

Metabolismo del hierro

RAFAEL JIMÉNEZ^a, ESTER MARTOS^b Y MARÍA DÍAZ^a

^aCentro de Salud de Estepa. Sevilla. España.

^bCentro de Salud María Fuensanta Pérez Quirós. Sevilla. España.

alesmismo@yahoo.es; estermartos@msn.com; maria1555@hotmail.com

“Advertencia! La aclaración de algunas dudas conlleva la aparición de más dudas que antes no se tenían sobre cosas que tampoco se conocían.”

Miguel Ángel Jiménez Jiménez (1980-), estudiante de Matemáticas

El hierro es un nutriente esencial con un papel fisiológico muy importante en la vida. Interviene en el transporte de oxígeno, en la síntesis de ADN y en el transporte de electrones de la cadena respiratoria. Tanto su exceso como su defecto pueden causar alteraciones orgánicas muy importantes¹.

En este artículo de revisión intentaremos dar una visión práctica de las pruebas de laboratorio que informan sobre el estado del metabolismo del hierro y que deben hacer sospechar una alteración de éste. El abanico de alteraciones va desde la ferropenia sin anemia, con inciertos efectos sobre las funciones neurológicas, hasta la hemocromatosis, que sin tratamiento causa enfermedad multisistémica que puede llevar a la muerte. Las alteraciones más frecuentes son las causadas por déficit de hierro.

Puntos clave

- El hierro es un nutriente esencial con un papel fisiológico importante en la vida.
- La protoporfirina eritrocitaria libre es la prueba más sensible para detectar estados carenciales, mientras que las concentraciones de hierro y transferrina se ven influidas por numerosos factores que hacen que su utilidad sea baja.
- La ferritina, en ausencia de procesos inflamatorios crónicos, es el parámetro que mejor informa de las reservas de hierro.
- En caso de enfermedad inflamatoria, los títulos del receptor de transferrina son de utilidad para el diagnóstico diferencial de las anemias.
- La genética de los trastornos que provocan sobrecarga de hierro se conoce cada día mejor, lo que ha supuesto un avance importante en su diagnóstico y en el diseño de posibles estrategias terapéuticas futuras.

La etiopatogenia de estas alteraciones también es múltiple, de modo que puede haber déficit por falta de aporte, por falta de absorción, por aumento de pérdidas o de consumo. La sobrecarga de hierro puede ser primaria, por alteraciones genéticas como la hemocromatosis hereditaria, o secundaria, como la que se observa en los trastornos crónicos de la eritropoyesis, especialmente en los procesos con defectos en la síntesis de hemoglobina y eritropoyesis ineficaz, como la anemia sideroblástica y la talasemia¹.

Fisiopatología

El hierro supone 35 y 45 mg/kg del peso corporal de una mujer y un varón, respectivamente². Alrededor del 60-70% forma parte del hemo de los eritrocitos circulantes, otro 10% está en forma de mioglobina, citocromos y otras enzimas que contienen hierro. El restante 20-30% se encuentra almacenado como ferritina y hemosiderina en hepatocitos y en el sistema reticuloendotelial³.

La mayor fuente de hierro de nuestro organismo es el hierro reciclado a través del sistema reticuloendotelial al fagocitar los hematíes al final de su vida. Este hierro es transportado en el plasma por la transferrina, una glucoproteína que se une a 2 átomos de hierro. La mayoría de las moléculas de transferrina cargadas de hierro están destinadas a unirse a unos receptores específicos situados en la superficie de los precursores de la serie eritroide para, seguidamente, pasar al interior de la célula. A continuación se libera el hierro, y el complejo transferrina-receptor regresa a la superficie de la célula, donde las moléculas de transferrina quedan nuevamente libres. El hierro liberado en el interior se usa para sintetizar hemoglobina y el exceso se deposita en forma de ferritina. Las demás células del organismo, especialmente las del parénquima hepático, captan, usan y almacenan el exceso de forma similar (fig. 1).

Numerosos son los trastornos que se han relacionado con el hierro (tabla 1). La enfermedad más frecuente relacionada con el metabolismo del hierro es la anemia ferropénica¹, especialmente en los niños. Sus repercusiones son controvertidas. Se ha señalado que la falta de hierro puede tener efectos importantes sobre el desarrollo psicomotor y la función cognitiva de los niños, que podrían mejorar con suplementos de hierro en la dieta⁴. Partiendo de la base de que la elección de un punto de corte en particular es esencialmente arbitraria, dado que no hay pruebas claras para determinar en qué nivel la deficiencia de hierro empieza a tener efectos

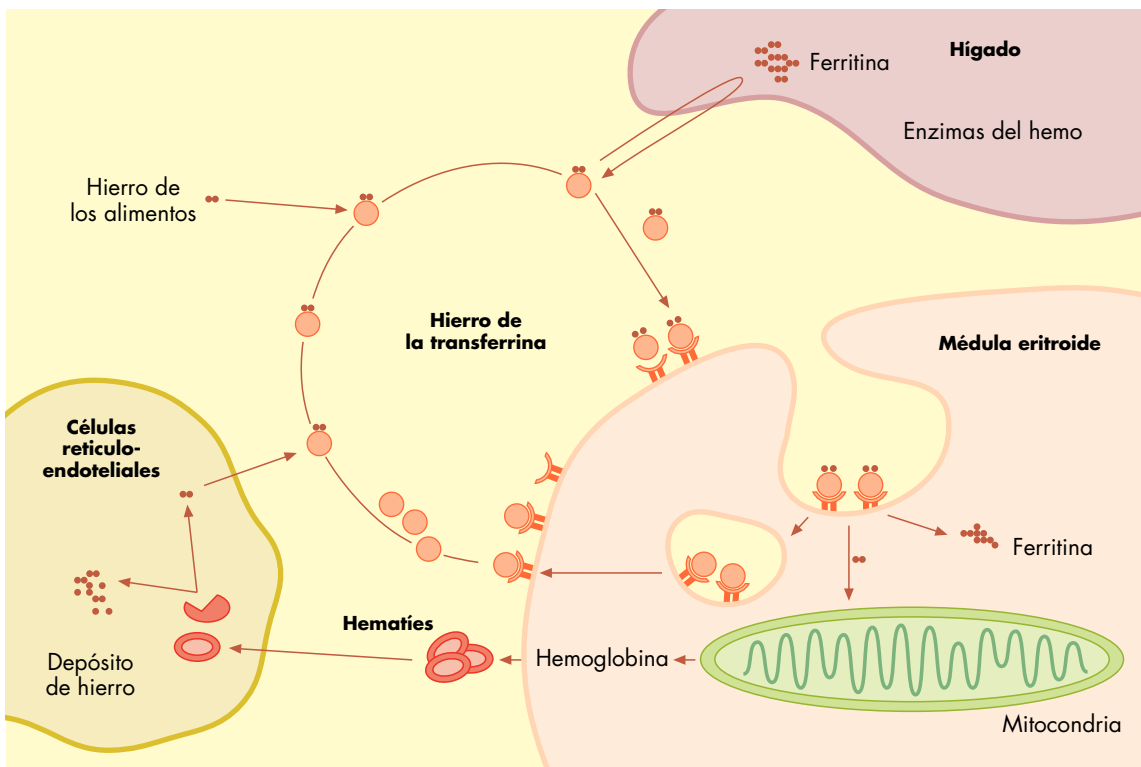


Figura 1. Ciclo metabólico del hierro.

nocivos, y de que la deficiencia de hierro se asocia a privaciones sociales en la mayoría de las poblaciones, lo que plantearía la posibilidad de que los efectos de la deficiencia pueden ser el resultado de confusión debido a factores sociales, no existen pruebas convincentes de que el tratamiento con hierro en niños menores de 3 años con anemia ferropénica tenga un efecto en el desarrollo psicomotor discernible entre los 5 y 11 días, como se había apuntado. El efecto a largo plazo sigue siendo poco claro, pero los datos apuntarían a un beneficio clínicamente significativo⁵.

Datos de laboratorio

Los principales parámetros sobre el metabolismo del hierro que se usan en el diagnóstico clínico son el hierro sérico o sideremia, la capacidad de unión del hierro a la transferrina y la concentración de ferritina sérica. También pueden emplearse el examen de médula ósea obtenida por punción-aspiración, o por biopsia, para cuantificar los sideroblastos y el hierro depositado en el sistema reticuloendotelial, así como las concentraciones de protoporfirina de los hematíes y de los receptores séricos de la transferrina. Asimismo, se pueden medir el recambio de hierro plasmático y la absorción de hierro usando trazadores de hierro radiactivo. Desde el punto de vista de la investigación, estos estudios han sido muy importantes para conocer la distribución de los depósitos de hierro y los tipos de eritropoyesis anormal, pero no desempeñan un papel importante en el diagnóstico clínico. Obviamente describir los valores hematológicos que deben hacer sospechar una ferropenia, por haberse descrito con anterioridad en esta revista^{6,7}.

Sideremia

Con la sideremia se mide la cantidad de hierro unido a la transferrina. Las cifras normales oscilan entre 50 y 150 $\mu\text{g/dl}$, por lo que se debe sospechar un déficit⁸ cuando están por debajo de 40 $\mu\text{g/dl}$ y una sobrecarga cuando se encuentran por encima de 170 $\mu\text{g/dl}$.

Transferrina

Se suele medir como la capacidad de unión de hierro a la transferrina. Se consideran cifras normales las que oscilan entre 300 y 360 $\mu\text{g/dl}$, y tienden a aumentar en los estados carenciales.

Al dividir la sideremia entre la capacidad de unión de hierro a la transferrina se obtiene el índice de saturación de la transferrina, que es un parámetro más fiable a la hora de evaluar el déficit o la sobrecarga de hierro. En niños se pueden considerar cifras normales las comprendidas entre el 20 y el 50%. Se sospecha ferropenia cuando desciende por debajo del 15 al 20%⁹ y se considera que puede existir una sobrecarga clínicamente peligrosa cuando supera cifras del 50 al 60%¹⁰.

La utilidad de la sideremia, de la transferrina y de la saturación de transferrina para valorar la deficiencia de hierro es limitada. Las concentraciones varían considerablemente a lo largo del día, son mayores durante la mañana y tras cada comida, mientras que pueden descender durante procesos infecciosos e inflamatorios^{11,12}. Existe una marcada superposición de estos índices entre sujetos sanos y con deficiencia de hierro, lo que limita su utilidad para establecer o descartar el diagnóstico de ferropenia¹³.

Ferritina sérica

En la actualidad es el parámetro más útil a nuestro alcance para evaluar los depósitos de hierro del organismo y guarda

una estrecha relación con los valores tisulares de ferritina¹⁴. Sin embargo, éstos pueden verse anormalmente alterados por enfermedades inflamatorias¹⁵, ya que la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda, o por destrucción tisular, como ocurre en las hepatitis agudas¹⁶. Por ello sólo podemos valorarla en ausencia de dichas alteraciones. En la población pediátrica con una alta tasa de infecciones su valoración puede ser problemática. Otro factor que se debe tener en cuenta a la hora de valorar sus concentraciones es la edad. Generalmente se estima que el valor de corte en los menores de 5 años para sospechar una depleción de los depósitos de hierro se encuentra en 12 µg/l¹⁷. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los recién nacidos suelen tener concentraciones elevadas que reflejan los depósitos acumulados en el último trimestre del embarazo. Estas cifras van descendiendo hasta alcanzar su nadir entre los 9 y 12 meses de edad¹⁴. No existen datos fiables que indiquen cuál es el valor por debajo del cual aparecerán manifestaciones clínicas. Algunos autores usan la cifra de 10 µg/l, basada en la distribución de la concentración sérica de ferritina a lo

largo de un estudio estadounidense, el NHANES III, en el que se estimó la cifra de corte como la situada en el percentil 5¹⁸. En otro estudio británico con más de 800 niños el percentil 5 se situó en 16 µg/l entre los 8 y 12 meses y en 12 µg/l a los 18 meses de edad^{19,20}. Por tanto, podemos afirmar que dichos valores de corte no se basan en criterios funcionales fisiopatológicos, tales como el hierro teñible en los aspirados de médula ósea, y que las concentraciones por debajo de las cifras de corte no necesariamente reflejan una depleción significativa desde el punto de vista clínico de los depósitos de hierro²¹.

Depósitos de hierro en la médula

El hierro depositado en las células reticuloendoteliales se puede evaluar con la tinción de azul de Prusia en la médula. Es un método cruento y no cuantitativo, aunque la gradación visual es bastante paralela al hierro que se encuentra en el sistema reticuloendotelial y que puede ser usado en la eritropoyesis²².

Protoporfirina eritrocitaria libre (PEL)

La protoporfirina es la molécula elaborada por las mitocondrias a la que se fija el hierro para formar el hemo. La concentración de PEL es un indicador muy sensible de eritropoyesis con carencia de hierro. Su elevación indica un aporte insuficiente de hierro a los precursores eritroides. El análisis tiene la ventaja de poder realizarse con cantidades muy pequeñas de sangre. Los valores normales son inferiores a 30 µg/dl de hematíes, mientras que los ferropénicos tienen cifras superiores a 100 µg/dl. Las concentraciones de PEL también se encuentran muy elevadas en los niños expuestos al plomo, lo que refleja la inhibición de la hemosintetasa¹.

Concentraciones séricas del receptor de transferrina

Tiene la ventaja de no verse influido por procesos infecciosos o inflamatorios, por lo que se usa sobre todo en el ámbito hospitalario para valorar las deficiencias de hierro en pacientes diagnosticados de procesos inflamatorios crónicos. Sus valores séricos guardan relación con el grado de proliferación de los precursores eritroides y con un aporte suficiente de hierro a la médula. Las concentraciones normales son de 4 a 9 µg/l por inmunoanálisis. Estas cifras aumentan rápidamente en los pacientes con eritropoyesis deficiente en hierro, con una médula proliferativa, o con ambas, incluidos los estados de eritropoyesis ineficaz²³.

Marcadores genéticos

En la actualidad se conocen varios marcadores genéticos que permiten el escrutinio mediante análisis de ADN de diversas alteraciones en la absorción y transporte del hierro. El descubrimiento del gen de la hemocromatosis (*HFE*) fue el más importante. Tras este descubrimiento se pudo proceder a una clasificación de las hemocromatosis con una base

Tabla 1. Alteraciones del metabolismo del hierro

Defectos en la absorción del hierro

- Hemocromatosis hereditaria
- Hemocromatosis tipo 3
- Hemocromatosis juvenil
- Sobrecarga de hierro dietética africana
- Anemia ferropénica

Defectos en el transporte de hierro

- Porfiria cutánea tarda
- Porfiria eritropoyética
- Síndrome de anemia microcítica hipoferrémica familiar
- Anemias diseritropoyéticas congénitas
- Aceruloplasminemia
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Menkes
- Anemias sideroblásticas
- Anemia sideroblástica y ataxia
- Ataxia de Friedreich
- Hiperferritinemia con cataratas congénitas autosómica dominante
- Atransferrinemia

Alteraciones secundarias del metabolismo del hierro

- Anemia asociada a la inflamación crónica
- Anormalidades del hierro asociadas al alcohol
- Hepatitis C crónica
- Tumorigénesis
- Enfermedades neurodegenerativas
 - Enfermedad de Parkinson
 - Síndrome de Hallervorden-Spatz
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de Huntington

genética. De igual modo existen marcadores genéticos que permiten el diagnóstico de otras enfermedades por acumulación, como la ataxia de Friedreich, la aceruloplasminemia, la anemia sideroblástica con/sin ataxia ligada al cromosoma X, la neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro tipo 1 o la neurodegeneración asociada a la pantotenatocinasa²⁴.

Diagnóstico de ferropenia

La prueba ideal para el escrutinio es la PEL, por su alta sensibilidad, bajo coste y necesidad de una muestra pequeña. Ante la sospecha de déficit podría resultar útil la determinación del resto de parámetros habituales, como hierro, transferrina y ferritina, y sólo en los casos de enfermos con procesos inflamatorios la determinación del receptor de la transferrina podría distinguir entre anemia por enfermedad crónica y anemia por falta de hierro, teniendo en cuenta que en estos enfermos no es raro el solapamiento. Se reservarían los estudios de médula ósea para los casos en que se sospeche una anemia sideroblástica.

Tratamiento y profilaxis de la ferropenia

Más que entrar a repetir lo ya dicho con anterioridad en esta misma revista acerca de la prevención y tratamiento de la anemia ferropénica⁷, quisiéramos apuntar hacia las controversias existentes acerca de las repercusiones sobre el estado de salud que la suplementación de la dieta con hierro puede comportar. Entre las consecuencias negativas de la suplementación se han señalado la competencia por la absorción de otros minerales, el aumento del estrés oxidativo y el agravamiento de síntomas en enfermedades en que la absorción del hierro está aumentada. En los niños se había apuntado la posibilidad de un aumento de incidencia de infecciones, que incluían infecciones del tracto respiratorio, diarrea, malaria y otras enfermedades infecciosas. De estas alteraciones sólo se ha podido demostrar un ligero aumento del riesgo de diarreas²⁵. También se han señalado efectos a largo plazo, tales como un posible incremento de enfermedades cancerosas en pacientes con un índice de saturación de transferrina elevado, como los portadores del gen de la hemocromatosis, que toman de forma inadvertida y regularmente suplementos de hierro²⁶, o de enfermedades neurodegenerativas. Todo lo anterior implica que la profilaxis de la anemia ferropénica no pueda extenderse a la población general, sino que debe hacerse exclusivamente en grupos de riesgo, tal como propone el grupo PrevInfad²⁷.

Diagnóstico de enfermedades por sobrecarga de hierro

Cuando por sospecha clínica o durante un escrutinio se detecte una saturación de transferrina mayor del 45%, especialmente mayor del 50% en mujeres y del 60% en

varones, se debe realizar un estudio genético sobre la presencia de la mutación C282Y. De existir homocigosis, puede hacerse el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. En caso de negatividad o heterocigosis, habría que proceder a ulteriores estudios que sobrepasan el objetivo de este artículo^{28,29}.

Conclusión

El hierro es un nutriente esencial con un papel fisiológico importante en la vida. Las anemias ferropénicas tienen efectos adversos sobre las funciones psicológicas y mentales, así como sobre el bienestar físico. No hay datos que apoyen que la ferropenia sin anemia cause efectos adversos en las funciones neurológicas.

La prevalencia real de la ferropenia durante los primeros 2 años de vida no se determinará hasta que mejoren los conocimientos sobre la homeostasis y la regulación del metabolismo del hierro en este período crítico del desarrollo. Los valores de corte que usamos para el diagnóstico de anemia (hemoglobina < 11 mg/dl) y ferropenia (ferritina sérica < 12 µg/l) sobrestiman la prevalencia de ambos trastornos³⁰.

El diagnóstico de los distintos trastornos que causan sobrecarga de hierro parece más sencillo merced a la existencia de marcadores genéticos que pueden facilitar un diagnóstico de certeza.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Epidemiología
■ Ensayo clínico controlado

- Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2001;22:1-87.
- Andrews NC. Medical progress: disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341:1986-95.
- Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci.* 1999;318:213-29.
- Salinas-Piélago JE, Vega-Dienstmaier JM, Rojas-Oblitas M. Efecto de las galletas fortificadas con hierro heme sobre el estado intelectual en preescolares. *Rev Neurol.* 1998;27:400-4.
- Martins S, Logan S, Gilbert R. Tratamiento con hierro para mejorar el desarrollo psicomotor y la función cognitiva en niños menores de tres años con anemia ferropénica (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, n.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- Díaz C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Pediatr Contin.* 2004;2:291-6.
- Bernácer M, Leal A. Anemias no hemolíticas. *An Pediatr Contin* 2004;2:22-30.
- Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci.* 1999;318:269-76.
- Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1993;329:190-3.
- Mura C, LeGac G, Raguens MA, LeGuen O, Ferec A, Ferec C. Relation

- between HFE mutations and mild iron-overload expression. *Mol Genet Metab.* 2000;69:295-391.
11. Looker AC, Gunter EW, Johnson CL. Methods to assess iron status in the various NHANES surveys. *Nutr Rev.* 1995;53:246-54.
 12. Male C, Persson LÅ, Freeman V, Guerra A, Van't Hof MA, Haschke F; Euro-Growth Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12 month-old infant from 11 European areas and influence of dietary factor on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr.* 2001;90:492-8. EPI
 13. Hallberg L, Sandström B, Ralph A, Arthur J. Iron, zinc and other trace elements. En: Garrow JS, James WPT, Ralph A, editors. *Human nutrition and dietetics.* London: Churchill Livingstone; 2000. p. 177-209.
 14. Siimes MA, Addiego JE, Dallman PR. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood.* 1974;43:581-90.
 15. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med.* 1993;44:63-74.
 16. Thomson AM, Rogers JT, Leedman PJ. Iron-regulatory proteins, iron-responsive elements and ferritin mRNA translation. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31:1139-52.
 17. International Nutritional Anemia Consultative group, World Health Organization, United Children's Fund. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington DC: ILSI Press; 1998.
 18. Dallman PR, Looker AC, Johnson CL, Carroll M. Influence of age on laboratory criteria for the diagnosis of iron deficiency anaemia and iron deficiency in infants and children. En: Hallberg L, Asp N-G editors. *Iron nutrition in health and disease.* London: John Libbey & Company; 1996. p. 65-74.
 19. Emond AM, Hawkins N, Pennock C, Golding J. Haemoglobin and ferritin concentrations in infants at 8 months of age. *Arch Dis Child.* 1996;74:36-9.
 20. Sherriff A, Emond A, Hawkins N, Golding J, the ALSPAC Children in Focus Study Team. Haemoglobin and ferritin concentrations in children aged 12 and 18 months. *Arch Dis Child.* 1999;80:153-7.
 21. ● Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr.* 2002;132:3680-6.
 22. Hillman RS. Anemia ferropénica y otras anemias hipoproliferativas. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna.* Madrid: McGraw Hill; 1998. p. 729-37.
 23. Remacha AF, Sardá MP, Parellada M, Úbeda J, Manteiga R. The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica.* 1998;83:963-6.
 24. ● Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanism and modifiers. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2181-6.
 25. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ.* 2002;325:1142-51.
 26. Mainous AG, Gill JM, Everett CJ. Transferrin saturation, dietary iron intake, and risk of cancer. *Ann Fam Med.* 2005;3:131-7.
 27. Sanchez FJ. Prevención y detección de la ferropenia [monografía en Internet]. Grupo PrevInfad [consultado 2/04/2005]. Disponible en: <http://www.aepap.org/previnfad/pdf/ferropenia.pdf>
 28. Powell LW, Yapp TR. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2000;4:211-8.
 29. Adams PC. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2004;8:735-53.
 30. ● Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:337-45.

Bibliografía recomendada

Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2001;22:1-87.

Se hace un repaso detallado del papel fisiológico del hierro y se abordan aspectos genéticos, fisiológicos, patológicos y de diagnóstico tanto de las alteraciones por déficit como por exceso de hierro. Resulta imprescindible para todo el que quiera conocer a fondo este nutriente esencial.

Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:337-45.

Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr.* 2002;132:3680-6.

Ambos artículos plantean dudas en torno a los conocimientos que en la actualidad se tienen acerca del metabolismo del hierro, el diagnóstico de los estados carenciales y los posibles efectos que esos supuestos estados carenciales pueden tener.

Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanism and modifiers. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2181-6.

Muy interesante para todo el que desee profundizar en los conocimientos adquiridos en los últimos años en torno a la genética de los trastornos del metabolismo del hierro.

Powell LW, Yapp TR. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2000;4:211-8.

Adams PC. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2004;8:735-53.

En ambos artículos se actualizan los conocimientos sobre genética, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad más frecuente por sobrecarga de hierro y se abordan los tipos de hemocromatosis, tanto genética como adquirida.