

Artículo Revisión

Nanopartículas de hierro como tratamiento y prevención contra la anemia ferropénica

Valadez-Rodríguez J. A. (1), Herrera-Rodríguez S.E.(1), García-Márquez E*. (2)

(1) Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, (2)

Resumen

El hierro es un micronutriente esencial que participa en diversas actividades biológicas, como el transporte de oxígeno a través de la hemoglobina, el cual es un mecanismo presente en todos los organismos aerobios. Por lo tanto, es imprescindible mantener los niveles adecuados de hierro corporal. La deficiencia, se manifiesta principalmente como anemia, provocando bajo rendimiento en adultos y bajo nivel de aprendizaje en niños. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia es el principal desorden nutricional a nivel mundial y ha afectado alrededor del 30% de la población mundial. En la actualidad diversas organizaciones han implementado campañas para la prevención de la anemia ferropénica, basándose principalmente en la fortificación de alimentos con sulfato ferroso. Pero, este compuesto genera diversos efectos secundarios, principalmente irritación del tracto gastrointestinal y baja absorción. Por estas razones, se investiga la incorporación de nanopartículas con hierro como suplemento y/o su dosificación oral. La liberación controlada protege y aumenta el grado de biodisponibilidad del nutriente incluido en la nanopartícula. Entre los principales compuestos empleados para su desarrollo destacan el quitosano, ya que este biopolímero resulta ser biodegradable, biocompatible e inócuo. Debido a esto, se propone la generación de nanopartículas de hierro y quitosano como tratamiento para la prevención de la anemia ferropénica, buscando así aumentar su biodisponibilidad y disminuir sus efectos gástricos.

Introducción

El hierro es un micronutriente que presenta un alto potencial redox, participa en diversas actividades biológicas como el transporte de oxígeno a través del grupo hemo de la hemoglobina, como cofactor en diversas funciones enzimáticas, en la respuesta inmune,

entre otras. En individuos sanos aproximadamente el 85% del hierro se encuentra presente en la hemoglobina, mioglobina y otras hemoproteínas, el 15% como depósito en forma de ferritina. Entre 0.1-0.2% se encuentra unido a la transferrina como hierro circulante, tabla 1. Por lo tanto, para poder mantener estos niveles, una dieta balanceada deberá poseer de 15-20 mg de hierro al día (Sherwood et al., 1998; Andrews N, 2000). La deficiencia de hierro provoca diversas disfunciones como en la síntesis de proteínas, deficiencias inmunitarias y anemia. Manifestándose esta última por una disminución en los niveles de hemoglobina (menores a 12 y 13 g/l en mujeres y hombres, respectivamente), con dolores de cabeza, fatiga y mareos (Shaw & Friedman, 2011). De acuerdo con la OMS, el 30% de la población se ve afectada por este padecimiento, siendo las mujeres embarazadas y niños menores de 5 años los más afectados (De Benoist et al., 2008; OMS, 2018). En la actualidad, se han desarrollado diversas campañas de prevención y tratamiento de la anemia ferropénica, enfocándose en los grupos etarios más vulnerables. Estas se basan principalmente en la fortificación de los alimentos mayormente consumidos (como leche, maíz y cereales) con fuentes de hierro. La fortificación se basa principalmente usando sales de hierro; férricas o ferrosas. Las sales ferrosas son las más empleadas debido a su bajo costo, alta solubilidad y biodisponibilidad, y porcentaje de hierro elemental (R. F. Hurrell, 2002a). Es considerado el estándar de oro en la suplementación. Sin embargo, presenta diversos efectos secundarios, entre ellos, poca absorción en el intestino (a pesar de tener una completa biodisponibilidad), irritación intestinal, gases, estreñimiento, cambios negativos en las propiedades organolépticas de los alimentos (color, sabor metálico, oxidación de los alimentos almacenados por largos periodos de tiempo) (R. F. Hurrell, 2002b; Martínez-Salgado et al., 2008).

Recibido: 22/10/2018

Aceptado: 00/00/2019

RevSalJal • Año 6 • Número 3 • Septiembre-Diciembre de 2019

Tabla 1.
Contenido de hierro corporal en humanos

Hierro corporal	Porcentaje (%)	Localización
Funcional	85	Hemoglobina, mioglobina, enzimas
Almacenamiento	15	Hígado, bazo, médula ósea, sistema eritrofagocítico
Trasporte	0.1-0.2	Transferrina

Actualmente se ha puesto atención y se desarrollan diversas estrategias para contrarrestar los efectos secundarios de la suplementación oral y/o fortificación de alimentos con micronutrientes. Los desarrollos se basan en la encapsulación, y generación de nanopartículas, ya que estas permiten proteger el compuesto del microambiente intestinal una vez que son ingeridas, aumentan la capacidad de absorción (15-250 veces mayor que los compuestos regulares) ya que tienen la facultad de atravesar la barrera del tracto gastrointestinal (Mihai, 2017). Dentro de los compuestos mayormente empleados en la nanoencapsulación destaca el quitosano, el cual es un polisacárido natural que se caracteriza por su biocompatibilidad, biodegradabilidad, mucoadhesividad, baja toxicidad y su baja inmunogenicidad (Prasitsilp et al., 2000).

La anemia ferropénica es un problema a nivel mundial y suplementos a base de sulfato ferroso generan diversos efectos secundarios. El objetivo de esta revisión es dar a conocer la relevancia de este micronutriente, abordar los principales compuestos desarrollados con nanotecnología para su administración humana, y una propuesta para la generación de nuevas nanoformulaciones como un suplemento para prevenir la anemia ferropénica.

El hierro y su metabolismo

Los minerales son elementos inorgánicos (hierro, calcio y zinc) y participan en diversas funciones metabólicas en el cuerpo humano (funciones enzimáticas y proliferación celular). Su deficiencia tiene efectos negativos en el organismo y se requiere mantener un nivel adecuado de estos minerales (Mihai, 2017). En la presente revisión nos centraremos en el hierro, el cual, es esencial en diversas actividades biológicas, especialmente en el transporte de oxígeno a través de la proteína hemoglobina (Sherwood et al., 1998).

En individuos sanos el contenido medio de hierro es de 40 y 50 mg/kg de peso corporal en hombres y

mujeres, respectivamente, el cual puede encontrarse en tres formas: funcional, como cofactor o grupo prostético en la hemoglobina, mioglobina y en diversas enzimas (catalasas, peroxidases y oxigenasas), las cuales corresponden al 85% del hierro corporal. La reserva de hierro en forma de depósito, la proteína ferritina y hemosiderina, almacenadas principalmente en el hígado, bazo y médula ósea, correspondiente al 15% del hierro corporal. El hierro transportado, unido a la proteína transferrina, vehículo que administra hierro para las células que lo requieran, corresponde entre 0.1-0.2% del hierro corporal (Sherwood et al., 1998). Para cumplir con estos porcentajes, deben considerarse, principalmente, los siguientes aspectos: la capacidad de absorción del hierro en el cuerpo, la cual es del 10% del hierro consumido en la dieta diaria; la excreción del metal, del cuerpo humano no posee un mecanismo de excreción especializado, por lo que su pérdida solo es de aproximadamente 1 mg al día, a través de procesos como hemorragias (mayormente durante la menstruación de la mujer) y descamación de eritrocitos senescentes. Por lo tanto, se ha calculado que el consumo de hierro debe ser de 15-20 mg diarios (Finch et al., 1978; Wick et al., 1996).

Por otra parte, el hierro presenta un alto potencial redox. En algunos casos el exceso puede resultar tóxico ya que tiene una alta capacidad de generar radicales libres (Emerit et al., 2001). Por esta razón, su concentración en el cuerpo está altamente regulada a través del proceso de absorción a nivel de duodeno y yeyuno superior, cuyo proceso es realizado por los enterocitos presentes en las microvellosidades del intestino delgado (Conrad & Crosby, 1963; Wick et al., 1996). Pero, la absorción puede verse afectada de acuerdo al tipo de hierro presente en los alimentos. Existen dos formas: como hierro hemo, presente en productos cárnicos. Mientras que el hierro no hemo, se encuentra en legumbres, espinacas y frutos secos (Bernard et al., 1982; Antoja & Casamajó, 1985; Conrad & Umbreit, 2000; Durán et al., 2017). Ambas formas de hierro presentan biodisponibilidades distintas, es decir, la capacidad de ser absorbidas y utilizadas por el organismo. El hierro hemo se absorbe entre el 15-35%, mientras que, el hierro no hemo, se absorbe entre 1- 4.3%. Es decir, el hierro hemo, se absorbe entre 8 a 15 veces más que el hierro no hemo. Diversos estudios reportan que, además, productos presentes en la dieta, como fitatos, oxalatos, café, té, enzimas pancreáticas, entre otras, disminuyen la biodisponibilidad del hierro (Antoja & Casamajó, 1985; Wick et al., 1996; R. Hurrell, 2002b; Zimmermann et al., 2005). Cualquier desorden en el balance homeostático del hierro, ya sea por malnutrición, mala absorción o aspectos genéticos, puede manifestar deficiencia o sobrecarga de hierro. Aunque la deficiencia de hierro ha sido la principal manifestación clínica (Latunde-Dada et al., 2006).

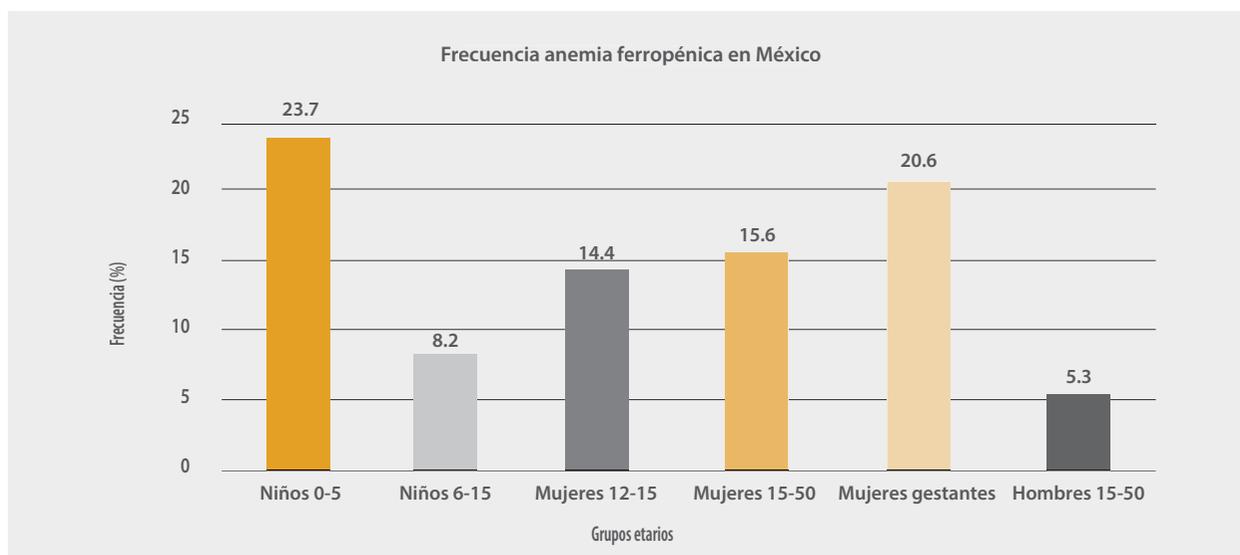
Anemia por deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro en el cuerpo provoca diversas disfunciones, síntesis de proteínas incompletas, deficiencia inmunitaria o anemia. La deficiencia de hierro en la hemoglobina ha sido relacionada como la principal deficiencia de este mineral en el mundo (también llamada anemia por deficiencia de hierro o anemia ferropénica). La anemia afecta a aproximadamente el 30% de la población

mundial, principalmente a mujeres embarazadas y niños lactantes y menores de 5 años. Algunos efectos son fatiga, dolor de cabeza, anorexia, mareo, caída del cabello, dificultad para respirar o uñas quebradizas (De Benoist et al., 2008; Organización Mundial de la Salud, 2018). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2001), la frecuencia de la anemia ferropénica varía de acuerdo con la vulnerabilidad de los grupos etarios.

Figura 1.

Frecuencia de anemia ferropénica en México (tomado de World Health Organization, 2001)



La población vulnerable parece ser de la siguiente forma: las mujeres gestantes, niños de 6 meses-5 años, y mujeres en edad reproductiva, debido a baja absorción de este micronutriente en las diferentes etapas de desarrollo (World Health Organization, 2001). La deficiencia puede afectar directamente en el desarrollo mental de los niños, bajo peso en recién nacidos y en el incremento de parto prematuro y (Shaw & Friedman, 2011).

Diagnóstico, prevención y tratamiento

Durante la deficiencia de hierro se pueden observar tres estadios progresivos, el primero es la ferropenia latente: es asintomática y se inicia con la disminución de ferritina en los depósitos de hierro del hígado, bazo, y en última instancia, la médula ósea. La segunda fase es la ferropenia sin anemia: se manifiesta con el aumento en la disminución de los depósitos de hierro, es asintomática y no afecta los niveles en el hemograma. La etapa final es la anemia ferropénica: se observan alteraciones en los niveles hematológicos (disminución de los niveles de hemoglobina, volumen corpuscular medio, porcentaje

de saturación de transferrina, ferritina, y aumento en el nivel de transferrina sérica) y los síntomas clínicos característicos de la anemia (Arribas & Vallina, 2005; Gómez et al., 2005; Camaschella C. C., 2015). En la tabla 1 se muestran los parámetros y valores más estudiados para considerar una anemia ferropénica en adultos:

Tabla 1.

Valores de referencia para considerar una anemia ferropénica.

*Varón; +Mujer; Tomado de Camaschella C., 2015

Prueba	Normal	Anemia ferropénica
Hemoglobina (g/dL)	13-18*	<13*
	12-18+	<12+
Saturación de transferrina (%)	>16 a <45	≤16
Ferritina (µg/L)	40-300*	<40*
	20-200+	<20+

En la actualidad, se han desarrollado diversas campañas de tratamiento y prevención de la anemia ferropénica. La fortificación de alimentos como leche, maíz y cereales con compuestos de hierro. La suplementación ha sido, principalmente sales ferrosas o férricas. Las mismas sales han sido empleadas en otras formas de administración de suplementos, por ejemplo, cápsulas, pastillas o jarabes. El sulfato ferroso ha sido de elección por su alta solubilidad y biodisponibilidad, bajo costo y, porcentaje de hierro elemental (R. F. Hurrell, 2002a).

A pesar de que el sulfato ferroso es el estándar de oro de la fortificación de alimentos y suplementación, esta fuente de hierro presenta diversos efectos secundarios, irritación intestinal, gases, estreñimiento, cambios negativos en las propiedades organolépticas en alimentos (color, sabor metálico, oxidación de alimentos almacenados por largos periodos de tiempo), entre otros (Hurrell, 2002b; Martínez-Salgado et al., 2008). Debido a ello, existen diversas investigaciones para potenciar la entrega de hierro, y disminuir los efectos secundarios, además de aumentar la biodisponibilidad y absorción del hierro en el intestino. De manera que, bajas dosificaciones de suplementos por periodos cortos, logren reestablecer (repletar) los niveles de hemoglobina en el torrente sanguíneo, así como de depósitos de hierro en el cuerpo, para contrarrestar esta deficiencia (Hurrell, 2002a; Hurrell 2002b).

Nanotecnología

La nanotecnología es el estudio, caracterización y aplicación de materiales a escala nanométrica, es decir, de 1-100 nanómetros (nm) (Chaundry et al., 2008). La manipulación de estructuras y propiedades de los materiales a esta escala genera nuevas propiedades que resultan beneficiosas para el sector salud, en comparación con sustancias obtenidas por otros métodos. Específicamente, los nanomateriales en la industria alimentaria son diseñados para ser incorporados en los alimentos. Frecuentemente se usan como sistemas de entrega de nutrientes, nutraceuticos, colores, sabores y conservantes, o bien para mejorar sus propiedades ópticas como la textura y apariencia (McClements & Xiao, 2017). Los nutraceuticos se clasifican como los alimentos o componentes de los alimentos que proveen un beneficio a la salud más allá de la nutrición rudimentaria. Una combinación que contempla la parte alimenticia y prevención de alguna enfermedad en específico. La nanotecnología ha sido usada para su incorporación en alimentos, en sustancias que brindan beneficio a

la salud (Wang et al., 2014; McClements, 2015). En la actualidad, existen más de 50,000 alimentos fortificados con nutraceuticos (Nair et al., 2010; Braithwaite et al., 2014). El uso de la nanotecnología se ha centrado en la entrega y solubilidad del compuesto, para proteger al compuesto de la oxidación y degradación enzimática, así como aumentar su biodisponibilidad (Chen et al., 2006). Especialmente, aumentando el área superficial y volumen debido a un menor tamaño en comparación con el mismo compuesto pero de tamaño normal. Lo anterior mejora la actividad biológica del compuesto conforme el tamaño va disminuyendo (Heitbrink et al., 2015; Oberdörster et al., 2005). La nanotecnología es un mercado competitivo y altamente valorado pues, tan sólo en 2016, se obtuvieron \$207 billones de dólares en ventas a nivel mundial, y se calcula que las ventas irán en aumento en los próximos años (Mihai, 2017).

Nanoformulaciones clínicamente evaluadas

En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado 51 nanoformulaciones (nanopartículas principalmente) empleados en medicina. La aplicación de nanopartículas con agentes terapéuticos ha sido empleada para controlar su biodistribución, aumentar su eficacia dirigiendo el agente hacia el sitio afectado, o reduciendo la toxicidad de los fármacos. Mientras que 77 nanoformulaciones están bajo ensayos clínicos (Bobo et al., 2016). Los métodos de administración varían de acuerdo con el sitio afectado o que se quiere tratar. La administración oral, sistémica y tópica de nanoformulaciones han sido aprobadas por la FDA (Anselmo & Mitragotri, 2016). Las formas de administración de nanopartículas tienden a ser categorizadas en dos grupos:

- a) Nanopartículas inorgánicas: de oro, sílica, óxido de hierro, entre otras. Tienen diversas aplicaciones, entre estas, imagen molecular (imagen por resonancia magnética, ultrasonidos) y la ablación térmica de tumores (Anselmo & Mitragotri, 2015).
- b) Nanopartículas orgánicas: poliméricas, liposomas, micelas, entre otras. Empleadas principalmente en terapia génica, como sistema de entrega de compuestos anticancerígenos, aplicación de vacunas, tratamientos antifúngicos, entre otros (Peer et al., 2007; Petros & DeSimone, 2010).

En la siguiente lista se ejemplifica el uso de la nanotecnología: para el aumento de biodisponibilidad, reducir la toxicidad, aumentar la estabilidad y mejorar la solubilidad de los fármacos.

Tabla 2.

Diferentes composiciones para el desarrollo de nanopartículas y diferentes ventajas que potencian la entrega de fármacos, aprobadas por la FDA y/o la European Medicines Agency (EMA) (tomado de Bobo et al., 2016; Anselmo & Mitragotri, 2016) (*Nanoformulación aprobada tanto por la FDA como por la EMA)

Compuesto	Composición	Indicado para	Ventaja
Onivyde®	Liposomas de Irinotecan.	Cáncer de páncreas.	Incrementa la entrega del compuesto en el tumor; disminuye la toxicidad del compuesto.
Doxil® *	Liposomas de Doxorubicina.	Sarcoma de Karposi; cáncer de ovario; mieloma múltiple.	Mejora la entrega del compuesto en los sitios afectados; disminuye la toxicidad del compuesto.
Copaxone® (acetato de glatiramer)	Copolimero compuesto de ácido L-glutámico, L-alanina, L-lisina y L-tirosina.	Esclerosis múltiple	Nanopartícula a base de polímeros largos con un peso molecular controlado.
Mircera®	Agente estimulante de eritropoiesis sintetizado químicamente.	Anemia asociada a enfermedades crónicas del riñón.	Agente PEGilado que aumenta la estabilidad del aptámero.
Abraxane® *	Nanopartículas de Paclitaxel unidas a albúmina.	Cáncer de mama; cáncer de páncreas.	Aumenta la solubilidad del compuesto; mejora la entrega del compuesto en los tumores.
Venofer®	Sucrosa de hierro.	Deficiencia de hierro en enfermedades crónicas de riñón.	Permite una acumulación de hierro corporal sin causar toxicidad.
Feraheme®	Coloide de éter de carboximetil-sorbitol-poliglucosa de hierro.	Deficiencia de hierro en enfermedades crónicas de riñón y pacientes intolerantes al hierro oral.	Permite una acumulación de hierro corporal sin causar toxicidad. Empleado también en obtención de imágenes (cerebro).
Dexlron®	Dextrano de hierro (alto peso molecular).	Deficiencia de hierro en enfermedades crónicas de riñón.	Permite una acumulación de hierro corporal sin causar toxicidad.

La lista de nanoformulaciones está encabezada por liposomas y nanopartículas poliméricas a partir de polisacáridos. Estos dos últimos debido a su fácil obtención y síntesis. Por ejemplo, la PEGilación de los compuestos es empleada para aumentar el tiempo de vida de los fármacos en el organismo. El uso de liposomas y nanopartículas tienen un mayor efecto que el compuesto administrado por sí solo, disminuyen la toxicidad de estos. Las nanopartículas funcionan como un sistema de entrega específico del compuesto en los sitios afectados. Pueden ir dirigidos con mayor especificidad al área afectada y tener la capacidad de penetrar el sitio afectado, aspecto que los compuestos de tamaño normal muchas veces no lo logran (Zhang et al., 2008; Anselmo & Mitragotri, 2016).

El principal reto por superar en la generación de nanopartículas empleadas en medicina es la modulación

de su biodistribución, es decir, lograr controlar los sitios de entrega de los fármacos o compuestos, de tal manera que, se incremente la acumulación del compuesto en el sitio afectado y se logre disminuir su acumulación fuera del sitio afectado. Este efecto se puede lograr empleando envolturas de polisacáridos (los cuales son muy poco tóxicos e inmunogénicos) con un tamaño apropiado (para permitir la internalización de las nanopartículas en el sitio afectado) y fuerte unión con las células blanco (que posean receptores específicos) (Anselmo & Mitragotri, 2016).

Nanopartículas de quitosano

El principal polímero empleado para fabricar nanopartículas es el quitosano, un derivado de la quitina. La quitina es el segundo polisacárido más abundante en

la naturaleza (presente en el exoesqueleto de crustáceos y hongos filamentosos), y consta de unidades repetidas de N-acetil-D-glucosamina unidas mediante enlaces β -(1-4), siendo altamente insoluble. El quitosano se obtiene del proceso de desacetilación de la quitina y su ventaja sobre la quitina es su solubilidad en medios ácidos orgánicos y minerales (Muzzarelli & Peter, 1997). Reportes científicos mencionan que el quitosano no es tóxico, es biocompatible, no es inmunogénico, es biodegradable y mucoadhesivo, pero se despolimeriza, por cambios excesivos de pH (Mihai, 2017). Muchas propiedades fisicoquímicas y biológicas del quitosano, como su solubilidad, viscosidad y cristalinidad, dependen del grado de desacetilación (DA) del mismo, es decir, la proporción de unidades -D-glucosamina con respecto al número total de unidades de N-acetil-D-glucosamina en el biopolímero. De esta manera, a mayor grado de DA, mayor adhesión celular, esto debido a que existe una mayor cantidad de grupos amino (-NH₂) libres para interactuar con la superficie celular (Goycoolea et al.; Prasitsilp et al., 2000; Ramírez-Barragán et al., 2016). A un grado de DA del 85% se observa una mayor solubilidad en pH de 6.5 (Mihai, 2017). El quitosano puede ser degradado por enzimas hidrolasas, específicamente contra los enlaces glucosamina-glucosamina, glucosamina-N-acetil-glucosamina y N-acetil-glucosamina-N-acetil-glucosamina, facilitando su excreción. En los vertebrados, el quitosano es hidrolizado principalmente por lisozimas y quitinasas presentes en superficies mucosas y suero humano, así como por enzimas gástricas como papaína, pepsina y lipasa A (Kean & Thanou, 2010).

Debido a las propiedades mencionadas, el quitosano resulta ser un compuesto ideal para la síntesis de nanopartículas. El uso de quitosano ha reportado tamaño de partícula entre los 100-350 nm, potencial zeta entre +20 y +50 mV y una morfología esférica, que le confieren propiedades óptimas para interactuar con la barrera epitelial (Kim & Kang, 2006). El quitosano puede ser usado para liberar compuestos de interés biológico por vías de administración no invasivas -mucosa ocular, nasal y oral- (Janes et al., 2001). Ejemplos de administración de nanopartículas de quitosano por administración oral son: la administración de nanopartículas de quitosano cargadas con insulina en ratas diabéticas, resultando en la mejoría del índice hipoglucémico en un periodo de 8 horas posterior a su administración (Pan et al., 2002). En estudios *in vitro* para el análisis de la capacidad de permeabilidad en células Caco-2, se ha observado que las nanopartículas tienen la capacidad de atravesar la monocapa formada por los enterocitos, observándose una interacción más fuerte con células que secretan

mucus (Behrens et al., 2002). La internalización de nanopartículas de quitosano en células epiteliales se da por transcitosis adsorptiva, en donde la carga catiónica del quitosano juega un papel imprescindible para su correcta internalización, ya que la interacción de cargas opuestas, nanopartículas quitosano y membrana apical de enterocito, genera atracciones electrostáticas fuertes que promueven la interacción de las nanopartículas de quitosano y células Caco-2. La interacción electrostática de nanopartículas de quitosano tiene la capacidad de atravesar la barrera epitelial intestinal, liberar su contenido y poder pasar través del torrente sanguíneo (Behrens et al., 2002; Shen et al., 2017).

Nanopartículas de hierro para combatir la anemia

Las principales problemáticas en la suplementación de hierro para prevenir y tratar la anemia ferropénica son:

La dificultad de añadir el hierro a una matriz alimentaria, principalmente por que los compuestos solubles de hierro tienden a generar cambios inaceptables en las propiedades organolépticas de los alimentos (como color verde-rojizo y sabor metálico), mientras que, compuestos de hierro que no provocan estos cambios en los alimentos son muy poco solubles en agua, por lo que presentan una baja absorción en el intestino.

La fortificación de hierro en alimentos: el porcentaje de absorción del micronutriente puede verse disminuida, ya sea por compuestos presentes en la matriz alimentaria, o bien, compuestos ingeridos durante la dieta. Entre estos destacan: los polifenoles, presentes en té, café, chocolate, vino, entre otros (Siegenberg et al., 1991); fitatos, abundantes en los cereales y legumbres (Hallberg et al., 1989). Estos compuestos son agentes quelantes del hierro, por lo que se unen fuertemente al micronutriente y evitan su absorción en el intestino (Reddy et al., 1982); Otros minerales como el calcio, el cual es absorbido por enterocitos a partir del transportador DMT1 (que también transporta al hierro), genera competencia de iones, generalmente cuando la concentración de calcio en los alimentos es alta (por ejemplo, productos lácteos), provocando que la absorción del hierro disminuya (Hallberg, Brune et al., 1991).

La dosificación oral de sales férricas y ferrosas presenta diversos efectos secundarios, entre estos: acumulación en el tracto gastrointestinal provocando irritación, flatulencia, estreñimiento, y heces oscuras durante la excreción. La interacción química del hierro soluble con quelantes presentes en la dieta reduce su biodisponibilidad. Para resolver este problema, se ha indicado un mayor consumo



de suplementos de hierro, sin embargo, se ha observado que los efectos secundarios prevalecen, y además, se reduce la eficacia de los suplementos (R. Hurrell, 2002a; Martínez-Salgado et al., 2008).

Recientemente existe interés en el desarrollo de nuevos suplementos para la prevención y tratamiento de la anemia ferropénica. La finalidad se relaciona en disminuir efectos adversos y desventajas del empleo de compuestos de hierro convencionales. Dentro de las estrategias de solución destaca la generación de nanopartículas de hierro. La selección del material del cual estarán fabricadas juega un papel imprescindible para asegurar la estabilidad, baja toxicidad, liberación, cantidad a dosificar, lugar y tiempo de liberación. En los últimos años, diversos grupos de investigación han desarrollado nanopartículas de hierro con diversos núcleos y envolturas, con la finalidad de fungir como tratamiento contra la anemia ferropénica. Los compuestos mayormente usados, destaca el citrato de amonio férrico, cloruro férrico, fosfato ferroso, sulfato ferroso. El sulfato ferroso es el más empleado y utilizado como estándar en la suplementación de hierro. Estos compuestos han sido probados en modelos de roedores en los que se induce una anemia ferropénica, principalmente a partir de una dieta carente de hierro, en la que se ha observado una disminución en los niveles de los siguientes parámetros: hemoglobina (Hb) sérica de 30%- 66% (Latunde-Dada et al., 2014; Mirciov et al., 2017), porcentaje de hematocrito (Hc) de 30%-62% (Sakata et al., 1993; Kuvibidila et al., 2012), ferritina sérica 89% (Pountney et al., 1999), peso corporal de 14%-31% (Flanagan et al., 1978; Sakata et al., 1993) y hierro en plasma de 68-84% (Sakata et al., 1993; Mirciov et al., 2017). Seguido, se administraron diferentes nanoformulaciones, lográndose reestablecer los niveles anteriores, hasta valores basales, o inclusive mayores, con respecto a la dosificación de compuestos de FeSO₄ comerciales. Shen y colaboradores (2017) obtuvieron una ganancia de peso mayor (8%) y un mayor aumento en el nivel de hemoglobina (29% y 2%) en ratas anémicas tratadas con nanopartículas de hierro y fibrillas de β-lactoglobulina, en comparación con el grupo tratado únicamente con

FeSO₄; Hashem y colaboradores (2018) lograron un mayor aumento en los niveles de Hb sérica (106% y 197%) al tratar ratas con anemia ferropénica con nanopartículas de hierro sin recubrimiento y nanopartículas de hierro con recubrimiento de ácido fólico, respectivamente, en comparación con el grupo tratado únicamente con FeSO₄ (cuyo aumento fue del 78%).

Perspectivas

La generación de nuevos productos para prevenir y tratar la deficiencia de hierro requiere una minuciosa selección de los compuestos a emplear. De tal manera que, se busca generar un sistema que permita la mayor disponibilidad posible, para que pueda emplearse tanto en la administración oral como en la fortificación de los alimentos, sin que cause efectos adversos en el tracto gastrointestinal y que se encuentre disponible en la matriz alimentaria. La aplicación de nanotecnología es una alternativa para mejorar la eficacia y seguridad de nuevos productos. Pensamos que el desarrollo de nanopartículas que contienen ion ferroso mayormente biodisponible que el sulfato ferroso permitirá el direccionamiento hacia la mucosa y enterocitos para su posterior absorción. La protección contra las barreras del mismo sistema gastrointestinal debe asegurar la mayor disponibilidad, disminuyendo la toxicidad por se de este ion. Mientras que, la adición de nanopartículas de baja reactividad con la matriz alimentaria no afectará la biodisponibilidad del hierro al fortificar los alimentos. El uso de nanotecnología como una herramienta en el diseño de nanopartículas, permitirá generar nuevos sistemas que mejorarán la eficacia, asegurando productos seguros con la finalidad de mejorar y prever la calidad de vida.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el financiamiento, a través del fondo de problemas nacionales 2015-01-1470 y becario número 488438.

Contacto: Dr. Eristeo García Márquez

Investigador, Unidad Noroeste

CIATEJ

egarcia@ciatej.mx

Referencias bibliográficas

1. Andrews N. (2000). Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nature reviews Genetics*, 1, 208-217.
2. Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2015). A Review of Clinical Translation of Inorganic Nanoparticles. *The AAPS Journal*.
3. Antoja, F., & Casamajó, M. T. (1985). Metabolismo del hierro plasmático y sus mecanismos de transporte. *Química Clínica*, 4(3), 165-169.
4. Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2016). Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering & Translational Medicine*.
5. Arribas, J., & Vallina, E. (2005). Hematología Clínica Temas de Patología Médica Oviedo. 55-58. Textos universitarios ediuono.
6. Behrens, I., Vila Pena, A. I., Alonso, M. J., & Kissel, T. (2002). Comparative uptake studies of bioadhesive and non-bioadhesive nanoparticles in human intestinal cell lines and rats: The effect

- of mucus on particle adsorption and transport. *Pharmaceutical Research*.
7. Bernard, J., Levy, J. P., & Varet, B. (1982). *Manual de hematología* (3ra edición ed.). Barcelona: Toray-Masson.
 8. Bobo, D., Robinson, K. J., Islam, J., Thurecht, K. J., & Corrie, S. R. (2016). Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research*.
 9. Braithwaite, M. C., Tyagi, C., Tomar, L. K., Kumar, P., Choonara, Y. E., & Pillay, V. (2014). Nutraceutical-based therapeutics and formulation strategies augmenting their efficiency to complement modern medicine: An overview. *Journal of Functional Foods*.
 10. Chaundry, Q., Scotter, M., Blackburn, J., Ross, B., Boxall, A., Castle, L., Aitken, R., & Watkins, R. (2008). Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. *Food additives and contaminants*, 25:3, 241-258.
 11. Chen, H., Weiss, J., & Shahidi, F. (2006). Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods. *Food Technol*, 60(3), 30-36.
 12. CONRAD, M. E., & CROSBY, W. H. (1963). INTESTINAL MUCOSAL MECHANISMS CONTROLLING IRON ABSORPTION. *Blood*.
 13. Conrad, M., & Umbreit, J. (2000). Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol*, 64, 287-298.
 14. De Benoist, B., McLean, E., Egli, I., & Cogswell, M. (2008). Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia.
 15. Durán, E., Villalobos, C., Churio, O., Pizarro, F., & Valenzuela, C. (2017). Encapsulación de hierro: Otra estrategia para la prevención o tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. *Rev Chil Nutr*, 4(3), 234-243.
 16. Emerit, J., Beaumont, C., & Trivin, F. (2001). Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother*, 55, 333-339.
 17. Flanagan, P. R., McLellan, J. S., Haist, J., Cherian, G., Chamberlain, M. J., & Valberg, L. S. (1978). Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology*.
 18. Gómez, M. G., Campos, G. A., García, J. A., Ramírez G. (2005). Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología*, 25:1, 9-19.
 19. Goycoolea, F. M., Remuñán-López, C., & Alonso, M. (s.f.). Nanopartículas a base de polisacáridos: quitosano.
 20. Hallberg, L., Brune, M., Erlandsson, M., Sandberg, A. S., & Rossander-Hulten, L. (1991). Calcium: Effect of different amounts of nonheme- and heme-iron absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*.
 21. Hallberg, L., Brune, M., & Rossander, L. (1989). Iron absorption in man: Ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *American Journal of Clinical Nutrition*.
 22. Hashem, F., Nasr, M., & Ahmed, Y. (2018). Preparation and evaluation of iron oxide nanoparticles for treatment of iron deficiency anemia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(1).
 23. Heitbrink, W. A., Lo, L. M., & Dunn, K. H. (2015). Exposure controls for nanomaterials at three manufacturing sites. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*.
 24. Hurrell, R. (2002a). How to Ensure Adequate Iron Absorption from Iron-fortified Food. *Nutrition Reviews*.
 25. Hurrell, R. F. (2002b). Fortification: Overcoming Technical and Practical Barriers. *The Journal of Nutrition*.
 26. Janes, K. A., Calvo, P., & Alonso, M. J. (2001). Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromolecules. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
 27. Kean, T., & Thanou, M. (2010). Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
 28. Kim, B. G., & Kang, I. J. (2006). Chitosan nanoparticles for the effective vaccine. *Technical Proceedings*, 2, 388-391.
 29. Kuvibidila, S. R., Velez, M., Gardner, R., Penugonda, K., Chandra, L. C., & Yu, L. (2012). Iron deficiency reduces serum and in vitro secretion of interleukin-4 in mice independent of altered spleen cell proliferation. *Nutrition Research*.
 30. Latunde-Dada, G. O., McKie, A. T., & Simpson, R. J. (2006). Animal models with enhanced erythropoiesis and iron absorption. *Biochimica et Biophysica Acta*, 414-423.
 31. Latunde-Dada, G. O., Pereira, D. I. A., Tempest, B., Ilyas, H., Flynn, A. C., Aslam, M. F., ... Powell, J. J. (2014). A nanoparticulate ferritin-core mimetic is well taken up by HuTu 80 duodenal cells and its absorption in mice is regulated by body iron. *The Journal of Nutrition*.
 32. Martínez-Salgado, H., Casanueva, E., Rivera-Dommarco, J., Viteri, F. E., & Bourgues-Rodríguez, H. (2008). La deficiencia de hierro y la anemia en niños mexicanos. *Acciones para prevenirlas y corregirlas. Bol Med Hosp Infant Mex*, 65, 86-99.
 33. McClements, D. J. (2015). Enhancing nutraceutical bioavailability through food matrix design. *Current Opinion in Food Science*.
 34. McClements, D. J., & Xiao, H. (2017). Is nano safe in foods? Establishing the factors impacting the gastrointestinal fate and toxicity of organic and inorganic food-grade nanoparticles. *Science food*, 6, 1-13.
 35. Mihai, A. G. (2017). *Nutrient delivery* (Vol. 5). (A. G. Mihai, Ed.) Bucharest: Elsevier.
 36. Mirciov, C. S. G., Wilkins, S. J., Dunn, L. A., Anderson, G. J., & Frazer, D. M. (2017). Characterization of putative erythroid regulators of hepcidin in mouse models of anemia. *PLoS ONE*.
 37. Muzzarelli, R. A., & Peter, M. G. (1997). *Chitin Handbook*. Grottmare: Elsevier Science Ltd.
 38. Nair, H. B., Sung, B., Yadav, V. R., Kannappan, R., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Delivery of antiinflammatory nutraceuticals by nanoparticles for the prevention and treatment of cancer. *Biochemical Pharmacology*.
 39. Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*.

40. Pan, Y., Li, Y. J., Zhao, H. Y., Zheng, J. M., Xu, H., Wei, G., ... Cui, F. De. (2002). Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: Chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo. *International Journal of Pharmaceutics*.
41. Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., & Langer, R. (2007). Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*.
42. Petros, R. A., & DeSimone, J. M. (2010). Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov*, 9(8), 615-627.
43. Pountney, D. J., Konijn, A. M., McKie, A. T., Peters, T. J., Raja, K. B., Salisbury, J. R., & Simpson, R. J. (1999). Iron proteins of duodenal enterocytes isolated from mice with genetically and experimentally altered iron metabolism. *British Journal of Haematology*.
44. Prasitsilp, M., Jenwithisuk, R., Kongsuwan, K., Damrongchai, N., & Watts, P. (2000). Cellular responses to chitosan in vitro: The importance of deacetylation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*.
45. Ramírez-Barragán, C. A., Delgado-Fornué, E., & Andrade-Ortega, J. A. (2016). Determinación del grado de desacetilación de quitosana mediante titulación potenciométrica, FTIR y Raman. *Journal CIM*, 4(1), 769-776.
46. Reddy, N. R., Sathe, S. K., & Salunkhe, D. K. (1982). Phytates in legumes and cereals. *Advances in Food Research*.
47. Sakata, S., Enoki, Y., Kohzaki H., & Morimoto, T. (1993). Plasma Bioactive Erythropoietin in Mice with Dietary Iron Deficiency Anaemia: Enhanced Reticulocytosis and Recombinant Erythropoietin Administration. *Comparative Hematology International*, 3, 173-183.
48. Shaw, J. G., & Friedman, J. F. (2011). Iron deficiency anemia: Focus on infectious diseases in lesser developed countries. *Anemia*.
49. Shen, Y., Posavec, L., Bolisetty, S., Hilty, F. M., Nyström, G., Kohlbrecher, J., ... Mezzenga, R. (2017). Amyloid fibril systems reduce, stabilize and deliver bioavailable nanosized iron. *Nature Nanotechnology*.
50. Sherwood, R. A., Pippard, M. J., & Peters, T. J. (1998). Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem*, 35, 693-708.
51. Siegenberg, D., Baynes, R. D., Bothwell, T. H., Macfarlane, B. J., Lamparelli, R. D., Car, N. G., ... Mayet, F. (1991). Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*.
52. Wang, S., Su, R., Nie, S., Sun, M., Zhang, J., Wu, D., & Moustaid-Moussa, N. (2014). Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. *Journal of Nutritional Biochemistry*.
53. Wick, M., Pinggera, W., & Lehmann, P. (1996). Iron metabolism diagnosis and therapy of anemias. Springer-Verlag Wien GmbH.
54. World Health Organization. (2001). Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control, A guide for program managers. Who Guideline.
55. Zhang, L., Gu, F. X., Chan, J. M., Wang, A. Z., Langer, R. S., & Farokhzad, O. C. (2008). Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.
56. Zimmermann, M. B., Chaouki, N., & Hurrell, R. F. (2005). Iron deficiency due to consumption of a habitual diet low in bioavailable iron: A longitudinal cohort study in Moroccan children. *American Journal of Clinical Nutrition*.