tan necesitado de la provisión de este gas. Para comprender mejor esa misión esencial y salvadora, referimos cuanto sigue. La **lactiogénesis** se efectúa en ambiente anaerobio, ya que el **O<sub>2</sub>** previene del acúmulo excesivo de ácido láctico en el músculo, para el que resulta tóxico y paralizante. *La foca, el manatí, los delfines y otros mamíferos buceadores efectúan inmersiones prolongadas gracias a la cuantiosa reserva de O<sub>2</sub> que les proporciona el hierro de su abundante mioglobina.*

## **IX.— Eliminación de hierro**

Las pérdidas de hierro habituales, salvo por hemorragias, son discretas: **1 mg** diario en el hombre por exfoliación de células gatrointestinales. En la mujer, el equivalente a **1,5 mg** diario a

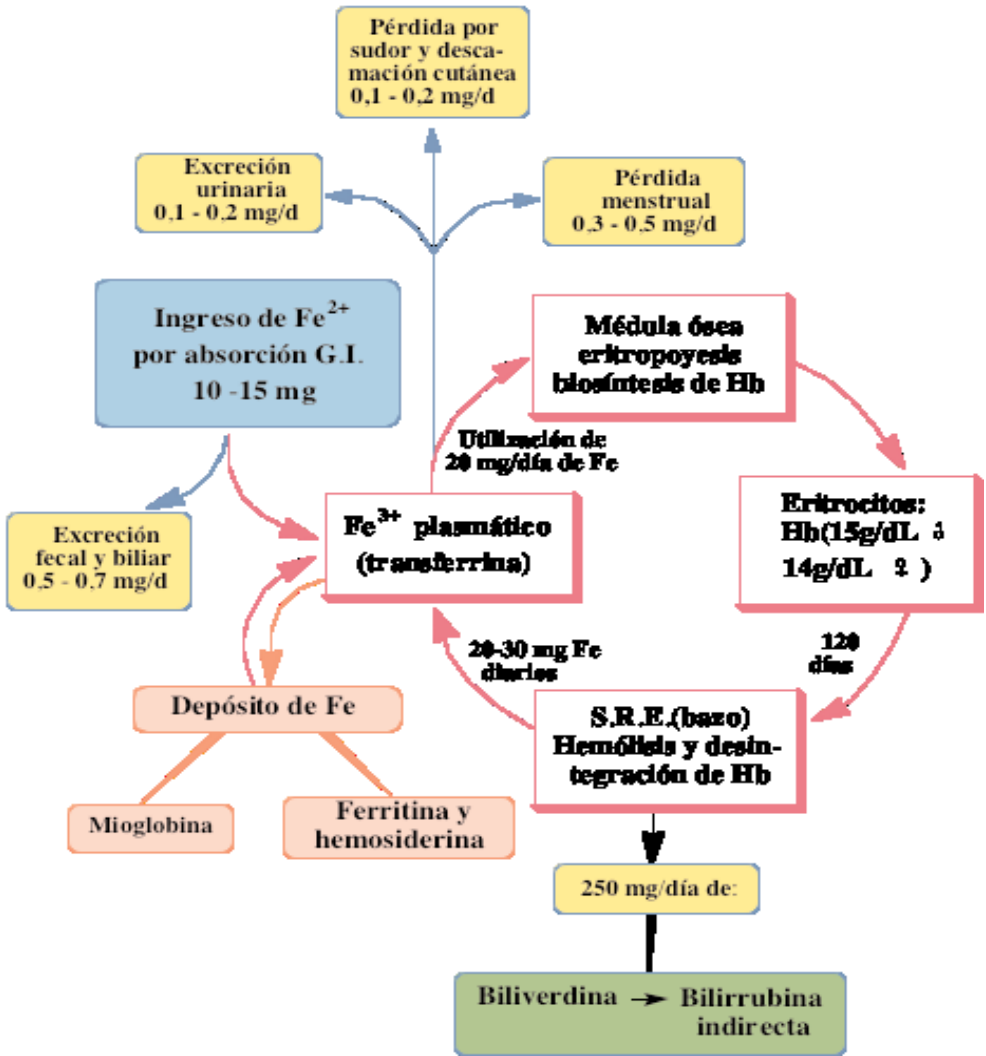


Fig. 4.— Homeostasis y ciclo metabólico del hierro. Consultar los textos correspondientes.

causa de la hemorragia menstrual, aunque por este motivo hay grandes variaciones: de unas a otras mujeres, la pérdida de sangre oscila entre **20** y más de **100 ml** en cada regla.

Las pérdidas más importantes corresponden a la **Hb** contenida en la sangre, evacuada por: el canal gastrointestinal, la bilis, el sudor, la exfoliación de células gastrointestinales y la orina.

Por todo esto insistimos en que, *normalmente*, para la **homeostasis del hierro** (v. ciclo del hierro) *lo es casi todo* el aporte dietético seguido de su absorción o aprovechamiento, *pero cuenta muy poco* la cuantía de su eliminación.

## X.— Deficiencia de hierro. Anemias

El término **anemia** alude a *sangre pobre*, causada por: *descenso* en el número de hematíes o glóbulos rojos/mm<sup>3</sup> y/o baja concentración de la *hemoglobina*; insuficiente *eritropoyesis*; *hemorragias* persistentes con hipovolemia; *hemólisis* intensa; déficit vitamínicos y/o de oligoelementos (**folato**, **B12**, **B6**, **C**; **Fe**, **Cu**, **Zn**); *defectos genéticos*; *hipoinmunidad*; o por la asociación de varias de estas causas.

El hierro de la sangre, salvo una mínima proporción que circula en el plasma vehiculado por la transferrina (**Tf**) ligada a sus receptores (**TfR**), se halla en su casi totalidad en la *hemoglobina*, **Hb** (v. ap. **VI-E**), pigmento del eritrocito o hematíe al que confiere su coloración y una irremplazable operatividad funcional de *captación*, *transporte* y *cesión* de **O<sub>2</sub>**.

Consecuentemente, la anemia apremia a los aparatos circulatorio y respiratorio, tendentes especialmente a compensar la deficiencia de oxígeno o hipoxia reinante. Por lo demás, una anemia con severa hemoglobinemia (**Hb** < 10 g/dL de sangre) cursa con múltiples signos-síntomas: debilidad-fatigabilidad, somnolencia, cefalalgias, mareos, mermado equilibrio estato-dinámico,... Pero, la tipificación de las anemias sólo se consigue mediante pruebas de laboratorio.

Nuestro propósito se orienta hacia el hierro, que es la temática que nos ocupa; y, consecuentemente a las anemias ferropénicas.

Como señalábamos en la *homeostasis del hierro* (v. ap. **V**), lo más significativo es su absorción digestiva, que normalmente cubre las necesidades del organismo: pero, si aumentan los requerimientos de hierro ha de incrementarse: la cuantía de su absorción gastrointestinal (**GI**); su mecanismo de transporte seroplasmático hasta la médula ósea por la *transferrina* (**Tf**) con sus *receptores* (**TfR**); y la subsiguiente *eritropoyesis* (v. ap. **VII**) o elaboración de hematíes o eritrocitos por la médula ósea.

Consecuentemente, la deficiencia de hierro puede surgir por: 1) insuficiente ingreso-aprovechamiento **GI**; 2) por incompetente transporte seroplasmático de transferrina; y, 3) por una eritropoyesis ineficaz.

### 1º.- *Anemia por deficiente absorción gastrointestinal (GI) del hierro*

Atribuible, salvo lesiones o alteraciones morfofuncionales, a defectos genéticos: que afectan a cualquiera de las diversas etapas que rigen la absorción **GI** del hierro: sea por defecto de un gen codificador de una incompetente **DMT-1**, *proteína transportadora de hierro divalente* (**Fe<sup>2+</sup>**) con la que, normalmente, penetra en el citosol de los enterocitos

(v. ap. **V**); sea por otras alteraciones genéticas causantes de un déficit de **hefestina** o un exceso de **hepcidina**, según se transcriben en el ap. **V-D**.

### **2º.- Anemia por defectuoso transporte del hierro**

Sería una anemia por fallos en lo concerniente al transporte seroplasmático de **hierro tri-valente (Fe<sup>3+</sup>)** que efectúa la **transferrina** y sus receptores (**TfR**), aportándolo a los eritroblastos de la médula ósea. Precisamente, la concentración de receptores de transferrina **TfR** no es sólo un fiel reflejo del nivel férrico seroplasmático sino que también orienta, sobre el estado de la *eritropoyesis en la médula ósea* (v. ap. **VII**), conforme apuntamos en el siguiente apartado.

### **3º.-Anemia por incompetente aprovechamiento del hierro**

En este caso, la anemia resulta de una eritropoyesis incapaz de aprovechar-utilizar el hierro recibido. Esta situación se acusa: directamente, por la aparición de **sideroblastos** o eritroblastos cuyas mitocondrias están repletas de hierro inutilizado-inutilizable; e indirectamente, por el cuantioso acúmulo en el plasma de *receptores de transferrina (TfR)*.

La anemia por inflamación crónica (“anemia of chronic disease”, **ACD**), que es la segunda más frecuente después de la producida por déficit de hierro se inicia en sus comienzos como *normocítica-normocrómica*, pese a que cierto porcentaje de pacientes muestren *eritrocitos hipocrómicos*, con bajas concentraciones de *hemoglobina corpuscular media*. Posteriormente, la deficiencia de hierro predominante en el hombre es una **anemia hipocrómica** o **anemia ferropénica**, caracterizada por una escasa producción de **Hb**, subsiguiente al agotamiento de los depósitos de hierro.

En la la médula ósea de la **ACD** contrasta su elevada concentración de hierro en los macrófagos con su marcada escasez en los sideroblastos. La concentración seroplasmática de ferritina cursa paralelamente al nivel de hierro almacenado en los depósitos: los bajos valores de ferritina alertan de un pobre almacenamiento de hierro en los depósitos. En suma, la *concentración seroplasmática de ferritina* es un índice-marcador del grado de reserva de hierro almacenado; y orienta de la evolución de la anemia, junto con el análisis laboratorial de más parámetros (saturación de la transferrina, receptores de transferrina...) descritos en otros apartados.

Entre los animales domésticos, el cerdo, principalmente los lechones que sólo se alimentan con leche materna, muy pobre en hierro, corren gran riesgo de padecer una anemia ferropénica.

La mayor proporción de hierro del *sistema nervioso central* se halla en el **sistema estriado** (globus pallidus, núcleo caudado, putamen; y sobre todo, en la *substantia nigra*) con un máximo en los oligodendrocitos, células indispensables para la producción de mielina. Consecuentemente, la deficiencia de hierro aboca a una *hipomielinización del sistema nervioso*: investigaciones en animales y en humanos desvelan que la deficiencia *de hierro* antes *del destete* ocasiona secuelas cerebrales, irreparables en parte; no así, cuando dicha carencia acaece tras el destete (Beard J, Stolfuss R, **2001**).

### A. Anemia ferropénica por defecto de hefestina y/o por exceso de hepcidina

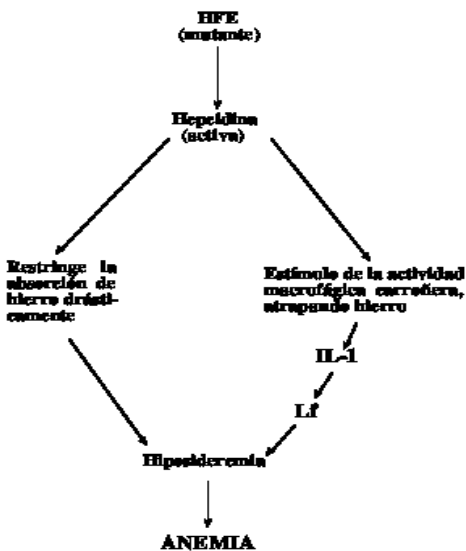
Se caracteriza por escasez de hierro, baja concentración de **Hb** y producción de eritrocitos de pequeño tamaño, por lo que también se le conoce como **anemia microcítica**. Sus causas más frecuentes, genéticas y no genéticas se describen a continuación:

#### A1.- Causas genéticas:

1), insuficiente aprovechamiento gastrointestinal de hierro, por defecto en el gen de **hefestina (Hp)** que codificó una **Hp incompetente** para convertir el  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$ , lo que incapacita el paso de este hierro desde los enterocitos al *plasma intersticial*, o *medio interno*, frustrándose la consumación efectiva de la absorción del hierro (v. ap. **V- B-9**) causando una **anemia microcítica hipocroma**.

Y por otra parte, una mutación del gen de hefestina **Hp** es causa en el ratón de *anemia ligada al sexo (sla)*; de una severa **anemia microcítica hipocroma**.

2), por exceso de **hepcidina** (v. ap. **V- D**): en la denominada **anemia por enfermedad crónica (AEC o ACD)** (infecciones, cáncer, artritis, procesos autoinmunes...) en que se multiplica extraordinariamente la producción de esta proteína, restringiéndose drásticamente la absorción digestiva de hierro, al tiempo que cunde un cuantioso *secuestro de hierro por los macrófagos que actúan como carroñeros* ("scavengers"); en suma, la consecuencia es que se priva así del acceso normal de hierro a los eritrocitos o hematíes, con la consiguiente **anemia ferropénica**.

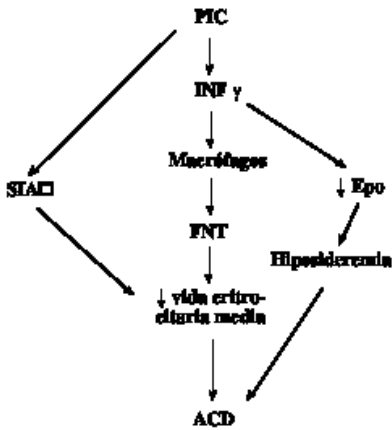


En este esquema se parte de **HFE** mutante que codifica **hepcidina activa**, que restringe la absorción intestinal de hierro, a la vez que estimula la actividad macrofágica carroñera, atrapando hierro, induciendo esto último al efecto de la **interleucina 1 (IL-1)** → **lactoferrina (Lf)**, convergiendo ambas ramas en **hiposideremia** → **anemia**.

#### A2.- Causas no genéticas:

1), por escaso aporte de hierro alimentario; 2), por pérdidas de sangre: menstruación en muchachas adolescentes, además de mal nutridas; en mujeres durante el parto; hemorragias gastrointestinales (úlceras sangrantes), hemorroides, procesos malignos; y, 3), por aumento de las necesidades de hierro, como acontece en la gestación y lactación.





En el esquema adjunto, se parte de la **cronicidad de procesos inflamatorios (PIC)** que interesan la intervención de **interferón  $\gamma$**  y de **sustancia inductora de anemia, SIA** (proteína de **50 kD**). El **interferón** promueve las secuencias: **macrófagos**  $\rightarrow$  **factor necrosante tisular (FNT)** que acorta la vida eritrocitaria media  $\rightarrow$  **anemia**. El interferón, a su vez, inhibe la producción de **eritropoyetina (EPO)**, promoviendo **hiposideremia**  $\rightarrow$  **anemia de enfermedad crónica (ACD)**.

Clásicamente, la **anemia** causada por enfermedad crónica (Cindy Roy y cols, **2004**), que viene tratándose con aporte de hierro y/o de **eritropoyetina**, no alcanza su eficacia si hay **exceso de hepcidina**, según apuntábamos líneas atrás.

Y por otra parte, en los ratones transgénicos, la falta de **HFE mutante repercute en una inactivación de la hepcidina**; y, consecuentemente, **aumenta extraordinariamente la absorción intestinal de hierro al tiempo que se restringe drásticamente el secuestro del hierro por los macrófagos**, situación, que de persistir, podría causar **hemocromatosis** (v. aps. **V-D** y **XIV-A**).

Y, en humanos, la **anemia** por inflamación crónica (**ACD**), según referimos en el apartado **X-A** podría evitarse o mejorarse substancialmente bloqueando el gen de **HFE** mutante, que inactiva a la **hepcidina**, con lo cual cambia totalmente la situación, de forma que el resultado es un incremento del aflujo intestinal del hierro junto con una restricción drástica del secuestro de hierro por los macrófagos.

Sin embargo, no sería aconsejable la supresión total de **HFE**, pues esto conlleva la inactivación total de la hepcidina, ya que esta hormona desempeña una notable **misión inmunológica** (v. ap. **V-D**).

Y por otra parte, una mutación del gen de hepcidina (**Hp**) es causa en el ratón de **anemia ligada al sexo (sla)**: una severa **anemia microcítica hipocroma**.

## B. Datos sobre déficit de hierro

*La insuficiencia en hierro compromete la oxigenación de los tejidos, ya que éstos se aprovisionan del **O<sub>2</sub>** que aporta la **HbO<sub>2</sub>**. Consecuentemente, en la anemia ferropénica el descenso en los niveles de hemoglobina (**Hb**) ha de afectar a este proceso esencial de aporte de **O<sub>2</sub>** a los tejidos.*

El hierro de la sangre, salvo una mínima proporción que circula en el plasma, se halla en su casi totalidad en la **hemoglobina, Hb** (v. ap. **VI**), pigmento del hematíe al que confiere su coloración y una operatividad funcional irremplazable: de fijación, transporte y cesión de oxígeno.

Consecuentemente, una baja concentración de **Hb** y/o un escaso número de hematíes serán nítidos marcadores expresivos de **anemia**.

La deficiencia de hierro es habitual en los pacientes de **anemia falciforme** (Prasad, 2002). La deficiencia de hierro afecta con más frecuencia a recién nacidos, niños de corta edad, personas seniles, mujeres embarazadas y más aún a las que amamantan a sus hijos. Y entre los animales domésticos, el cerdo, principalmente los lechones, corren gran riesgo de padecer este tipo de anemias (véase ap. **X-A**). La mayor proporción de hierro en el s.n.c. se halla en el **sistema estriado** (globus pallidus, núcleo caudado, putamen y sobre todo en la *substantia nigra*) con un máximo en los oligodendrocitos (v. ap. **I**), células indispensables para la producción de mielina. Consecuentemente, la deficiencia de hierro aboca a una hipomielinización del sistema nervioso. Investigaciones practicadas en humanos y animales desvelan que la *deficiencia predestete de hierro* ocasiona secuelas cerebrales, en parte irreparables; no así, cuando dicha carencia acaece *tras el destete* (Beard y Piñero, 1998).

## **XI.— Control por laboratorio**

Aparte, la morfología celular que nos orienta sobre su tamaño, debemos explorar el contenido de los depósitos de hierro, la posible hiposideremia y la concentración de **Hb**, por lo que conviene valorar: la **ferritina**, que como índice específico de los depósitos de hierro (v. ap. **IX-A**) constituye la mejor prueba diagnóstica; la **ST** o  **saturación de la transferrina** (v. ap. **VIII**) y la concentración de **Hb** (v. ap. **VII**).

## **XII.— Suplementación de hierro**

Puede satisfacerse por alimentación y por medicación.

### **A. Suplementos dietéticos. Enriquecimiento con hierro de los alimentos**

Recomendables especialmente en niños, seniles y mujeres embarazadas, se basan fundamentalmente en el enriquecimiento de los alimentos con hierro, a lo que las naciones más avanzadas se han aplicado desde hace tiempo. En Norteamérica se ha enriquecido el pan con **28** mg de hierro por Kg de masa antes de la cocción. En la misma línea se han enriquecido el arroz y otros cereales. Sin embargo, conviene subrayar que estos alimentos son vehículos que apenas favorecen la absorción del hierro con que se les ha enriquecido.

A cambio, otros como la salsa de pescado, polvo de diversas especias (pimienta, clavo, azafrán, etc) azúcar, sal, propician una cuantiosa absorción del hierro con que son enriquecidos.

### **B. Suplemento medicamentoso de hierro**

Aplicable si los suplementos dietéticos de hierro no consiguen elevar las concentraciones de **ferritina**, **Hb**, **sideremia** y **transferrina** a valores normales.

Debe administrarse, preferiblemente por vía oral, una sal ferrosa en forma de: sulfato, lactato, gluconato. El tratamiento ha de iniciarse con dosis bajas y en **3-4** tomas al día, preferiblemente entre comidas, hasta ingerir un total de **40-50** mg diarios de hierro. La eficacia del tratamiento se asegura mejor administrando, además, al paciente **250-500** mg diarios de ácido ascórbico que potencian su absorción (véase ap. **VI-A** y **C**). El objetivo es lograr una absorción mínima diaria de **10-15** mg de hierro, con lo que se **intensifican, primeramente, la respuesta reticulocitaria** al cabo de **8-10** días y **posteriormente, la producción de Hb**. Cuando no se obtienen mejorías ni respuestas hemáticas positivas hay que averiguar si la absorción de hierro es defectuosa o si se debe a procesos concomitantes como hemorragias ocultas, infecciones o una neoplasia. El inconveniente más frecuente de esta terapia es la irritación gástrica que produce la ingestión de hierro; en tal caso, puede aplicarse el fármaco por vía parenteral.

### **XIII.— Sobrecarga de hierro**

El ingreso excesivo de hierro, sea por hiperabsorción, sea consecuente a inyección parenteral persistente, es un acúmulo exagerado de **ferritina** y **hemosiderina** en los tejidos. Tal acúmulo puede cursar sin lesión tisular como acontece en la **hemosiderosis**; o dañar a los tejidos, especialmente al tejido hepático como ocurre en la **hemocromatosis**, en que el grado de almacenamiento llega a superar los **20 g** de hierro. Su aparición surge antes en el hombre (entre los **25-50** años) que en la mujer (con **>50** años). Los signos-síntomas descollantes son: artritis, dolorimiento abdominal, baja energía-fatiga por insuficiencia suprarrenal, impotencia sexual, arritmias, piel bronceada. Como secuelas: hepatomegalia, cirrosis, cáncer, hipotiroidismo...

### **XIV.— Hemocromatosis hereditaria (HH)**

El almacenamiento de hierro, sea por causa genética (**hemocromatosis hereditaria, (HH)** o no (**hemocromatosis secundaria**) produce alteraciones tisulares importantes en: hígado, corazón, páncreas, serosas (líquido sinovial), hipófisis..., donde se acumula el hierro progresivamente. Y eventualmente, si no hay un tratamiento elemental (sangrías) que frene este proceso acumulativo, resultarán diversas patologías: cirrosis hepática y hasta cáncer, cardiomiopatía con arritmias, diabetes (diabetes bronceada), artritis, hipogonadismo,...

Aunque el efecto genético nace con la persona, en muchos casos no se manifiesta hasta edades superiores a los **25** años en el hombre y después de los **50** en la mujer, prácticamente después de la menopausia; y hasta hay casos en que nunca se manifiestan los síntomas.

Entre los signos-síntomas típicos y de pronta aparición figuran: artritis, dolorimientos abdominal y articular, fatiga crónica, hiperglucemia, hipertensión, impotencia sexual, hipotiroidismo. Y en etapas avanzadas: diabetes, cirrosis, arritmias cardíacas, cáncer hepático.

#### **A. Diversidad de las claves genéticas**

**HFE** es el gen que controla el hierro que se absorbe a partir de los alimentos. Los primeros índices genéticos acreditados sobre el mismo datan de **1996** (Feder et al., **1996**), al clonar el

gen **HFE** de la *hemocromatosis hereditaria*, ubicado en el brazo corto del cromosoma **6p21.3**, próximo al gen ligado al complejo principal de histocompatibilidad (**MHC**, *Major histocompatibility gene*). Y en **1998** (Pitermo et al.; Burke et al.), hallando dos mutaciones: **C285Y** y **H63D**, que detallamos más adelante. Desde entonces al momento actual se han hallado muchas más mutaciones de **HFE** y de otros genes (v. tabla 3) responsables de **hemocromatosis hereditaria**.

La **HH** es una patología genético-metabólica, la más frecuente en caucásicos occidentales (poblaciones continentales europeas, en gran parte), en Norteamérica, conjunto céltico de las Islas Británicas (Escocia, Gales, Norte de Inglaterra e Irlanda) y países descendientes (Australia, Canadá...). La **HH** afecta a **1** de cada **200-400** personas.

En condiciones normales, destaca la operatividad previsor de la proteína **HFE**, merced a su avidez por los *receptores de transferrina* (**TfR**), compitiendo con la afinidad que por los **TfR** muestra la propia transferrina (**Tf**), proteína transportadora del hierro seroplasmático trivalente (**Fe<sup>3+</sup>**) al que conduce hasta los órganos de depósito: hígado, bazo, páncreas, ...; y, singularmente hasta la médula ósea, donde se efectúa la **eritropoyesis** (v. ap. **VII**). Gracias a esta apetencia de la **HFE** (v. ap. **V-B10**) por los **TfR** se frena la creciente tendencia al almacenamiento excesivo de hierro, característico de la **hemocromatosis**. Y análogamente, la delección génica experimental de **HFE** (Rothenberg y Voland, **1996**) induce también una sobrecarga intracelular del hierro semejante a la de la propia *hemocromatosis hereditaria* (**HH**).

Por tanto, normalmente, la efectividad frenadora de la proteína **HFE** se manifiesta analíticamente por *moderados porcentajes de saturación de la transferrina* (**Tf**) que, normalmente, no deben exceder de **40 %**, previniéndose así el creciente-excesivo depósito intracelular de hierro que caracteriza a la **hemocromatosis**.

En suma, la **hemocromatosis hereditaria** (**HH**), *resultante de mutaciones del gen HFE se caracteriza por altos porcentajes de saturación de la transferrina, con creciente sobrecarga o almacenamiento excesivo de hierro*. Sus signos-síntomas descollantes son: dolorimientos articular y abdominal, baja energía-fatiga, trastornos cardiovasculares

Las tres primeras mutaciones del gen **HFE** detectadas fueron: la **C282Y**, que contiene **cisteína** a nivel **282** de su cadena polipeptídica, presente mayoritariamente en caucásicos, como casos homocigóticos clínicamente diagnosticados de **hemocromatosis hereditaria** muy grave; y la **H63D**, que contiene **histidina** a nivel **63** de su cadena polipeptídica, responsable de ningún caso de **HH** para algunos científicos (Majore et al., **2002**); y la **S65C**, con **serina** a nivel **63** de su cadena polipeptídica, implicada en muy bajo porcentaje de casos.

Pero además, se han detectado muchas otras mutaciones causantes de **HH** por distintos genes entre las que destaca la mutación de la **HFE2** (Roetto et al., **1999**) causante de la hemocromatosis juvenil, afección sumamente grave. (v. aps. **V-D** y **E**).

La **hemocromatosis juvenil** es una, patología autosómica recesiva que afecta, preferentemente, a jóvenes entre los **10-20** años, caracterizada por sobrecarga de hierro, complicada con miocardiopatía, diabetes e hipogonadismo. Por su parte (Papanikolau y cols, **2003**) han reportado su *locus génico* posicional en **1q21** y su “mapeo” genético en familias con **hemocromatosis juvenil** de ascendencia griega, identificando la codificación por **HFE2** de la proteína **hemojuvelina**, moduladora de la **hepcidina**, afección sumamente grave (v. aps. **V-D** y **E**).

Asimismo, la **TfR2** del receptor de *transferrina- 2*, (Camaschella et. al., **2000**), también opera aumentando la absorción intestinal del hierro. Pero además de las mutaciones genéticas primeramente aceptadas y referidas a **HFE**, en la actualidad hasta julio de **2003** se reconocían, ya, **18**, así repartidas: **12** de **HFE**; **4** de receptores de *transferrina*, **TfR2**; y **2** de *ferroportina*, **FPN1**, transcritas todas ellas en la tabla **3**.

**TABLA 3**

Relación de **18** mutaciones que afectan a los genes de: **HFE**, *receptores de transferrina- 2 (TfR 2)* y *ferroportina (FPN 1)*.

1. HFE V53M	10. HFE W169X
2. HFE V59M	11. HFE C282Y
3. HFE H63D	12. HFE Q283P
4. HFE H63H	13. TfR2 E60X
5. HFE S65C	14. TfR2 M172K
6. HFE Q127H	15. TfR2 Y250X
7. HFE P160 del C	16. TfR2 AVAQ594-597del
8. HFE E168Q	17. FPN1 N144H
9. HFE E168X	18. FPN1 V162de

Datos recogidos hasta 28/07/03. [www.annovum.nl/Ziegtbeelden/hemochromatose.html](http://www.annovum.nl/Ziegtbeelden/hemochromatose.html)

## **B. Funciones específicas de DMT-1, HFE, Hefestina (Hp), Ferroportina -1, hepcidina y hemojuvelina**

La proteína **HFE** ejerce una función reguladora del metabolismo del hierro, pero no de su transporte, pues esta misión corre a cargo de la **DMT-1** (“Transportadora de metales divalentes-1”) o **DCT-1** (“Transportadora de cationes divalentes-1”), a la que se le atribuye, como exponíamos en el apartado **VI-B1**, dos misiones clave: una, la captación de hierro a nivel intestinal (absorción intestinal), pues a medida que los enterocitos de las criptas intestinales empobrecidas en hierro emigran hasta la punta de las vellosidades intestinales, se activa el gen **Nramp-2**, codificador de la proteína **DMT-1** (descrita en el ap. **V-B1** y **B2**), potenciando la absorción intestinal del hierro; y otra, que la **DMT-1** capta el hierro que acarrea la **transferrina** a los *eritroblastos*, introduciéndolo en las mitocondrias de estas células precursoras de los eritrocitos o hematíes, para la formación del **HEM** (v. fig. **2**) o

grupo prostético de la **hemoglobina (Hb)**, que por unión con su globina, una proteína tipo histona, genera la **Hb**:



Investigaciones recientes han demostrado un incremento en la producción de **DMT-1** en pacientes de **HH** (Andrews, 1999; Worthington y cols, 2000; Simovich y cols, 2002). Pero además, en la patogénesis de la **HH** participa otro gen responsable de la codificación de **ferroportina 1** (Donovan y cols., 2000), también denominada **IREG 1** (McKie y cols., 2000), que exporta hierro (v. ap. **V-B9**) desde los enterocitos a la sangre, a través de la membrana basolateral; y ello repercute en una **hipersideremia** o incremento de la concentración del hierro seroplasmático transportado por la **transferrina (Tf)** circulante que lo aporta a los depósitos y la médula ósea.

Otra participación clave en el proceso de absorción intestinal del hierro es el que corresponde a la segunda etapa (fig. 1, ap. **V-B9**), mediante la acción concertada-sucesiva de dos proteínas: la **hefestina** y la **ferroportina-1**: el hierro para salir de los enterocitos (2) al plasma intersticial (3) ha de transformarse de divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ) por el *efecto ferrioxidásico* desplegado (v. ap. **V-B9**) por la **hefestina (Hp)**; y tras esta operación participa la **ferroportina 1** conduciendo el  $\text{Fe}^{3+}$  a través de la membrana basolateral de los enterocitos hasta el plasma intersticial, con lo que se consuma la absorción efectiva del hierro.

Un defecto del gen de la hefestina (**Hp**) causa un fallo (v. ap. **V-A9**) en el cometido normal de esta hormona, surgiendo una **anemia microcítica hipocroma** tanto en la especie humana como en el ratón, conocida en este último como **anemia ligada al sexo (sla)**. Y mutaciones genéticas codificadoras de las ferroportinas **FPNI** anormales son responsables de ciertos tipos de **hemocromatosis** (v. ap. **XIX** y su tabla en la que figuran con los números **17** y **18**).

La **hepcidina**, polipéptido antimicrobiano, de **25** aa, identificado por Park y cols (2001), contribuye a regular el nivel de hierro en el organismo al restringir su absorción intestinal (v. ap. **V-D**), y fomentar la actividad de los macrófagos que lo atrapan (v. ap. **V-D**), previniendo contra la **hemocromatosis hereditaria** (v. ap. **XIV-A**). Roetto y cols (2003) han identificado mutaciones en el gen de **hepcidina 19q**, causantes de una nueva variante de **hemocromatosis juvenil severa**. Y, concretamente, la **HFE2B** resulta de mutaciones (v. aps. **V-D**, **E**) en el gen **HAMP** codificador de la **hepcidina** (Papanicolau y cols, 2003).

El gen de la **HFE-2** encauza la producción de hemojuvelina (**HJV**), una proteína de **426** aminoácidos. Papanikolau y cols (2003) identificaron el gen de la **hemojuvelina (HJV)** en la zona correspondiente a la **hemocromatosis juvenil** sobre el cromosoma **1q21(HFE2A; 602390)**. Y la mutación (**G320V**) codifica una **HJV** que contrarresta la actividad de la **hepcidina**, inactivando su función característica de restringir la absorción intestinal de hierro y activar el efecto de los macrófagos que lo atrapan (v. ap. **V-D** y **X-A**), con lo que se aboca a la **hemocromatosis juvenil** (v. aps. **V-D**, **E** y **XIV-A**), dolencia muy extendida en Grecia.

### C. Hemocromatosis y especies reactivas de oxígeno (radicales libres)

El ritmo de acumulación de hierro en los pacientes de **HH** es **0,5 - 1 g/año**, lo que supera la capacidad de que pueda ser neutralizado por los quelatos; y con ello, hay una gran proporción de hierro en su forma libre, que le confiere un efecto aún más nocivo, pues resulta tóxico por la formación de **especies reactivas de oxígeno (ROS)** o **radicales libres de oxígeno (RLO)**, que ejercen un efecto peroxidante sobre los lípidos de membrana con la consiguiente lesión celular y alteración irrefrenable de la función de los órganos que padecen esta sobrecarga. *Un grave riesgo añadido en estos pacientes es el consumo de alcohol.* En los alcohólicos crónicos, la casuística de cirrosis hepática alcanza porcentajes estremecedores.

### D. Hemocromatosis: Diagnóstico por el laboratorio

**Determinación de ferritina.** Un valor > **160 mcg/dL**, en hombres; >**125 mcg/dL**, en mujeres.

**Test de saturación de transferrina (STf).** Un valor > **60%**. Valores normales **35-40 %**.

**Determinación genético - molecular:** Es la específica y, por tanto, la más segura para el diagnóstico: Técnica de la **PCR (Polimerase Chain Reaction)**, discriminatoria específica de la mutación o mutaciones responsables: homocigótica, heterocigótica..., referidas en el apartado precedente.

En suma, el diagnóstico de **hemocromatosis** más certero es la evidencia de cualquiera de las distintas mutaciones genéticas anotadas en la tabla **3**.

### E. Complicaciones de la hemocromatosis

*Las más frecuentes son :*

- Cirrosis hepática
- Miocardiopatías
- Hiperpigmentación de piel y mucosas
- Diabetes mellitus
- Hipogonadismo
- Poliartropatías

### F. Tratamiento racional de la HH

El tratamiento es combinado: sangrías semanales de unos **500 ml** que comportan una pérdida de **250 mg** de hierro hasta que la sideremia se mantenga por bajo de **150 mcg/dL (27 mcmol/L)** y administración endovenosa de *desferrioxamina-B*, un agente quelante que facilita la eliminación de hierro por vía renal.

En la actualidad, por su carácter invasivo se descarta la técnica de **punción hepática**.

## XVII.— Referencias y lecturas recomendadas

- Andrews NC (1997). *Nat Genet* **16**: 383-386.
- Andrews NC (1999). *N Engl J Med* **341**: 1986-1995.
- Andrews NC (2000). *Dig Liver Dis* **32**: 56-61.
- Arilla E (1998). "Hemoglobinas Anormales". *Bioquímica Clínica* 455-481.
- McGRAW-HILL-INTERAMERICANA. MADRID
- Beard J, Stolfuss R (2001). *J Nutr* **131**: 563S.
- Beard J, Stolfuss R (2001). *J Nutr* **131**: 563S.
- Brissot P, Deugnier I (2001). *En Tratado de Hepatología Clínica: Rodés y cols., 2ª Ed. Masson SA. Barcelona.*
- Brunner AB,... Brandt J (1996). *Lancet* **348**: 992-996.
- Camaschella C,... Carella M (2000). *Nat Genet* **25**: 14-15.
- Casey JL, Henntze M-W, Koeller DM (1988). *Science*, **240**: 924-928.
- Castillo A de, de Portugal J (2003). "Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro" *Ann Med Interna (Madrid)* **20**: 605-606.
- Connor JR, Benkovic SA (1992). *Progress in Food and Nutrition Science* **17**:183-221.
- Conrad ME (1991). *Gastroenterology*, **55**: 129-136.
- Cornforth EM, Braun LD, Oldenforf WH (1982). *Pediatric Research* **16**: 324-328.
- Deugnier Y,... Guinot M (2002). *Med Sci Exerc* **34**: 876-880.
- Donovan A y coils (2000). *Nature* **403**: 776-781
- Drakesmith H, Townsend A (2000). *Bioessays* **22**: 595-598.
- Eisenstein RS (2000) *Annu Rev Nutr* **20**:627-662.
- Edwards C-Q, Kushner JP (1993). *N Eng J Med*, **328**: 1616-1620.
- EL-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV (2000). *Ann Intern Med* **132**: 261-269.
- Erikson KM, Piñero DJ, Connor JR, Beard (1997). *J Nutr* **127**: 2030-2038.
- Fairweather Tait SJ, Wright A J (1990). *Br J Nutr* **64**:547-552.
- Feder JN,...et al. (1996). "A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis". *Nat Genet* **13**: 399-408.
- Felt BT, Lozoff B (1996). *J Nutr* **126**: 693-701.
- Finch C (1994). *Blood* **84**: 1697.
- Gandarias JM de (1961)" Influencia del ácido ascórbico en la absorción del hierro en ratas de ambos sexos". *Rev Clín Españ* **LXXX**: 347-359.
- Gandarias JM de, Sabino E, Baroja A, Fernández B, Casis L. (2000). "COBALTO (Co) - VITAMINA B12-FOLATO". *Publicaciones Científicas: Monografías de la Real Academia de Medicina del País Vasco. MM. Bilbao.*
- Gandarias JM de, Sabino E, Irazusta J, Silveira PF, Sánchez C, Hallett D,Casis L. (2002). "COBRE". *Publicaciones Científicas: Monografías de la Real Academia de Medicina del País Vasco. MMIII. Bilbao.*
- Ganz T (2003). "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation". *Blood* **102**: 783-788.
- Gimferrer E, Úbeda J, Marco N, Marigó GJ, Royo MJ (1995). *La ferropatología Clínica multidisciplinaria: un reto para el nuevo siglo y milenio*: 12-20. Boehringer Mannheim, Barcelona.
- GibsonRS, MacDonald AC,Smith-Vanderkooy (1988). *J Can Dietet Assoc* **49**:23.27.
- Hallberg L, Rossander L, Skonberg A B (1987). *Am J Clin Nutr* **45**: 988-996.
- Hemochromatose (july, 2003) [www.annovum.nl/Ziegebeelden/hemochromatose.html](http://www.annovum.nl/Ziegebeelden/hemochromatose.html)
- House WA (2001). *Servicio de Investigación Agrícola (ARS)* 20/7/2001.
- Labbe RF, Rettmer RL (1987). "Zinc protoporphyrin: A product of iron deficient erythropoiesis". *Semin Hematol* **26**: 40-46.
- Leggett B-A ...Powell LW (1990). *Br J Hematol*, **74**: 525-531.



- Lozoff B, Jiménez E, Wolf AW (1991). *N Eng J Med* **325**: 687-695.
- McKie A et al (2000). *Molecular Cell* **5**: 299-309.
- McKie A y cols (2001) *Science* **291**: 1758-1759.
- Mann SK, Kaur S, Bains K (2002). *Food Nutr Bull* **23**: 57-64.
- McLaren Ch-E... Brittenham GM (1995). *Blood*, **86**: 2021-2027.
- Martínez Torres C, Layrisse M (1970). *Blood*, **35**: 669-682.
- Nicolas G y cols (2003). “ Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis”. *Nat Genet* **34**:97-101.
- Nyajou OT,... et al. (2001).“A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis”. *Nat Genet* **28**: 213-214.
- Olynyk J et al (1999). *N Eng J Med* **341**: 718-724.
- Papanikolaou G y cols (2003). *Nat Genet* **36**: 77-82
- Pissia M...Papanikolaou G (2004). “Prevalence of the G320V mutation of the HJV gene, associated with juvenile hemochromatosis, in Greece”. *Haematologica* **89**: 742
- Pollitt E (1997). *Nutr Rev* **55**: 133-140
- Provan D (1999). *Br J Haematol* **105**: (Suppl 1) **34**: 275-278.
- Roetto A, Totaro A, Cazzola M,... et al. (1999). “ Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q”. *Am J Hum Genet* **64**: 1388-93.
- Roetto A , (2002). *Blood* **100**: 733-734.
- Roetto A y cols (2003). ”Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis” . *Nat Genet* **33**: 21-22.
- Roy C, Custodio A, Akpan I, Andrews N (2004). “Hemochromatosis, inflammation and anemia”. European Molecular Biology Laboratory: Office of Information and public affairs, 15 of June, 2004.
- Sanyal AJ, Hirsch JI, Moore EW (1990). *J Lab Clin Med*, **116**: 76-86.
- Schumacher YO,... Bultermann D (2002). *Med Sci Exerc* **34**: 869-875.
- Scrimshaw NS (1998). *Nutr Res* **18**: 351-379:
- Silva DM de,...Kaplan J (1995). *J Biol Chem* **270**: 1098-1101.
- Simovich NJ, ... Smith HK (2002). *Am J Hematol* **69**: 164-170.
- Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC (2001). *JAMA* **285**: 2216-2222.
- Tallkvist J, Bowlus CL, Lonnerdal B (2000). *Am J Clin Nutr* **72**: 770-775.
- Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF (1998). “Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferritin paradigm”. *Semin Hematol* **35**: 13-26.
- Vulpe CD de (2001), *Genetics* **21**: 195-199.
- Weaver CM, Rajaram S (1992). *J Nutr* **122**: 782-785.
- West AP, ...Bjorkman PJ (2001). *J Mol Biol* **313**: 385-397
- Worthington MT,... Luo R (2000). *Am J Physiol* **279**: G1265-G1273.
- Zhdanova EV (2002). *Klin Lab Diagn* **5**: -3-6.
- Zoller H, Pietrangolo A, Vogel W, Weiss G (1999). *Lancet* **353**: 2120-2123.

### Otras referencias bibliográficas

- Biassiotto G y cols (2003) *Clin Chem* **49**: 1981-1988.
- Ganz T. (2003). *Blood* **102**: 783-788.
- Hetet G (2003). *Blood* **102**: 1904-1910.
- Knutson M (2003). *Blood* **102**: 4191-4197.