



Metabolismo del hierro

Rogelio Paredes Aguilera

* Jefe del Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Pediatría Mexico D.F.

Todas las células vivas en el organismo humano contienen hierro. Los compuestos que contienen hierro se clasifican en aquéllos asociados con el almacenamiento y transporte del hierro, y aquellos que cumplen con una función metabólica o enzimática. ¿Por qué todas las células del organismo requieren hierro para la vida? ¿Por qué es indispensable el hierro para las células de los mamíferos? Porque interviene en varias reacciones químicas fundamentales, como la síntesis de DNA, el transporte de oxígeno y la respiración celular.

En los bebés nacidos a término, existe una relación lineal entre el peso corporal y el hierro total del organismo que es aproximadamente de 75 mg/kg. A partir de los 6 meses y hasta los 8 años de edad, el contenido total del hierro del organismo es de aproximadamente 37-39 mg/kg, prácticamente similar al de la edad adulta, estando la mayor parte incorporado en la hemoglobina de los eritrocitos circulantes, los que contienen aproximadamente 1,800 mg de hierro. El resto se encuentra almacenado en la mioglobina de los músculos-esqueléticos (300 mg), en precursores eritroides de la médula ósea (300 mg), en las células parenquimatosas del hígado (1,000 mg) y en los macrófagos del sistema retículo-endotelial (600 mg), en forma de ferritina (70-80%) o hemosiderina. La mayor parte del hierro (3 mg) es transportado por la proteína–transferrina (Tf)– y entra a las células mediante un receptor de transferrina (rTf) localizado en la membrana de la célula. El hierro intracelular puede funcionar como cofactor o en los citocromos. La destrucción de los eritrocitos por senectud se lleva a cabo en los macrófagos del sistema retículo-endotelial, los cuales son responsables de la degradación de la hemoglobina y de la mayor parte del recambio de hierro en el organismo. Mientras que los hombres

adultos obtienen el 95% del hierro que requieren de la hemoglobina reciclada, los lactantes sólo obtienen 70% del hierro que necesitan del recambio de los eritrocitos de la sangre y deben obtener el 30% faltante de la dieta. El mecanismo responsable del metabolismo del hierro es sumamente eficiente ya que se recicla prácticamente todo el hierro proveniente de la fagocitosis de los eritrocitos, en promedio 20 mg diarios. En estado de equilibrio, sólo 1 ó 2 mg de hierro se necesitan reponer diariamente para suplir las pérdidas fisiológicas por descamación celular, menstruación y otras pérdidas sanguíneas.¹

De la dieta al enterocito

Existen dos tipos de hierro en los alimentos: hemínico y no hemínico. La biodisponibilidad del hierro varía considerablemente entre los diferentes alimentos y dietas, de ahí que reviste una gran importancia la forma química en la que el hierro se presenta a la célula de la mucosa intestinal. El hierro-heme se encuentra en los alimentos de origen animal (carne roja, pollo, pescado) en forma de hemoglobina o mioglobina, se absorbe bien, alrededor del 15 al 20% y prácticamente no es influido por la composición de la dieta; en cambio el hierro no-heme o inorgánico se encuentra presente en los productos de origen vegetal, los cereales y en algunos alimentos de origen animal que revisten importancia en la nutrición del niño pequeño, como la leche y los huevos, generalmente se absorbe mal, menos del 5% y es afectado notablemente por la existencia en la dieta de sustancias favorecedoras o inhibidoras de la absorción. La absorción del hierro no hemínico se encuentra fuertemente influenciada por la composición de la dieta, como indica el hecho de que el consumo de carne o ácido ascórbico (vitamina C) mejora la bio-

disponibilidad del hierro no hemínico. Por otro lado, una dieta que contenga sustancias como calcio (productos lácteos), taninos (tés) o fitatos (salvado) puede disminuir la absorción de hierro.²

El «punto de inspección» más importante en la homeostasis del hierro de los organismos superiores, es la capa de células epiteliales del duodeno, la cual es responsable de «detectar» cambios en los requerimientos de hierro orgánico, y de adaptarse por lo tanto para cubrir esas demandas. En las criptas del intestino se localizan células precursoras multipotenciales, algunas de las cuales migran hacia las microvellosidades en donde se diferencian a enterocitos; los enterocitos son células especializadas para la absorción y transporte del hierro (Figura 2). Las células precursoras se diferencian de los enterocitos, por que no expresan proteínas relacionadas con la absorción y transporte del hierro. No obstante que las células precursoras sólo actúan como agentes detectores de los requerimientos de hierro, su diferenciación a enterocito le permite absorber y transportar hierro. El enterocito expresa otras proteínas necesarias para la absorción, almacenamiento y exportación del hierro contenido en la dieta.³

En la absorción del hierro férrico, interviene una reductasa férrica transmembranosa. La absorción de hierro intestinal para cubrir las necesidades corporales es modulada de tres maneras; la primera de ellas es a través del hierro de la dieta, mecanismo que algunos autores denominan «regulador de la dieta»; la fracción absorbida se reduce cuando las reservas de hierro corporal son altas; aun así, este mecanismo fisiológico se satura fácilmente con grandes dosis farmacológicas de hierro oral. Después de una carga de hierro oral, los enterocitos absorben poco hierro los días siguientes. A este fenómeno se le ha denominado «bloqueo de la mucosa». Esta disminución de la absorción del hierro después de una carga oral, se presenta aun en presencia de deficiencia de hierro sistémico. La explicación más probable es que la acumulación de hierro intracelular en el enterocito disminuye la absorción posterior. Esto explica el periodo de latencia entre la carga de hierro oral y la duración del bloqueo, que persiste hasta que los enterocitos expuestos al hierro oral completan su ciclo de vida (tres a cuatro días), son exfoliados, desprendidos a la luz intestinal y reemplazados posteriormente por enterocitos no expuestos.

El segundo mecanismo que regula la absorción de hierro del tubo digestivo está relacionado con los de-

pósitos o almacenes de hierro corporal total, y a este mecanismo de la homeostasis del hierro, se le denomina «regulador de los depósitos»; cuando los depósitos de hierro corporal del hígado, músculo-esqueléticos y sangre, caen por debajo de un umbral crítico, este regulador aumenta la absorción de hierro hasta que se logran reaprovisionar los depósitos. Este regulador actúa en una vía que facilita la lenta acumulación del hierro no-hemínico de la dieta (aproximadamente 1 mg/día). Por otra parte, no parece influir de manera significativa en la absorción del hierro-heme. El regulador de los depósitos tiene la importante tarea de prevenir la sobrecarga de hierro después de haberse asegurado que los requerimientos han sido satisfechos. Este regulador responde a los depósitos de hierro corporal total, pero el mecanismo exacto no se conoce, aun cuando se sabe que tiene un efecto modesto en el incremento de la absorción de hierro, que se acrecienta sólo dos o tres veces respecto a la absorción basal. Se ha postulado que la saturación de la Tf circulante afecta la avidéz de las células epiteliales por el hierro. Debido a que este regulador necesita un sistema de comunicación entre el hígado, músculos e intestino, se ha postulado que un factor soluble puede ser el responsable. La ferritina, Tf y el rTf sérica han sido propuestos como candidatos.^{4,5}

El tercer mecanismo por el cual el estado del hierro corporal regula la absorción del hierro de la dieta es el «regulador eritropoyético»; este mecanismo parece responder más bien a las demandas eritropoyéticas del organismo, que a los depósitos de hierro corporal. En apoyo de esta hipótesis, está el reconocimiento de que individuos con depósitos normales o aumentados de hierro, incrementan la absorción de hierro, cuando aumentan los requerimientos de hierro por parte de la médula ósea. Un aumento de la eritropoyesis por sí sola, no es suficiente para incrementar la absorción de hierro. Más bien, se piensa que es un desequilibrio entre la velocidad de la eritropoyesis de la médula ósea y el aporte de hierro a la médula ósea, lo que induce el incremento en la absorción del hierro. Este mecanismo se observa en eritropoyesis ineficaz, como talasemia, anemia sideroblástica y otras anemias hereditarias caracterizadas por un defecto en la maduración del eritrocito. En presencia de eritropoyesis ineficaz, la absorción de hierro en el duodeno, es mucho mayor que la determinada por el regulador de los depósitos de hierro, aun en presencia de sobrecarga de hierro. Un aspecto interesante respecto a este mecanismo, es que las anemias

que se caracterizan por la destrucción periférica de los eritrocitos como la anemia drepanocítica y la anemia hemolítica autoinmune no causan un incremento en la absorción del hierro. Algunos autores han especulado que un factor soluble liberado de precursores eritroides inmaduros puede ser el responsable del aumento en la absorción del hierro por parte de los enterocitos por un mecanismo aún desconocido. La ruta de absorción utilizada por el regulador eritropoyético probablemente sea distinta que la del regulador de los depósitos de hierro, como puede constatarse por la velocidad de hierro absorbido. Individuos anémicos pueden absorber entre 20 y 40 mg diarios de hierro, un incremento mucho mayor del que es capaz de producir el regulador de los depósitos de hierro.^{1,2}

De la circulación a la célula

El hierro absorbido se fija a la Tf circulante y pasa inicialmente por la circulación portal del hígado que es el sitio más importante de almacenamiento del hierro. Los hepatocitos captan los complejos de Tf-hierro a través de los rTf1 localizados en la superficie de la célula, pero probablemente en mayores cantidades, por la proteína homóloga recientemente descubierta rTf2. Todas las células nucleadas tienen rTf. Además del hígado, el mayor número de rTf se encuentra en la placenta y en los precursores eritroides en la médula ósea. Los rTf tienen una alta afinidad por los complejos de Tf-hierro. Aquí la proteína del gen de la hemocromatosis hereditaria (HFE), forma primero un

heterodímero con la β -2 microglobulina y posteriormente se fija al rTf. No obstante que su mecanismo no es muy claro, el HFE parece reducir la afinidad del rTf por la Tf. El rTf es un homodímero de dos cadenas, cada cadena con capacidad de fijar una molécula de Tf-hierro.^{6,7}

Referencias

1. Worwood M, Hoffbrand AV. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. Eds. Fifth Edition. Blackwell Publishing Massachusetts 2005: 26-43.
2. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. New Engl J Med 1999; 341: 1986-95.
3. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. Blood 2000; 96: 4020-27
4. Swain JH, Newman SM, Hunt JR. Bioavailability of elemental iron powders to rats is less than bakery-grade ferrous sulfate and predicted by iron solubility and particle surface area. J Nutr 2003; 133: 3546-52.
5. Ganz T. Hpcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology 2006: 29-34.
6. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: S4-S8.
7. Andrews NC. Understanding heme transport. New Engl J Med 2005; 353: 2508-9.

Correspondencia:

Dr Rogelio Paredes Aguilera
Servicio de Hematología.
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700.
Insurgentes Cuicuilco Coyoacán.
Mexico DF. 04530