

# Interacción entre el hierro y el virus de inmunodeficiencia humana: un análisis de su influencia en la patogénesis y la respuesta inmunitaria

Interaction between iron and the human immunodeficiency virus:  
an analysis of its influence on pathogenesis and immune response

Sindy Angélica Rodríguez-Hernández,\* Esperanza Milagros García-Oropesa,\* Juan Carlos Hernández-Martínez,\* José Francisco Flores-Gómez,\* Juan Antonio Gaspar-Coronado,\* Manuel Nolasco-Quiroga,† Marisol Rosas-Díaz\*

\* Laboratorio de Biología Molecular, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas.

† Laboratorio de Biología Molecular de la Clínica Hospital ISSSTE Huauchinango, Huauchinango, Puebla.

## RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) genera alteraciones en el metabolismo del hierro, lo que puede influir en la progresión de la enfermedad y en la respuesta inmune del paciente. En este artículo se revisó la evidencia actual sobre los mecanismos por los cuales la sobrecarga o la deficiencia de hierro influyen en la patogénesis del VIH, dentro de los cuales se tiene que el hierro es cofactor de enzimas clave para la replicación viral (ribonucleótido reductasa) y para la activación de NF- $\kappa$ B por especies reactivas de oxígeno (ERO). La sobrecarga de hierro incrementa la transcripción viral, disminuye la función de macrófagos y linfocitos T, además eleva el riesgo de infecciones oportunistas. Mientras que la deficiencia, originada por sangrado crónico, malabsorción o elevación de hepcidina, provoca anemia ferropénica, atenúa la respuesta inmune y se asocia con mayor mortalidad. Por todo esto, mantener el hierro dentro de rangos fisiológicos debería ser un objetivo terapéutico en la infección por VIH.

**Palabras clave:** VIH, hierro, metabolismo, patogénesis, SIDA.

## Abreviaturas:

dNTPs = desoxinucleótidos trifosfato trifosfato.

DOHH = enzima deoxihipusina hidroxilasa.

Gag = cápside.

ROS = reactivas de oxígeno.

TAR = terapia antirretroviral.

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

## ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) infection disrupts iron metabolism, thereby influencing disease progression and the host immune response. This article reviews the current evidence on how iron overload or deficiency affects HIV pathogenesis. Iron acts as a cofactor for key enzymes in viral replication (ribonucleotide reductase) and for NF- $\kappa$ B activation via reactive oxygen species (ROS). Iron overload increases viral transcription, impairs the function of macrophage and T-lymphocytes, and raises the risk of opportunistic infections. Conversely, deficiency resulting from chronic bleeding, malabsorption, or elevated hepcidin causes iron-deficiency anemia, blunts immune responses, and is associated with higher mortality. Maintaining iron within physiological ranges should therefore be a therapeutic goal in HIV infection.

**Keywords:** HIV, iron, metabolism, pathogenesis, AIDS.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema de salud pública, afectando a millones de personas en el mundo.<sup>1</sup> A pesar de los avances en la terapia antirretroviral (TAR),

Recibido: 30-04-2025. Aceptado: 21-10-2025.

**Citar como:** Rodríguez-Hernández SA, García-Oropesa EM, Hernández-Martínez JC, Flores-Gómez JF, Gaspar-Coronado JA, Nolasco-Quiroga M et al. Interacción entre el hierro y el virus de inmunodeficiencia humana: un análisis de su influencia en la patogénesis y la respuesta inmunitaria. Invest ISSSTE. 2026; 1 (1): 38-41.

la progresión de la enfermedad sigue dependiendo de diversos factores, como el estado nutricional y la homeostasis de micronutrientes esenciales como el hierro.<sup>2-5</sup>

El hierro es un elemento crucial en diversas funciones celulares, incluyendo el metabolismo oxidativo, la proliferación celular y la respuesta inmunitaria. No obstante, su exceso o deficiencia pueden alterar el equilibrio inmunológico y metabólico del organismo.<sup>6,7</sup> En el contexto del VIH, se ha observado que la sobrecarga de hierro favorece la replicación viral y la inmunosupresión, mientras que su deficiencia puede agravar la anemia y comprometer la respuesta inmunitaria del paciente.<sup>8-10</sup>

### **HIERRO Y SU INFLUENCIA EN LA PATOGÉNESIS DEL VIH**

#### **El papel del hierro en la fisiología celular**

El hierro es un micronutriente esencial que desempeña un papel crucial en la fisiología celular.<sup>11</sup> Es un cofactor necesario para numerosas enzimas y procesos bioquímicos, incluyendo la replicación del ADN, la transcripción génica, la respiración celular y la síntesis de hemoglobina.<sup>12-14</sup> En el sistema inmunológico, el hierro regula la actividad de macrófagos, neutrófilos y linfocitos, siendo fundamental para la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen a la eliminación de patógenos.<sup>7,10</sup>

#### **Participación del hierro en el ciclo replicativo del VIH**

El ciclo replicativo del VIH requiere hierro en varias de sus etapas. La transcripción inversa del ARN viral a ADN complementario es facilitada por la transcriptasa inversa, que depende de desoxinucleósidos trifosfato (dNTPs) generados por el ribonucleótido reductasa, una enzima dependiente de hierro.<sup>9</sup> Además, la activación del factor nuclear kappa B (NF-KB), que regula la expresión del VIH, se ve potenciada por especies reactivas de oxígeno generadas en estados de sobrecarga de hierro.<sup>15</sup>

Se ha identificado que el hierro también juega un papel en el ensamblaje y la gemación del VIH. La proteína de la cápside (Gag) requiere de la proteína ABCE1, una ATPasa de unión al hierro que desempeña un papel fundamental en la traducción y el ensamblaje de nuevos viriones<sup>9,16,17</sup> (Figura 1).

### **Sobrecarga de hierro y su impacto en pacientes con VIH**

#### **Mecanismos de la sobrecarga de hierro**

La sobrecarga de hierro puede deberse a diversos factores, incluyendo una ingesta excesiva, transfusiones sanguíneas repetidas, mutaciones en genes reguladores del hierro como el HFE, o una regulación alterada de la hepcidina, una hormona clave en la homeostasis del hierro. En pacientes con VIH, se ha observado que la inflamación crónica generada por la infección viral puede alterar la expresión de hepcidina, favoreciendo la acumulación de hierro en macrófagos y otros.<sup>2,4</sup>

### **CONSECUENCIAS DE LA SOBRECARGA DE HIERRO EN EL VIH**

La sobrecarga de hierro puede tener efectos perjudiciales en pacientes con VIH debido a su capacidad para:

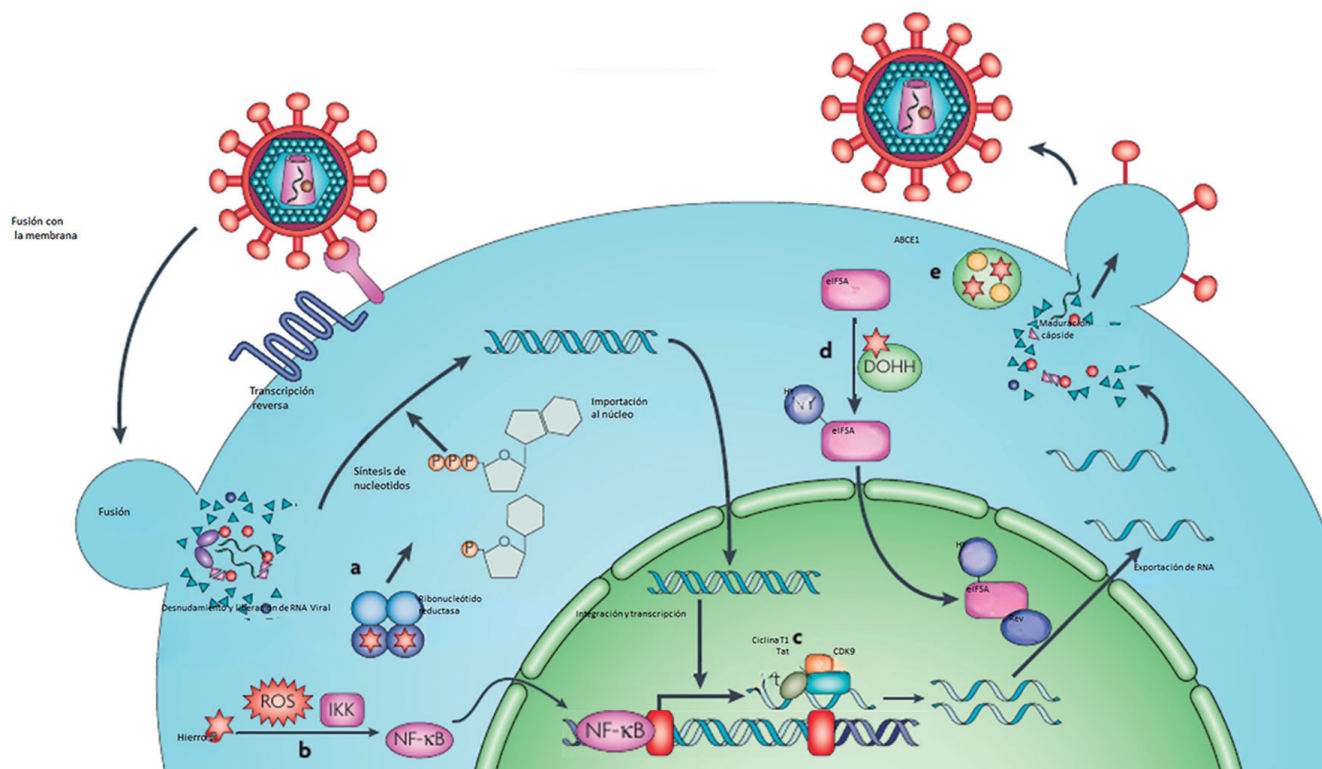
1. Favorecer la replicación viral: el hierro es necesario para la actividad de la transcriptasa inversa del VIH, lo que facilita la replicación del virus dentro de las células CD4+.<sup>9</sup>
2. Inducir inmunosupresión: el exceso de hierro puede alterar la función de macrófagos y linfocitos T, reduciendo su capacidad de eliminar células infectadas.<sup>1</sup>
3. Aumentar el estrés oxidativo: la acumulación de hierro puede generar especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo daño celular y activando vías inflamatorias que contribuyen a la progresión de la enfermedad.<sup>13</sup>
4. Incrementar la susceptibilidad a infecciones oportunistas: la sobrecarga de hierro ha sido vinculada con un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, como tuberculosis e histoplasmosis, en pacientes con VIH.<sup>2,7</sup>

### **DEFICIENCIA DE HIERRO Y SU IMPACTO EN PACIENTES CON VIH**

#### **Causas de la deficiencia de hierro en el VIH**

La deficiencia de hierro en pacientes con VIH puede deberse a diversos factores, tales como:

1. Pérdidas sanguíneas crónicas: común en pacientes con infecciones gastrointestinales o efectos secundarios de ciertos medicamentos.<sup>12</sup>



**Figura 1:** Intervención del hierro en el ciclo del VIH. El hierro interviene en cinco puntos del ciclo replicativo. A) Después de la unión del virus a la célula CD4 y posterior al ingreso del RNA viral se da el proceso de síntesis de nucleótidos donde participa la ribonucleotido reductasa que es dependiente de hierro. B) Después de la transcripción inversa, importación al núcleo e integración al DNA hospedero, el factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) se une al extremo 5' LTR y activa la transcripción, este factor es dependiente de especies reactivas de oxígeno que son dependientes de hierro. C) Durante el proceso de transcripción participan ciclina T1, CDK9 y Tat, si la concentración de hierro es baja la interacción de estas proteínas no se da y se inhibe la transcripción. D) Una vez que se da la transcripción el RNA tiene que ser exportado, en este mecanismo participan el complejo eIF5A-Rev y para que se del complejo se necesita la enzima deoxihipusina hidroxilasa (DOHH), enzima dependiente de hierro, inhibir la síntesis bloquea la replicación del VIH-1. E) Por último se da el mecanismo de maduración de la cápside en donde participa la proteína ABCE1 una ATPasa que une el hierro y regula la maduración de la cápside.

2. Malabsorción intestinal: la inflamación crónica y las infecciones pueden reducir la absorción de hierro en el tracto gastrointestinal.<sup>14</sup>
3. Aumento de la hepcidina: en respuesta a la inflamación crónica, la producción de hepcidina puede bloquear la absorción de hierro en el intestino y su liberación desde los macrófagos, contribuyendo a la anemia.<sup>6,13</sup>

2. Reducir la respuesta inmunitaria: la deficiencia de hierro afecta la proliferación de linfocitos T y la actividad de macrófagos, debilitando la respuesta inmune contra el VIH y otras infecciones.<sup>7,12</sup>
3. Aumentar la morbilidad: estudios han demostrado que la anemia severa se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con VIH, subrayando la importancia del monitoreo y tratamiento adecuado del hierro.<sup>1,2</sup>

### Consecuencias de la deficiencia de hierro en el VIH

La deficiencia de hierro puede agravar la progresión de la enfermedad en pacientes con VIH al:

1. Causar anemia ferropénica: común en pacientes con VIH y asociada con fatiga, debilidad y deterioro de la calidad de vida.<sup>4,5</sup>

### CONCLUSIONES

Tanto la sobrecarga como la deficiencia de hierro pueden influir negativamente en la progresión del VIH. La acumulación de hierro puede potenciar la replicación viral y la inmunosupresión, mientras que su deficiencia puede llevar a anemia y una reducida

capacidad de respuesta inmunitaria. La regulación del hierro podría desempeñar un papel clave en el manejo clínico de los pacientes con VIH, sugiriendo la necesidad de estrategias de monitoreo y modulación de este micronutriente.

El desarrollo de tratamientos que equilibren los niveles de hierro, así como estrategias nutricionales y farmacológicas dirigidas a su regulación, podría representar una nueva línea de intervención para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con VIH.

## REFERENCIAS

- GBD 2021 HIV Collaborators. Global, regional, and national burden of HIV/AIDS, 1990-2021, and forecasts to 2050, for 204 countries and territories: the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet HIV*. 2024;11(12):e807-e822. Available in: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(24\)00093-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(24)00093-2)
- Gordeuk VR, Onojobi G, Schneider MF, Dawkins FW, Delapenha R, Voloshin Y, von Wyl V, Bacon M, Minkoff H, Levine A, Cohen M, Greenblatt RM. The association of serum ferritin and transferrin receptor concentrations with mortality in women with human immunodeficiency virus infection. *Haematologica*. 2006;91(6):739-743.
- Moreno CJ, Delgado LA, Castillo MZ. Relación de los niveles de ferritina sérica con infecciones oportunistas en pacientes VIH/SIDA. Unidad de infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Estado Carabobo, junio 2010-2012. *Bol Venez Infectol*. 2015;26(1):5-13.
- Banjoko SO, Oseni FA, Togun RA, Onayemi O, Emma-Onkon BO, Fakunle JB. Iron status in HIV-1 infection: implications in disease pathology. *BMC Clin Pathol*. 2012;12:26. Available in: <https://doi.org/10.1186/1472-6890-12-26>.
- Kharb S, Kumawat M, Lallar M, Ghalaut PS, Nanda S. Serum iron, Folate, Ferritin and CD4 Count in HIV Seropositive Women. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(1):95-98. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0571-z>
- Ganz T, Nemeth E. Hpcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:347-60. Available in: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050109-142444>
- Przybyszewska J, Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(4):208-213. Available in: <https://doi.org/10.5114/pg.2014.45102>
- Corrales-Agudelo V, Parra-Sosa BE, Burgos-Herrera LC. Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro corporal. *Perspect Nut Hum*. 2016;18(1):95-116. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.penh.v18n1a08>
- Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(7):541-552. Available in: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1930>.
- Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95(1):12-25. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.006>
- Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S79-86. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2004.09.019>
- Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):287-296. Available in: <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.086991>
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(7):1347-1359. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.03.011>
- San-Miguel A, Alonso N, Calvo B, Iglesias R, San-Miguel R, Martín-Gil FJ. Diagnóstico molecular del gen HFE de la hemochromatosis hereditaria. *Gac Med Bilbao*. 2008; 105: 85-93.
- Ben Haij N, Planès R, Leghmari K, Serrero M, Delobel P, Izopet J, et al. HIV-1 Tat protein induces production of proinflammatory cytokines by human dendritic cells and monocytes/macrophages through engagement of TLR4-MD2-CD14 complex and activation of NF- $\kappa$ B pathway. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129425. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129425>
- Del Pino García J. Interacción funcional de la eIF2 $\alpha$  quinasa GCN2 con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Repositorio institucional UAM. 2008. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/61373>
- Cordeiro N, Taroco R. Retrovirus y VIH. En: Algorta G, Amorin B, Arbiza JR, et al. Uruguay. Universidad de la república. Facultad de Medicina. Instituto de Higiene. Temas de bacteriología y virología médica. Montevideo: IH, 2008, pp. 449-476.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Correspondencia:

**Dra. Marisol Rosas-Díaz**

**E-mail:** qfbmarisol@hotmail.com, mrdiaz@docentes.uat.edu.mx