

## Simposio: “Anemias nutricionales de la infancia”

### Metabolismo del hierro / Iron metabolism

AN Dr. Jorge F. Castillo Aguirre

#### Resumen

La deficiencia de hierro, con o sin anemia, es un problema mundial que afecta a millones de personas, sobre todo mujeres y niños. En países en desarrollo, principalmente debido a la pobre ingesta y/o a parasitosis y, en países desarrollados, debido a pérdida de sangre crónica, dietas vegetarianas condicionantes o pobre absorción de hierro por mecanismos patológicos asociados. El diagnóstico actual del estado deficitario de hierro es relativamente simple, salvo en condiciones de deficiencia funcional de hierro asociada a procesos inflamatorios crónicos. Hemos hecho una revisión del metabolismo del hierro desde su ingreso al tracto digestivo, su absorción y transporte en el enterocito, su liberación al polo vascular y su unión a la transferrina y la acción de la hormona hepática hepcidina, el más importante regulador de la absorción del hierro intestinal y, finalmente, la forma en que el hierro se deposita como reserva en forma de ferritina. Las sales de hierro por vía oral son las más usadas para tratar esta deficiencia absorbiéndose bastante bien cuando hay un bajo nivel de hepcidina. Lamentablemente muchos pacientes no lo toleran bien y no completan el tratamiento impidiéndose una adecuada recuperación de los niveles de hemoglobina y reserva de hierro. El uso de hierro endovenoso viene siendo usado cada vez más, puesto que permite en pocas infusiones restablecer el depósito de hierro y elevar el nivel de hemoglobina de los pacientes más rápido que con la forma oral, siendo también de utilidad en casos de deficiencia funcional de hierro asociada a procesos inflamatorios crónicos.

#### Abstract

Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) are common conditions that affect millions of people in the world, especially children and young woman. In developing countries this deficiency is mainly caused by poor iron intake and/or parasitic infections, whereas vegetarian diet, poor iron absorption and chronic blood loss are common cause in high income countries. Diagnosis of iron deficiency is relatively simple except when it occurs in the context of inflammatory disorders. We have revised the complex mechanism that involves the iron metabolism since its absorption through the digestive tract, the proteins that are part of this process, the release of iron out of the enterocyte and its union with transferrin, the function of hepcidin accepted as the main regulator of iron absorption and, finally, the deposit of iron as a reserve in the form of ferritin. Oral iron salts are commonly used to correct iron deficiency in many patients because low levels of hepcidin facilitate iron absorption, unfortunately frequent side effects limit its efficacy. Intravenous iron is increasingly utilized because they are well tolerated, allows rapid normalization of the level of hemoglobin and the iron stores, requires few infusions and is also effective in functional iron deficiency associated with inflammatory disorders

#### Introducción

El hierro es un metal esencial para varios procesos fisiológicos normales dada su capacidad de transferir electrones en reacciones de reducción y oxidación. Esta

reactividad determina que, si no es críticamente regulada por proteínas transportadoras o de unión al hierro, pueda producirse un estado de sobrecarga que podría causar daño tisular severo, o, por el contrario, una deficiencia en la incorporación, transporte y uso de este metal en el organismo para realizar sus funciones específicas.

La homeostasis del hierro en el humano depende casi exclusivamente del nivel de absorción intestinal, dado que en nuestra especie todavía no tenemos conocimiento de mecanismos fisiológicos que determinen su excreción (1). Más bien se conoce que el hierro no se excreta, sino que se recicla.

### Homeostasis del hierro

La alteración del metabolismo del hierro es una de las condiciones patológicas más frecuentes de la especie humana. La deficiencia de hierro, con o sin anemia, se calcula en la actualidad con el estimado de población mundial que tenemos, afecta a cerca de dos billones de personas. En casos de anemia compromete a 1 de cada 8 habitantes, siendo los pobladores de países en desarrollo los mayores afectados. (2)

La principal función del hierro en mamíferos es formar parte de la fracción heme conformada por protoporfirinas y Fe, la cual se une a las cadenas de globinas que genéticamente sintetizamos, con el fin de formar la molécula de hemoglobina, principal transportador de oxígeno para nuestro metabolismo aerobio. La cantidad en promedio que un adulto humano tiene de Fe en su organismo oscila entre 4 y 5 g. Las dos terceras partes (2/3) de este se encuentran formando parte de la molécula de Hb.

Bajo condiciones fisiológicas, un organismo necesita entre 20 a 25 mg de Fe diarios para cumplir sus necesidades y solo entre 1 a 2 mg. de Fe se van a absorber diariamente bajo situaciones estrictamente reguladas, lo cual quiere decir que la gran mayoría del Fe a usarse depende del reciclaje del Fe heme libre, derivado de eritrocitos senescentes a través de la fagocitosis por macrófagos del sistema monocitomacrofágico.

El hierro no eritroide, entre 0.5 a 1g., es almacenado en el hepatocito y es fácilmente removible en situaciones fisiológicas donde, por ejemplo, hay necesidad de incrementar la eritropoyesis.

El hierro no heme proveniente de la dieta ingresa al organismo en estado férrico ( $Fe^{3+}$ ) y es reducido a su forma funcional ferrosa ( $Fe^{2+}$ ) en el medio ácido

del duodeno proximal por una ferrireductasa conocida como Dcytb del borde de las células en cepillo. Este hierro ferroso es transportado intracelularmente a través de la membrana apical del enterocito duodenal por un transportador divalente de metales (DMT1). Algo de este hierro permanece almacenado en el citoplasma del enterocito como ferritina y el resto es exportado a través de la membrana basolateral del enterocito al plasma vía un transportador transmembrana llamado ferroportina.

El hierro no heme es exportado a células no intestinales unido a una proteína llamada transferrina. Casi todo el hierro plasmático existente se encuentra unido a esta proteína (3)

La ferritina es la más importante proteína de almacenamiento de hierro intracelular formando complejos multiméricos para facilitar, sea el secuestro o la movilización del hierro de acuerdo a las necesidades del organismo. La hemosiderina, por otro lado, es una forma tixotrópica y amorfa del hierro que se encuentra en macrófagos y eritroblastos. La tinción de Perl's que se usa para identificarla y una vez considerada como el gold estándar para diagnosticar deficiencia de hierro, está actualmente reemplazada por otras pruebas de laboratorio que no necesitan de extracción de médula ósea. La homeostasis del hierro requiere de una cuidadosa regulación entre la absorción intestinal del hierro, el almacenamiento intracelular y la exportación del mismo a los bordes del enterocito. El hierro que permanece en estas células sin ser utilizado es eliminado en su normal descamación al contenido intestinal. (4)

Una de las partes más importantes del metabolismo del hierro en el humano es su absorción y esta es regulada por la hepcidina, hormona sintetizada en el hígado y filtrada por la orina, que actúa como regulador negativo en la exportación de hierro por las células limitando la cantidad de hierro circulante en el plasma. Como tal, la disminución de hepcidina incrementa la absorción del hierro por el intestino y la liberación de este del macrófago, eleva el nivel de hierro plasmático y la sobrecarga de hierro. Ejerce este papel fundamental a través de su acción sobre la ferroportina, el único receptor conocido de la hepcidina que actúa como exportador de hierro fuera de la célula, y al bloquearla limita la salida del hierro intracelular al plasma produciendo hipoferrremia y al final eritropoyesis deficiente en hierro (5,6).

Clínicamente la regulación de la hepcidina obedece a varios factores. Se incrementa en presencia de depósitos de hierro elevados, de procesos inflamatorios

y disminuye ante hipoxia aguda, incremento de la actividad eritropoyética o testosterona. En cuanto a su regulación relacionada con el depósito y nivel plasmático de hierro está mediada por la proteína morfogénica ósea (BMP) y su correceptor hemojuvelina (HJV) que inicia, al ser activada, una cascada de señales que culmina con la mayor síntesis de hepcidina por el hepatocito (7).

### **Evolución del estado deficitario y causas**

En general la anemia por falta de hierro se desarrolla en forma lenta. Cuando el depósito de hierro disminuye (deficiencia de hierro), el nivel de hierro plasmático también, produciéndose una eritropoyesis deficiente en hierro y este déficit es incapaz de producir eritroblastos con carga normal de hemoglobina, condicionándose la anemia por deficiencia de hierro, y es en esta situación que la hormona hepática hepcidina es transcripcionalmente suprimida en su síntesis. La determinación de hepcidina en condiciones normales, como ocurre en mujeres en edad fértil, es significativamente menor que la que se encuentra en mujeres post menopáusicas o en varones y prácticamente indetectable en casos de anemia por deficiencia de hierro (8)

Con la tecnología actual en los autoanalizadores y en laboratorio en general, se ha hecho más fácil anticiparse al diagnóstico de deficiencia de hierro en alguna de sus formas. Siendo una patología muy frecuente, es imperativo que en las Facultades de Medicina se les enseñe a los alumnos la correcta evaluación del resultado de un hemograma, puesto que su adecuada interpretación permitirá, aun cuando no haya anemia, adelantar el diagnóstico abaratando costos y reduciendo periodos de descanso laboral. Siempre será válido mencionar estados de mayor demanda de hierro como la infancia, la adolescencia, embarazo y edad fértil en general, así como situaciones de menor ingreso de hierro, como en la malnutrición o en personas vegetarianas. Es importante precisar que las alteraciones en la absorción del hierro obedecen a causas médicas o quirúrgicas. La cirugía bariátrica, que cada vez se practica más como medio de disminuir la obesidad al reducir la ingesta de calorías, está emergiendo como causa potencial en la deficiencia de hierro (9). Trastornos médicos como la gastritis causada por *Helicobacter pylori*, el sprue celiaco y la gastritis crónica autoinmune, bloquean la absorción del hierro y conducen a resistencia al tratamiento con hierro oral (10).

En la enfermedad inflamatoria del intestino delgado, la deficiencia puede ser ocasionada por pérdida sanguínea y por dificultad en la absorción debido al aumento

de hepcidina y degradación de la ferroportina. En la anemia de la nefropatía crónica observamos pérdida de sangre por la diálisis, incremento de la hepcidina por aumento en la producción, sobre todo en casos en que se usa también sustancias estimulantes de la eritropoyesis y disminución en la excreción de esta hormona, además de pobre movilización del hierro de los sitios de almacenamiento provocando un estado de deficiencia funcional de hierro con Fe en exceso en los depósitos. Una deficiencia de hierro también se reporta en pacientes con insuficiencia cardíaca y en ancianos cuando se acompaña de estados inflamatorios.

No podemos dejar de mencionar diversos tipos de sangrado, como el ginecológico en sus múltiples causas, el sangrado por vía digestiva, las parasitosis, defectos de la coagulación, telangiectasia sistémica genéticamente determinada y donantes de sangre compulsivos. Las formas genéticas de deficiencia de hierro son muy raras. Se sospecha cuando no existe evidencia de ninguna patología asociada a deficiencia, no hay respuesta a Fe oral y el nivel de hepcidina se encuentra elevado. Usualmente se relaciona con mutación del gen Tmprss6. (11)

### **Diagnóstico de laboratorio**

La determinación de ferritina sérica, costo beneficio, es el test singular más importante en el diagnóstico de deficiencia de hierro. Si bien no es preciso en todos los casos -la ferritina puede ser un reactante de fase aguda y por lo tanto elevarse frente a procesos inflamatorios o infecciosos- un nivel por debajo de 30 ng/mL refleja disminución de los depósitos de hierro.

En la evolución de la deficiencia, el incremento de la síntesis de transferrina asociado al bajo hierro sérico hace que el porcentaje de su saturación se encuentre por debajo de lo normal. En paralelo, el receptor soluble de la transferrina se eleva, y su determinación es una de las formas de clarificar una verdadera deficiencia de hierro en presencia de anemia de procesos inflamatorios, en que se sospecha pueda haber deficiencia concomitante de hierro y la ferritina haya sido reportada como normal, ya que en procesos inflamatorios el receptor soluble de transferrina no se eleva.

Ambas determinaciones, ferritina y saturación de transferrina están disminuidas en anemia por deficiencia de hierro. La saturación de transferrina puede también estar disminuida en procesos inflamatorios crónicos, pero en estos casos la ferritina se eleva reflejando un secuestro del hierro por los macrófagos (12).

La tinción de Perl's para hemosiderina será negativa en casos de deficiencia de hierro y positiva en casos de inflamación, aunque en estos casos se apreciará que el hierro no se encuentra en los eritroblastos sino en los macrófagos. El adecuado manejo de los valores del autoanizador relacionados con la serie roja nos permitirá acercarnos al diagnóstico y buscar su confirmación a través de las pruebas específicas mencionadas líneas arriba. Un volumen corpuscular medio (VCM) bajo asociado a una hemoglobina media corpuscular (HMC) también baja son típicas de anemia por deficiencia de hierro. El índice de distribución eritrocítica (RDW), en la práctica índice de anisocitosis, es importante para discriminar tipos de hipocromía y

microcitosis como ocurre en síndromes talasémicos al usualmente encontrarse elevado en deficiencia de hierro y normal en casos de talasemia. Los índices corpusculares por lo general, no se ven afectados en procesos inflamatorios, quizá en algunos muy crónicos y de extrema severidad, debido a marcadas alteraciones en el metabolismo del hierro. (13)

Al momento, no es práctico determinar hepcidina como prueba que ayude al diagnóstico de estados deficitarios de hierro, se utiliza mayormente en trabajos de investigación. Tampoco son de uso práctico la determinación del contenido de hemoglobina de los reticulocitos como tampoco lo relacionado con la incorporación de Zn en la protoporfirina IX. Tabla 1

**Tabla 1. Pruebas de laboratorio para evaluar el estado del Hierro**

	Deficiencia de Hierro	Deficiencia funcional de hierro	Anemia por deficiencia de hierro	Anemia por enfermedad crónica	Deficiencia de hierro y anemia por enfermedad crónica	Valores normales (adultos)
<b>Pruebas actualmente usadas</b>						
Hierro serico	↓	N/ ↓	↓	↓	↓	10-30 uMol/L
TSAT, %	≥16	N/ ↓	<16	N/ ↓	N/ ↓	>16<45
Ferritina serica, ug/L	<30	N	<12	>100	<100	20-200 (F) 40-300 (M)
Hb g/dL	N	N	↓	↓	↓	>12(F) >13(M)
MCV, fl	N	N	<80	N/ ↓	↓	80-95
MHC, pg	N	N	<27	N/ ↓	↓	24-37
Receptor soluble de TF	↑	↑	↑	N / ↑	Variable	†
Hepcidina serica	↓	↓	↓ ↓	↑	N/ ↓	†

N indica normal; TSAT saturación de transferrina; F, femenino; M, masculino; Hb, hemoglobina; MCV, volumen corpuscular medio; MCH, hemoglobina corpuscular media; TF, Transferrina

### Búsqueda de la etiología de la deficiencia de hierro

Dejando de lado situaciones biológicas que demandan mayor requerimiento de hierro, pacientes con esta deficiencia deben ser evaluados para determinar si esta se debe a pérdida, usualmente debida a sangrado gastrointestinal o a pobre absorción. Estudios completos endoscópicos de estómago y colon, inclusive en ciertos casos endoscopia con video cápsula en caso de negatividad de los dos primeros, ayudarían a precisar un sangrado oculto. En pacientes mujeres, es mandatorio un amplio estudio ginecológico ante un sangrado severo. Recordar que, no infrecuentemente, un sangrado ginecológico severo como único signo ocurre en la enfermedad de von Willebrand, cuando se ha descartado disfuncionalidad hormonal o fibromas uterinos. Pruebas no invasivas

-como el test de aliento y búsqueda de anticuerpos contra H. pilory o la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa para descartar sprue celiaco en casos de no respuesta al tratamiento con hierro oral-deben tenerse en consideración. En casos de anemia crónica, elevación de la proteína C reactiva u otros marcadores de inflamación o neoplasias podrían ser de ayuda. En situaciones raras, se puede ensayar la búsqueda de hematopoyesis clonal tipo hemoglobinuria paroxística nocturna o de hemólisis intravascular (10).

Tener presente que a veces las preguntas más simples conducen al diagnóstico, tal es el caso de indagar si la paciente tiene hábito de pica, perversión del gusto relacionada con disfunción hipotalámica que puede observarse en casos de deficiencia de hierro, y que

consiste en la tendencia a comer cosas crudas o naturales, como tierra, hielo, pared, jabón etc. Un hábito de pica positivo es casi diagnóstico de deficiencia de hierro.

### Terapia

La administración de hierro oral sigue considerándose la primera línea de tratamiento de la deficiencia de hierro. Los protocolos de tratamiento están desde hace mucho definidos y no han cambiado. La mayoría de pacientes adultos reciben entre 100 a 200 mg de hierro elemental oral diario en dosis divididas. En casos de intolerancia se puede reducir la dosis. Niños requieren dosis entre 3 y 6 mg/kg de hierro elemental, mejor en forma bebible. El compuesto más barato y quizá más efectivo es el sulfato ferroso; lamentablemente es el que más intolerancia produce y muchos pacientes dejan de tomar este compuesto que debería ser usado entre 3 y 6 meses no terminando su tratamiento y no abasteciendo sus depósitos de hierro. En estos casos, otras formas de sales de hierro son usadas, como son el fumarato, gluconato, el polimaltosado etc, que son más caras, pero tienen mejor tolerancia por el paciente (14). La administración de sustancias antiácidas o inhibidores de la bomba de protones en el estómago atentan contra la adecuada absorción del hierro oral.

La indicación del hierro endovenoso, en la actualidad, está siendo sujeto de revisión. Existen en el mercado varios productos bastante seguros y muy bien tolerados que, administrados por vía endovenosa en una hora de infusión y por pocos días, cumplen con proporcionar en hierro lo que se obtendría luego de seis meses de tratamiento oral.

La decisión de administrarlo depende de situaciones ajenas a la parte médica, entrando en consideración la parte administrativa y económica de la prescripción. Estaría contraindicado en caso de infecciones activas, primer trimestre del embarazo o alergia al hierro endovenoso. La respuesta al hierro endovenoso es más rápida que la que se obtiene con hierro oral, y más aún si se combina con fármacos eritro estimulantes como la eritropoyetina subcutánea, como se ve en mujeres en el último trimestre del embarazo que deben incrementar rápidamente su Hb antes del parto, en pacientes en diálisis renal o en testigos de Jehová que deben ser sometidos a cirugía (15).

### Referencias

- 1.- Cook JD, Barry WE, Hershko C. et al. Iron kinetics with emphasis on iron overload. *Am J. Pathol.* 1973; 72 ( 2): 337-344
- 2.- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2013; 123 (5 ): 615 – 624
- 3.- Chen C, Paw BH. Cellular and mitochondrial iron homeostasis in vertebrates. *Biochim and Biophys Acta.* 2012; 1823 ( 9 ): 1459 – 1467
- 4.- Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 ; 28 ( 4 ): 747 – 764, vii
- 5.- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013; 93 ( 4 ): 1721 – 1741
- 6.- Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011; 117 ( 17 ): 4425 – 4433
- 7.- Camaschella C, Silvestri L. Molecular mechanisms regulating hepcidin revealed by hepcidin disorders. *Specific World Journal.* 2011; 11: 1357 – 1366
- 8.- Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood.* 2011; 117 ( 25 ): e218 – e225
- 9.- Khanbhai M, Dubb S, Patel K et al. The prevalence of iron deficiency anemia in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2015; 9 ( 1 ): 45 – 49
- 10.-Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014; 123 ( 3 ): 326 – 333
- 11.-Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015; 372 ( 19 ): 1832 – 1843
- 12.-Weiss G, Goodnoug LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352 ( 10 ): 1011 – 1023
- 13.-De Loughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med.* 2014; 371 ( 14 ): 1324 – 1331
- 14.-Tolkien Z, Stecher L, Mander AP et al. Ferrous sulphate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 215; 10 ( 2 ): e 0117383
- 15.-Litton E, Xiao J, Ho KM et al. Safety and efficacy on intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *BMJ.* 2013; 347: f4822