



## **Mecanismo Actual de la Absorción del Hierro**

**Manuel Muñoz – España  
Medicina Transfusional**

**Facultad de Medicina, Universidad de Málaga**

La eritropoyesis es un proceso que se inicia desde las células pluripotenciales inmaduras, las cuales pasan por una serie de fases que llevan al eritrocito y esto requiere varios factores tróficos como la eritropoyetina la cual realmente es un factor anti-apoptósico, que impide que los progenitores mueran y por lo tanto, puedan proliferar y llegar hasta el eritrocito. Por lo tanto, necesitamos una serie de elementos que ayuden a la formación de los glóbulos rojos.

De una parte tenemos el ácido fólico, imprescindible para la replicación; y por supuesto el hierro, que será aportado por la transferrina y la ferritina necesarios para la síntesis de la hemoglobina. En la terapéutica actual, ni el tratamiento con eritropoyetina, ni el tratamiento con ácido fólico presentan problemas; aparte del inconveniente económico que pueda tener la eritropoyetina, no hay ningún otro problema.

¿Pero qué ocurre? ¿por qué es un mecanismo tremendamente complicado? La principal causa es que el organismo no dispone de ningún medio para deshacerse del exceso de hierro, o sea, hierro que entra, hierro que no sale, salvo por las descamaciones. Por tanto, todo tiene que estar finísimamente regulado. Tenemos aproximadamente 50 mg de hierro/kg, eso supone unos 3.500 mg para una persona de 70 kilos de peso, el cual está distribuido en varios compartimentos. Fundamentalmente, dos tercios del hierro está en los eritrocitos y la minoría en los depósitos: hígado y músculos.

El hierro no sólo forma parte de la hemoglobina, recordemos también que es imprescindible para el sistema inmune y para el metabolismo oxidativo. Por tanto, la ferropenia, aunque no llega a ser anemia, puede dar síntomas de cansancio, de bajo rendimiento intelectual, incluso de bajo apetito sexual; es un problema que tenemos que detectar y corregir. ¿Qué ocurre? En general, el hallazgo de una ferropenia sin anemia es un hallazgo de laboratorio porque, desgraciadamente, los médicos le prestamos muy poca atención a este asunto. Y veamos cómo ocurre esto.

El primer paso es la distribución, la transferrina es la vedette de esta ópera. La transferrina es la única proteína que se encarga de repartir el hierro a todos lados, por lo tanto, toda mi exposición va a estar centrada en cómo le llega el hierro a la transferrina y cómo la transferrina va cediendo el hierro. Y lo primero es que el hierro se absorba; la absorción se hace en los primeros tramos del intestino delgado. La dieta habitual contiene unos 15 a 20 mg de hierro y absorbemos solamente 1 ó 2 mg. Bien, ahora

verán la parafernalia que hay que montar para poder absorber 1 ó 2 mg de hierro al día.

## **Hierro inorgánico**

El enterocito tiene su borde basal y en borde apical la membrana en cepillo: las microvellosidades. La mayor parte de la dieta es hierro inorgánico, viene en forma férrica y el primer paso es reducirlo a forma ferrosa y de eso se encarga un citocromo, la ferredoxina que se encuentra en el borde. Una vez que lo tenemos en forma férrica, por acción del transportador de metales divalentes y energizado por una bomba de protones, el hierro entra al enterocito.

## **Hierro orgánico**

Por otra parte, tenemos el hierro orgánico que se encuentra en la carne, el pescado, etc., el cual se cree que ingresa por un transportador saturable no identificado totalmente aún. Este hierro sufre la acción de la hemo-oxigenasa, se libera el hierro ferroso, pero una parte de este hierro va a ser liberado directamente desde la membrana basolateral al plasma sanguíneo, a través de un exportador de grupos heme. No se conoce con seguridad este mecanismo y tampoco sabemos cuál es el destino de estos grupos heme que se liberan directamente a la sangre. Lo más probable es que se unan a la hemopexina y luego sean fagocitados por los macrófagos, los cuales liberarán el hierro y se incorporará a los depósitos.

## **Condicionantes**

Este primer paso tiene una serie de condicionantes. La absorción del hierro heme va a depender de: los depósitos, la eritropoyesis y la hipoxia. Son las tres cosas que de alguna manera regulan toda la absorción de hierro. Si los depósitos están llenos no vamos a absorber hierro, si la eritropoyesis se acelera absorberemos más hierro. En el caso de la hipoxia, ésta conlleva a un aumento de la eritropoyesis, por lo tanto, también a un aumento de la absorción de hierro.

En presencia de alimentos con carne, el calcio es otra de las sustancias que pueden traer algún problema e inhibir la absorción de hierro y la preparación de los alimentos. Los alimentos crudos y los alimentos demasiados cocidos, impiden que se absorba adecuadamente el hierro. Por otra parte, el hierro no heme depende evidentemente de los mismos reguladores, también de la cantidad que haya en la dieta, de ahí que sea importante en algunas zonas fortificar algunos alimentos, como es el caso por ejemplo de los cereales. El hierro no heme tiene una serie de factores potenciadores e inhibidores de la absorción.

## **Potenciadores**

Es muy conocido que el hierro inorgánico se absorbe mejor en presencia del ácido ascórbico (vitamina C), por lo tanto siempre hemos dicho: ¡oiga, tómese la píldora de

hierro en ayunas y con un jugo de naranja! Si lo tolera el paciente perfecto, y si no, pues que lo tome con la comida porque lo vamos a absorber igual. Se potencia cuando utilizamos carne, pescado y con los alimentos fermentados tipo yogurt, queso, etc.

## **Inhibidores**

¡Ojo! aquí tenemos un problema con los fitatos, con el abuso de alimentos integrales, muy de moda -sobre todo entre las jovencitas- y desgraciadamente ahora, por lo menos en Europa, también entre los jovencitos; el abuso de compuestos fenólicos, como el té y el café, el exceso de calcio, algunos medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones, los antiácidos, algunos antibióticos como las tetraciclinas y ¡ajo! con las infecciones por *Helicobacter pylori* que pueden dar ferropenias muy intensas ¡sin ninguna evidencia de sangrado! Por lo tanto, todo esto debemos tenerlo en cuenta, para saber si realmente el hierro está pasando desde la luz intestinal al interior del enterocito.

## **Ferritina del enterocito**

Bien, el hierro ya está en el enterocito, ¿ahora qué pasa? Bueno, pues una pequeña parte se va a quedar almacenada dentro del enterocito en la forma de ferritina, ese hierro jamás ingresará al organismo, cuando se descame esa célula se perderá enseguida y ese hierro tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo, como después veremos, pero la mayor parte lo que va a hacer el hierro es continuar su paso transcelular, a través del transportador ferroportina saldrá al exterior en donde será oxidado nuevamente a hierro férrico por la hefastina, y se incorporará a la transferrina que, como he dicho antes, es la proteína que se encarga de llevar el hierro a su destino.

## **Transferrina**

La transferrina va a decidir sobre el hierro ferroso que pudiera estar circulando y que va a ser transformado en hierro férrico por acción de la ceruloplasmina y que también se va a incorporar. Bien, pues todo esto es el proceso de absorción del hierro, o sea: la reducción, el transporte apical, el tráfico intracelular, el almacenaje intracelular y la salida por las membranas basolaterales; todo esto para absorber 1 ó 2 mg de hierro al día.

## **Regulación**

La única manera que tiene el organismo de regular su contenido de hierro es por medio de la regulación de la absorción, ya que el cuerpo no tiene mecanismos de excreción; por lo tanto, está muy bien regulado y hay dos modelos propuestos: uno, es el modelo de la cripta, es decir, el modelo más antiguo de las células; en este modelo, los enterocitos cuando están en la cripta recibirán información del hierro que hay en el organismo a través del receptor de la transferrina que llegaría a los depósitos de

ferritina y aquí va a tener lugar una serie de elementos de respuesta al hierro, los cuales en función del nivel del hierro van a responder de una u otra manera. Cuando no hay hierro suficiente, los elementos de respuesta al hierro actúan sobre los elementos de respuesta al hierro de los ARN de distintas proteínas cambiándolos, estabilizándolos o destruyéndolos, haciendo que la síntesis de estos transportadores aumente o disminuya.

¿Qué ocurre en el caso de la falta de hierro? Pues aumentará la síntesis del transportador de metales divalentes, aumentará la síntesis de la ferroportina, aumentará la síntesis del receptor de la transferrina; todo lo cual conlleva a que aumente el paso de hierro desde la luz intestinal hacia la sangre. Cuando hay un exceso de hierro estos cambios ocurren justamente al revés. Este modelo adaptativo tarda días en actuar.

Hay otro modelo mucho más sencillo que es el modelo de la hepcidina. La hepcidina es un polipéptido de 25 aminoácidos que es secretado por el hígado, se une a la ferroportina y bloquea el paso del hierro. ¿Cómo ocurre esto en condiciones fisiológicas? Bien, pues va a depender nuevamente de la información que tengamos sobre el estado férrico del organismo y nuevamente nos la va a dar la transferrina, de manera que cuando el cociente entre los receptores de transferrina y la transferrina diférrica, es decir, la transferrina que lleva más hierro, aumenta, hay mucho hierro disponible y por lo tanto, se produce síntesis de hepcidina que se une a la ferroportina internalizándola, destruyéndola y luego, bloqueando la entrada de hierro. A medida que se vaya consumiendo el hierro que tenemos circulando ¿qué va a ocurrir? Pues que este cociente de transferrina diférrica disminuirá, se frenará la absorción de hepcidina y nuevamente volveremos a tener entrada de hierro desde el exterior.

Bien, este sería el estado normal, cuando tenemos una producción de hierro normal y tenemos unos niveles normales de hierro en el plasma. Cuando aumenta mucho la producción de hepcidina, tal y como ocurre en la anemia de los trastornos crónicos, pues tendremos un bloqueo de la entrada de hierro al plasma. Por el contrario, cuando hay una producción defectuosa de hepcidina, lo que tenemos es una entrada masiva y continua de hierro, lo que da lugar a uno de los tipos de hemocromatosis.

Bien, pues hay evidencia de que ambos mecanismos actúan conjuntamente de manera que se pueda regular el hierro tanto en el corto como en el largo plazo.

## **Eritropoyetina**

Pero por si todavía les parece poco, podemos añadir algo más, y es que resulta que la eritropoyetina, tanto endógena como exógena, aumenta la expresión del transportador de metales divalentes, aumentando la expresión de hepcidina, con lo cual también se favorece la absorción de hierro. ¿Qué quiere decir esto? Cuando tengamos una anemia ferropénica muy intensa vamos a tener unos niveles de hierro muy bajos y unos niveles

de eritropoyetina muy altos; por ende, en el momento en que demos hierro a ese paciente, todo el proceso va a actuar a favor de que esto se corrija muy rápidamente.

Todos hemos visto anemias muy profundas que tienen una respuesta espectacular e incluso en presencia de inflamación. En los primeros estadios podríamos tener respuesta al hierro oral, cuando tengamos niveles de hemoglobina muy bajos en el momento en que los niveles de hemoglobina alcancen 9 ó 10 g/dL el hierro oral ya no va a ser efectivo en la anemia de los trastornos crónicos, seguirá siendo una anemia ferropénica, por ello, es un mecanismo tremendamente complejo que limita una sobrecarga de hierro en nuestro organismo. Todo esto lo único que hace es compensar las pérdidas de 1 ó 2 mg de hierro que tenemos al día. Bueno, ya sabemos que las damas en determinada época del mes tienen una pérdida de hierro un poquito mayor, pero también tienen una absorción mayor en este tiempo, así que no hay problema.

## **Transferrina**

El hierro va a llegar a la médula ósea, a través de la transferrina, en donde se libera hierro, luego se reduce, sale al citoplasma, desde allí es transportado por la mitoferrina al interior de la mitocondria; luego la ferroquelatasa lo une a la protoferrina y lo convierte en grupo heme y el grupo heme vuelve a salir con otro transportador al citoplasma. La mayoría va a formar parte de la hemoglobina, pero tenemos que deshacernos del excedente de heme para que finalmente lleguemos al eritrocito maduro.

Nuevamente, hay una relación inversa de regulación de los receptores de transferrina, los transportadores catiónicos y la ferritina. Nuevamente vemos como la eritropoyetina aumenta la expresión de los receptores de transferrina en el eritroblasto, por tanto, en la anemia ferropénica todo está preparado para recibir hierro, todo está en marcha.

## **El macrófago**

Bien, los eritrocitos salen a la circulación y a los 120 días inexorablemente son fagocitados por los macrófagos que liberan este hierro, pero recordemos que el macrófago es el gran basurero, ahí llega la hemopexina unida al grupo heme, la haptoglobina con hemoglobina libre, las bacterias que se fagocitan, puede conseguir hierro del receptor de transferrina, puede conseguir hierro de cualquier sitio y ¿qué lo que hace? Pues almacenarlo en forma de ferritina y otra parte en hemosiderina.

Luego, por el mismo sistema de ferroportina y hefastina, trae la ferritina cuando haga falta, es decir, otra vez tenemos la eritropoyetina estimulando la salida y bloqueando la entrada, es decir, la eritropoyetina favorece la absorción, la utilización, y la liberación.

## **Interferones**

También tenemos enemigos: los interferones. En la situación inflamatoria van a favorecer la captación de hierro y su almacenamiento y van a bloquear la salida a través de fundamentalmente la inhibición de la síntesis de ferroportina. Es un mecanismo distinto el que ocurre en el enterocito al que ocurre en el macrófago. Por ello, no debe sorprendernos que haya respuestas distintas aún en el trastorno crónico, como decía, en función de la gravedad que tenga el caso.

## **Producción de eritrocitos**

Bien, pues se completa el círculo porque nuevamente el hierro vuelve a la transferrina y también recibirá hierro de los músculos y del hígado, todo esto supone un reciclaje de 20 ó 30 mg de hierro diario, lo que permite que podamos fabricar 1 billón de glóbulos rojos cada día, o sea, algo así como 3 millones de glóbulos rojos por segundo; ríanse ustedes de cualquier cadena de montaje de cualquier fábrica.

Bien, cuando todo esto funciona adecuadamente, pues vamos a tener una distribución de hierro en la cual la mayor parte del mismo está en los eritrocitos, un tercio está en la reserva y una pequeña cantidad está en el transporte.

## **Ferropenia**

Hay situaciones en las que podemos tener eritropoyesis ferropénica: cirugía, parto, traumatismos, pérdidas agudas. Si las pérdidas son crónicas, entonces llegaríamos hasta la anemia ferropénica como ocurre en la hemorragia del tracto digestivo, del aparato reproductivo y una cosa importante, recordar que para recuperar 1 g de hemoglobina necesitamos entre 150 y 200 mg de hierro, y que hay que aportarlos como sea. Otras situaciones en las que vamos a tener una depleción férrica y fundamentalmente un déficit funcional de hierro, son la anemia de los trastornos crónicos, la artritis reumatoidea, el cáncer, la hepatitis de UCI que se pueden complicar por ferropenia; ésta es una de las patologías más complicadas de diagnosticar hoy en día.

Ahora bien, contamos con esquemas globales sobre el mecanismo por el cual la inflamación nos va a disminuir la producción de eritropoyetina y nos va a disminuir el efecto de la eritropoyetina sobre la médula ósea, acortando así la vida de los eritrocitos: todo esto conduce a anemia. Por otra parte, la IL-6, interleuquina 6, un producto inflamatorio, actuará sobre los hepatocitos, producirá un momento de la depleción de hepcidina que bloquea la entrada de hierro desde el intestino y la salida de hierro de los macrófagos, con lo cual tampoco llega hierro a la médula ósea. Es decir, ésta es otra de las situaciones que hay: falta de estímulo a la médula ósea, disminución de la cantidad de hierro y acortamiento de la vida de los eritrocitos. No todo se da en igual proporción en los distintos tipos de anemia y, por lo tanto, los tratamientos tendrán que ser distintos unos de otros.

## **Sistema inmune**

Esto es lo último que quería recordarles: el hierro es fundamental para el sistema inmune, de modo que cuando hay déficit de hierro real o funcional encontramos una disminución de la actividad de las células NK con una disminución de la producción de interferón, una alteración de la función de los PMN, de los macrófagos, disminución del estallido respiratorio y de la capacidad fagocítica y disminución de la actividad de los linfocitos T con una menor producción de citocinas. De momento, parece que los únicos que se salvan son los linfocitos B, que presentan una secreción normal de inmunoglobulinas. Todas estas alteraciones van a promover que nuestros pacientes tengan alteraciones inmunes que pueden corregirse con tratamiento con hierro, lo cual puede presentarse en ferropenia con o sin anemia.

Finalmente, ésta es la situación global, a veces tenemos aumento de las pérdidas, disminución de la absorción y bloqueo de la recirculación; en este momento, lo único que podemos hacer es administrar hierro intravenoso que sea capaz de burlar el bloqueo que ejerce la hepcidina y nos permita tratar a nuestros pacientes, debería adelantar una cosa nada más: el hierro intravenoso no podría funcionar, ¡pero funciona! Ya discutiremos luego cómo lo hace.