

## HEMATOLOGIA

# DESÓRDENES EN EL METABOLISMO DEL HIERRO Y SU ASOCIACIÓN CON LA HEMOCROMATOSIS, LA ANEMIA DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS Y LA FERROPENIA

José Alejandro Sanabria Garita\*

## SUMMARY

**Iron metabolism is not an important physiologic event for doctors, even so its anomalies is the origin of pathologies like iron deficiency and chronic disease anemia, both are characterized by microcitic- hipocromic anemia, but with different etiologies. Hemochromatosis is not a frequent problem, but its pathogenesis is a disorder of iron metabolism.**

## INTRODUCCIÓN

Al analizar el metabolismo del hierro es de gran importancia tener presente que no existe un mecanismo fisiológico para su excreción. En condiciones

normales se elimina un aproximado de 1-2mg de hierro elemental por día, correspondiente a la descamación de las células mucosas en la sudoración, la orina y las heces <sup>(12, 13, 15)</sup>. Las pérdidas aumentadas del metal, se producen en la mayoría de los casos a través del sangrado de cualquier índole y en la minoría a disminución en la absorción o en la ingesta. Para mantener un balance adecuado de su metabolismo, los requerimientos diarios de hierro elemental absorbido deben aproximarse de 1-2mg/día <sup>(12, 13, 15)</sup>, los cuales, en las dietas occidentales se sobrepasan, y de no existir una regulación en su absorción, el exceso de hierro puede generar daños, al depositarse en tejidos vitales como el corazón,

el hígado, glándulas endocrinas, entre otros y generar su disfunción a través de la generación de radicales libres <sup>(12)</sup>.

## METABOLISMO DEL HIERRO Y SU ASOCIACIÓN CON LA HEMOCROMATOSIS, ANEMIA DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS Y LA FERROPENIA.

Mantener un adecuado balance en la concentración extracelular de hierro, requiere de una coordinada regulación entre el metal que se libera al plasma desde la dieta, el sistema retículo-endotelial, y los depósitos en los hepatocitos

\*Lic. Medicina y Cirugía/ Servicio de Hematología/ Hospital San Juan de Dios

(5, 10, 12, 13). A nivel intestinal, el elemento es absorbido por el enterocito en la porción proximal del duodeno. Lo realiza en su estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) por medio de un transportador de membrana llamado DMT1 (Transportador Divalente de Metales 1) (5, 10, 12, 13), a través del cual se absorben otros cationes como lo son el Calcio, el Cobre, el Magnesio, entre otros, los cuales pueden competir con el hierro a la hora de su absorción (12, 13). La conversión del metal de su estado Férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) a su estado Ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) requiere de una enzima llamada reductasa férrica o CYPBRD1, localizada en la membrana apical del enterocito junto al canal DMT1 (5, 9, 10, 16). Tal enzima, requiere de un pH ácido para su adecuado funcionamiento como agente reductor, de lo contrario, en un ambiente alcalino se favorece mantener el hierro en su estado Férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) y de esta manera se obstaculiza el paso del mismo a través del DMT1 (12, 13). Tales fenómenos justifican, que mantener la acidez gástrica y no combinar el hierro oral con fármacos multi-vitamínicos, aumentan la biodisponibilidad del mismo, y evita gran parte de la falla terapéutica asociada al tratamiento oral para la anemia ferropriva.

A nivel de la membrana basolateral del enterocito se requiere de un transportador llamado ferroportina, junto a esta se encuentra la proteína nominada hephaestina

(enzima ferro-oxidasa similar a la ceruloplasmina), que se encarga de la conversión del hierro para que pueda ser transportado por la transferrina en el torrente sanguíneo. (11, 12, 13). A nivel de los macrófagos, el hierro obtenido de los eritrocitos senescentes, es liberado hacia la transferrina de igual forma por la ferroportina, la cual en estas células se encuentra junto a la ceruloplasmina y no a la hephaestina presente en los enterocitos. En los hepatocitos probablemente exista un proceso de liberación similar, aún no esclarecido por completo (6, 9, 16).

Se dice que existen tres mecanismos por los cuales el organismo controla la absorción intestinal del hierro (12, 13). El primero de los mecanismos se encuentra modulado por la cantidad del elemento consumido durante la dieta, de manera que si este sobrepasa el límite establecido durante la maduración del enterocito en las criptas, se puede bloquear en cierta forma el porcentaje del metal absorbido (12, 13). Cabe mencionar que dicho mecanismo opera independientemente de si el hierro corporal total y las reservas se encuentran disminuidas (15, 12).

El segundo de los mecanismos reguladores responde al hierro corporal total y a sus reservas, más que a la dieta, y posee la capacidad de modificar la absorción según sea la disminución o aumento del hierro corporal total. Bajo

este mecanismo de regulación se ha propuesto la participación de un péptido llamado hepcidina (5, 10), el cual es sintetizado por los hepatocitos y se tiende a sobre-expresar en casos de sobrecarga de hierro. Su mecanismo de acción tiene como efecto la disminución en la biodisponibilidad del metal, por medio de la intervención en el paso del elemento a través de la membrana basolateral del enterocito hacia la transferrina en el plasma. Esto lo realiza a través de la unión a la ferroportina, la proteína transportadora que actúa como receptor de la hepcidina, y que tras su unión la ferroportina es internalizada y conducida a proteólisis, con lo que la capacidad de transporte del hierro a través de dicha membrana se disminuirá (6, 9, 10, 16). Lo mismo sucede a nivel de los macrófagos, donde la hepcidina se une a la ferroportina, y limita la liberación del hierro reciclado a la circulación. Este es el mecanismo que influye en la fisiopatología de la anemia por enfermedad crónica, ya que agentes inflamatorios como IL-1, IL-6, entre otros, estimulan la producción de hepcidina por los hepatocitos, de esta forma se disminuiría la liberación del hierro desde las reservas hacia la médula (1, 4, 7, 8, 17). Además, se han descrito mutaciones a nivel del gen que codifica para la hepcidina, encontrándose involucrado en ciertos casos de hemocromatosis familiar, donde

al disminuirse la producción de la misma y eliminarse su mecanismo regulador sobre la absorción intestinal del hierro, conduce a un aumento en las concentraciones de hierro sérico, con el consecuente depósito en tejidos vitales <sup>(2, 3, 14)</sup>.

El tercero de los mecanismos reguladores, es el llamado regulador eritropoyético, el cual se ejecuta a través de una señal evocada por la médula ósea, conduciendo a una supresión de la hepcidina y por tanto un aumento en la absorción intestinal del hierro. Esto sucede, independientemente de si las reservas corporales del elemento estén aumentadas. Suele presentarse en casos de eritropoyesis ineficaz y en anemias hemolíticas <sup>(4, 6)</sup>, conduciendo como consecuencia a los cuadros de hemocromatosis adquiridas <sup>(2, 3, 14)</sup>. En el caso de la anemia por carencia de hierro, se requiere de un amplio espectro de eventos fisiopatológicos, los cuales van desde el agotamiento de las reservas corporales de hierro en fases tempranas, hasta la falla en la eritropoyesis con la característica anemia microcítica- hipocrómica <sup>(12, 13, 15)</sup>. La pérdida de las reservas de hierro, considerado como el primer evento fisiopatológico en la ferropenia, es reflejada a través de la reducción en la ferritina sérica y de unos reducidos niveles de hierro ligados a la transferrina. Conforme las reservas de hierro comienzan a depletarse más

severamente, la disponibilidad de hierro hacia los precursores eritroides se ve afectada conduciendo a una reducción en la producción del grupo hemo y de hemoglobina, lo cual se refleja en una disminución del conteo de glóbulos rojos y del volumen corpuscular medio de los eritrocitos. El conteo de glóbulos rojos usualmente comienza a alterarse antes que el volumen corpuscular medio, el cual tiende a permanecer dentro de los parámetros normales hasta que la hemoglobina cae por debajo de 10g/dl. Conforme progresa el cuadro, los eritrocitos pequeños hipocrómicos deficientes en hierro, se entremezclan con las células normocíticas, dando origen a la intensa poiquilosis de este tipo de anemia <sup>(12, 13, 15)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Observado el metabolismo del hierro, se puede analizar desde un punto de vista anatomo-fisiopatológico, como se conduce a exceso en los depósitos del metal (como sucede en la hemocromatosis o incluso la anemia de los procesos inflamatorios), hasta ausencia de los mismos (característico de la anemia ferropriva), eventos que dan a origen a dos de las causas más frecuentes de anemia microcítica hipocrómica (anemia ferropriva y la de los procesos inflamatorios), y que

por lo tanto requieren de un conocimiento adecuado de su origen.

## RESUMEN

El metabolismo del hierro corresponde a uno de los eventos fisiológicos menos llamativos para los médicos, aún cuando sus anomalías dan origen a patologías tan frecuentes como son la anemia ferropriva y la de los procesos crónicos, ambas caracterizadas por una anemia microcítica hipocrómica, pero con distintos mecanismos anatomofisiopatológicos. La hemocromatosis, no tan frecuente como las anteriores, también basa su origen en un trastorno del metabolismo de tal metal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adamson John W. The Anemia of inflammation/ Malignancy: Mechanism and Management. Hematology. 2008; 159-165.
2. Andrews Nancy. The golden age of iron biology. Blood. 2008; 112: 219-230.
3. Cook D James. Iron Deficiency and Overload. Hematology. 2003; 53-61.
4. Fleming Mark. The Regulation of Hepcidin and Its Effects on Systemic and Cellular Iron Metabolism. Hematology. 2008; 151-158.
5. Ganz Tomas. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003; 102: 783-788.
6. Ganz Tomas. Hepcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. Hematology. 2006; 29-35.
7. Igor Theurl. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. Blood. 2008; 111: 2392-

- 2399.
8. Igor Theurl. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006 ;107: 4142-4148.
  9. Karin E Finberg. Iron homeostasis: casting new roles. *Blood*. 2008; 112: 2181-2182.
  10. Kemma EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93 :90-97
  11. Laftah Abas H. Effect of Heparin on Intestinal Iron Absorption in Mice. *Blood*. 2004; 103: 3940-3944.
  12. Marshall A Lichtman. Disorders of Iron Metabolism. In: Marshall Lichtman, Ernest Beutler, Kenneth Kaushansky, Uri Seligsohn, Thomas Kipps and Josef Prchal editors. *Williams Hematology*. 7th edition: McGraw Hill Company, 2006: 511-555.
  13. Nancy C Andrews. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1986-1995.
  14. Pierre Brissot and Frédéric de Bels. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis. *Hematology*. 2006; 36-41.
  15. Sherten Killip. Iron Deficiency Anemia. *Am Fam Physician*. 2007; 75: 671-678.
  16. Weinstein A, Roy C, Fleming M, Loda M, Wolfsdorf J, Andrews N. Inappropriate Expression of Heparin is Associated with Iron Refractory Anemia: Implications for Anemia of Chronic Diseases. *Blood*. 2002; 100: 3776-3781.
  17. Wrighting Diedra, Andrews Nancy. Interleukin-6 induces heparin expression through STAT-3. *Blood*. 2006; 108: 3204-3209.