



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: Bioquímica y Patología del Hierro

Autor: Jorge Sanz Ramírez

Tutor: Fernando Escrivá Pons

Convocatoria: Junio

Resumen

1. **Introducción:** El hierro es un elemento esencial para los seres vivos debido a que actúa como catalizador de múltiples reacciones químicas y como cofactor de distintas enzimas. Por ello requiere una estricta regulación; si esta falla, surgen distintas patologías.
2. **Objetivos:** Revisión de la bioquímica del hierro y de las distintas patologías asociadas por exceso de este elemento.
3. **Metodología:** Revisión bibliográfica.
4. **Resultados:** Se realiza un estudio detallado partiendo de los procesos básicos que forman parte de la bioquímica del hierro (absorción, transporte, almacenamiento, metabolismo y homeostasis celular, regulación, reciclaje y excreción) para posteriormente desarrollar las diferentes patologías por exceso del mismo (hemocromatosis primarias, secundarias y neonatales y ECV asociada al exceso de hierro).
5. **Conclusiones:** El conocimiento de los distintos procesos bioquímicos involucrados en el metabolismo de hierro resulta imprescindible para comprender las patologías. Las diversas mutaciones en los distintos genes involucrados en el desarrollo de las diferentes enfermedades, afectan de forma dispar a los sistemas de regulación del metal a pesar de que desembocan en el mismo problema: acúmulo de hierro.

Introducción

El hierro es un elemento esencial para los organismos vivos. Esto es debido a que el hierro actúa como cofactor de múltiples proteínas. Estas proteínas están involucradas en numerosas funciones biológicas como transporte de oxígeno, respiración celular, etc...

Otra característica del hierro es su amplio empleo para catalizar numerosas reacciones por medio de organismos vivos. Esto es debido a que puede ser encontrado en todos los hábitats naturales y participa en transformaciones biológicas, tanto como un centro redox o un ácido de Lewis en el centro catalítico de numerosas enzimas.

En el organismo el hierro se encuentra formando parte de dos compartimentos: uno funcional y otro de depósito. La transferrina será la proteína encargada de facilitar el intercambio del metal entre ambos.

Tanto la deficiencia como el exceso de hierro presentan efectos nocivos sobre la salud, por eso, los niveles de hierro sistémico se encuentran fuertemente controlados por medio de un sistema integral que involucra tanto la absorción, el almacenaje y el reciclaje del mismo. Un fallo en los mecanismos de regulación va a desembocar en diversas patologías, como la hemocromatosis (exceso) o las anemias (defecto).

Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la bioquímica del hierro. Para ello partiremos de los procesos bioquímicos y fisiológicos involucrados en la absorción, regulación, metabolismo y excreción del hierro para, finalmente, centrarnos en las principales patologías ocasionadas por este exceso de hierro (hemocromatosis), sus causas y consecuencias y otros riesgos asociados a altos niveles de este mineral en nuestro organismo.

Metodología

El trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica de los diferentes estudios realizados hasta la actualidad. Se han empleado, principalmente, bases de datos científicas como "Pubmed", "Medline" y SciELO así como, revistas científicas, Journal of Nutritional Science and Vitaminology y Journal of Molecular Biology, entre otras, seleccionando únicamente artículos escritos tanto en español como en inglés.

Para recopilar la información, se realizó una búsqueda sistemática mediante palabras clave, tales como: "Hierro", "Hemocromatosis", "Transferrina", "Ferritina", "Iron metabolism", "Iron absorption", "Iron biochemistry", etc...

Resultados y discusión

1.) Bioquímica del hierro

Absorción del hierro:

El hierro es incorporado por vía oral pudiendo proceder de la dieta (hemo, si es de origen animal y no hemo si es de origen vegetal) o de productos farmacológicos en forma de sal ferrosa. La absorción se produce a lo largo de todo el intestino, siendo esta más eficiente en el duodeno. (1) (2)

El ion férrico (Fe^{3+}), insoluble si el pH es inferior a 3, forma complejos solubles en el estómago o puede sufrir una reducción por distintos agentes dietarios (Acido Ascórbico) y encontrarse en forma de ion ferroso. Ambas formas llegan al lumen del intestino y alcanzan las células intestinales, donde según su estado de oxidación serán absorbidas de una forma u otra. (3)

- Los iones férricos (Fe^{3+}) pueden ser absorbidos de forma directa por medio de la β -3 integrina y posteriormente transferidos a la proteína chaperona mobilferrina. Otra vía consistiría en la reducción de los mismos por medio del DcytB (Duodenal Cytochrome B) enzima con actividad ferroreductasa, que se encuentra sobre la superficie apical del enterocito. Una vez reducido seguiría la ruta de absorción de los iones ferrosos.(1)(3)(4)
- Los iones ferrosos (Fe^{2+}) son directamente absorbidos por medio del DMT-1 (Divalent Metal Transporter 1) también situado en la membrana apical del enterocito.(3)

El hierro hemo sigue una ruta distinta. La molécula de hemoglobina o de mioglobina sufre un proceso de degradación por medio de enzimas pancreáticas, liberándose el grupo hemo. Este es incorporado por una metaloporfirina intacta, la HCP1 (Heme Carrier Protein 1) situada sobre la cara apical de la membrana del enterocito. A continuación, este grupo hemo, es degradado por una hemooxigenasa separándose la estructura tetrapirrólica del hierro inorgánico, siguiendo este último la ruta de absorción del hierro libre. (1)(3)

Una vez en el interior del enterocito todo el hierro es transformado al estado ferroso por medio de la paraferitina (complejo citoplasmático formado por proteínas como β -integrina, mobilferrina, flavin-monooxigenasa y β 2-microglobulina) empleando una cadena de transporte de electrones, con energía derivada de NADPH para llevar a cabo el proceso de reducción. (3)

El hierro en su estado reducido puede almacenarse en la ferritina (proteína de almacenamiento citosólico del Fe^{2+}) o bien, alcanzar la membrana basolateral donde es conducido por la proteína transportadora transmembrana FPN (Ferroportina). La proteína de membrana Hefaestina o la Ceruloplasmina plasmática promoverán, a continuación, la oxidación del hierro permitiendo su incorporación a la apotransferrina circulante. (3)(4)

Al no existir una vía fisiológica para la excreción del hierro, la regulación de la absorción duodenal tiene una importancia vital. Esta absorción estaría regulada por dos procesos, actuando los Rtf (receptores de transferrina) como mecanismo de seguridad y la FPN (ferroportina) como principal punto de regulación.(3)

- Los Rtf permiten la entrada de hierro transportado por la Tf (transferrina). Este proceso da información a la célula sobre el estatus férrico del organismo, induciendo la regulación negativa de su captación vía DMT1 e integrina-mobilferrina. (3)
- El FPN actuaría como principal punto de regulación por medio de un proceso mediado por una molécula denominada hepcidina. La producción de esta molécula dependerá tanto de la saturación de la Tf como del nivel de Rtf y Rtf2 a nivel hepático. Si el cociente Rtf/Rtf2 es elevado aumenta la producción de hepcidina, uniéndose esta a la FPN y provocando la internalización y degradación de la proteína transportadora. De esa forma se inhibe la adquisición de la Tf plasmática, aumentando la concentración de hierro en el enterocito e inhibiendo el transporte apical. Por el contrario, si el cociente Rtf/Rtf2 disminuye se inhibe la síntesis de la hepcidina y se restaura la absorción. (1)(3)

Transporte e incorporación celular del hierro: la Tf y el Rtf

El hierro es transferido a los eritoblastos y a la mayor parte de los tejidos por medio de la transferrina (Tf), proteína capaz de transportar 3 mg del metal en su estado estable. Teniendo en cuenta que el ciclo de unión hierro-transferrina se repite más de diez veces al día este será el pool de hierro más dinámico de todo el organismo. (4)

La transferrina capta el hierro de las células del lumen intestinal y de los sitios de degradación de la hemoglobina, mediante la formación de un complejo Tf-Fe que se dirigirá a los sitios de síntesis de hemoglobina (Hb) y de enzimas que contienen hierro. (3)

La transferrina es una glicoproteína (β -globulina homodimérica) de aproximadamente 80 kDa constituida por una única cadena polipeptídica a la que se unen hidratos de carbono formada por dos ramas idénticas casi simétricas. Es sintetizada, principalmente por el hígado. Se distribuye tanto por el plasma como por tejidos extracelulares, como linfa y líquido cefalorraquídeo. Su ligando natural es el hierro trivalente al que se une con alta afinidad, además posee capacidad de unión a otros iones multivalentes. Tiene dos sitios con distintas propiedades químicas, cinéticas, espectroscópicas y termodinámicas a los que se pueden unir

dos moléculas de hierro (una por sitio) presentando mas afinidad el sitio de unión que se encuentra más próximo al dominio C terminal. Por cada ion férrico que se une se produce la unión simultánea de un anión carbonato o bicarbonato, liberándose en el proceso tres protones y sufriendo la proteína un cambio conformacional. (2) (3) (5)

La mayor parte de la Tf plasmática no está saturada con el metal esencial. Su misión será actuar como amortiguador frente a grandes cantidades de hierro (absorbidas o liberadas) que podrían resultar tóxicas. (3) (6)

El receptor de transferrina (Rtf) es una glicoproteína homodimérica transmembrana de aproximadamente 190kDa. Los monómeros se encuentran ligados entre sí por dos puentes disulfuro y cada molécula de Rtf posee capacidad para unir dos moléculas de Tf. Los Rtf se encuentran en invaginaciones de la membrana plasmática revestidas internamente por la proteína clatrina. Su misión es facilitar el acceso del metal a la célula y participar en la liberación del hierro del complejo Fe-Tf en el interior celular. (3)

El proceso comienza cuando el hierro transportado por la Tf ingresa en las células a través de un proceso de endocitosis mediado por el Rtf. En el endosoma a pH de 5,5 el hierro es liberado para ser reducido por una ferri-reductasa endosomal (STEAP 3) y transportado al citoplasma por medio de DMT1. Una vez alcanzado el citoplasma, el ion ferroso puede dirigirse a tres destinos el pool de utilización (proteínas celulares que requieren hierro), el pool de almacenamiento (ferritina y hemosiderina) y el pool regulatorio (proteínas encargadas de detectar variaciones en los niveles intracelulares del metal) (3) (6)

Por otra parte, el complejo apoTf-RTf resultante es transportado intracelularmente a la membrana plasmática, donde al entrar en contacto con el medio extracelular de pH neutro se disocia, quedando la apoTf libre para captar nuevamente hierro cerrándose así el ciclo de transporte e internalización. (3)(6)

Almacenamiento del hierro: la ferritina

La ferritina es una macromolécula de 450 kDa y 24 subunidades, la estructura de cada una de ellas está constituida por 4 α -hélices (hélices A, B, C y D) formando entre ellas un haz, y un quinto dominio C-terminal formado por una α -hélice y por la hélice E. Las subunidades se encuentran ensambladas dando lugar a una estructura esférica. (7)(8)

La misión de la ferritina es catalizar la oxidación del Fe^{2+} a Fe^{3+} y almacenar el producto resultante como óxido de hierro férrico hidratado y fosfatado para proteger así la maquinaria molecular de los productos tóxicos. Debido a la demanda continua de hierro por parte de la célula, la ferritina citosólica actúa como buffer de hierro, siendo capaz de contrarrestar una sobrecarga de hierro transitoria. Para oxidar el Fe^{2+} se emplea oxígeno molecular o peróxido de hidrógeno. La cavidad de almacenamiento de la proteína está separada de la solución por medio de un caparazón proteico de un grosor de unos 2nm. (4)(7)(8)

En los eucariotas la ferritina es el producto del autoensamblaje de dos tipos de subunidades que presentan una alta homología, nombradas en base a su peso molecular relativo: Light “L” (20 kDa) que predomina en el hígado y Heavy “H” (22,8 kDa) que predomina en el corazón. Ambas subunidades son codificadas por los cromosomas 19 y 11, respectivamente. (7)(8)

La subunidad H posee la actividad ferroxidasa necesaria para la captación de hierro y la subunidad L cataliza la formación del núcleo férrico en el seno de la molécula. (8)

Esta molécula que se encuentra en los monocitos-macrófagos del sistema retículo endotelial del hígado, del bazo y de la médula ósea, está también presente en el citosol de otras numerosas células: hepatocitos, glóbulos rojos, leucocitos, células del corazón, pulmones, riñón, testículos y placenta. (8)

Un porcentaje bajo de ferritina, en gran parte glicosilada y que contiene poco hierro circula en el suero. Su papel, no claramente definido, parece ser el reflejo de la ferritina tisular.

Una pequeña proporción de la ferritina tisular es captada por los lisosomas y transformada en hemosiderina, mezcla de hierro, lípidos y proteínas (complejo insoluble hecho con ferritina degradada y largas cadenas de hidróxido férrico) que constituye la forma de reserva estable y difícilmente movilizable del hierro, cuya localización es principalmente medular. Esta hemosiderina también puede formarse como consecuencia de una sobrecarga de hierro, la ferritina se satura, luego, el almacén en forma de hemosiderina se eleva. (2)(8)

Metabolismo celular del hierro

El hierro obtenido a través de las rutas dependientes o independientes de la transferrina se introduce en el LIP (Labile Iron Pool). El LIP es también conocido como pool regulatorio, intercambiable o quelatable debido a que su presencia ha sido documentada usando quelantes

de metal. Se define como un pool de bajo peso molecular de hierro débilmente quelado, incluyendo Fe^{2+} y Fe^{3+} , y representa una fracción menor del total del hierro celular. El LIP une la adquisición del hierro celular con la utilización, almacenamiento y exportación. La otra fuente de hierro de este pool viene de la degradación de proteínas con grupos hemo. El hierro del LIP se encuentra en un estado de equilibrio, unido con quelatos de bajo peso molecular, como aniones orgánicos y ligandos poli-funcionales. (4)

Los orgánulos también contienen LIP. Las mitocondrias son los principales consumidores de hierro celular. Además, tanto los endosomas como los lisosomas contienen una gran cantidad de LIP que puede derivar de la degradación de proteínas transportadoras. (4)

El LIP está disponible para la utilización inmediata del hierro, pudiendo contribuir a la aparición de efectos adversos como fuente de actividad redox, debido a la reacción de Fenton del hierro. También el LIP actúa como mediador de la apoptosis (4)

Las mitocondrias son imprescindibles para la regulación celular del metabolismo del hierro, siendo la mayoría del hierro introducido en la célula empleado en la síntesis de hemo y grupos hierro-sulfuro (ferro-sulfur clusters). (4)

Homeostasis celular del hierro

Debido a que los requerimientos de hierro varían según las condiciones celulares particulares en un momento dado, es necesario el balance coordinado entre captación, utilización y almacenamiento intracelular. Ello explica que la expresión de las proteínas clave involucradas en el metabolismo del hierro, sea controlada post-transcripcionalmente por los niveles intracelulares del metal. El mecanismo de regulación es mediado por interacciones específicas entre secuencias IRE (Iron Responsive Elements) localizadas en los respectivos ARNm y proteínas citoplasmáticas denominadas IRP (Iron Regulatory Proteines). (3)

Las IRE están constituidas por 28 bases que forman una estructura secundaria en forma de horquilla, conformación que les permite interactuar con las IRP. Estas secuencias se encuentran localizadas en las regiones no codificantes o no traducidas (UTRs) situadas en los extremos 5' o 3' de los ARNm y, dependiendo de la posición, difiere el efecto que ocasiona su interacción con las IRP. Las IRE, situadas en la región UTR 5' actúan regulando la unión del mensajero al ribosoma, lo que viene a ser controlando la iniciación de la traducción, y

aquellas ubicadas en la región UTR 3' modulan la estabilidad o degradación del ARNm por acción de endorribonucleasas. (3)

En las células de mamíferos han sido identificadas dos proteínas IRP que actúan como sensores del contenido celular de hierro. (3)

La IRP1 es una proteína bifuncional que puede actuar como una aconitasa citoplasmática o unirse a secuencias IRE. Bajo condiciones de depleción del metal, la apo IRP1 puede unirse con alta afinidad a las secuencias IRE. Contrariamente, cuando el aporte de hierro aumenta la IRP1 incorpora un átomo del metal al clúster, adoptando una conformación en la cual es incapaz de interactuar con el ARN pero posee actividad aconitasa. Por lo tanto, las alteraciones en la actividad de la proteína ocurren sin cambios significativos en su concentración. (3)(10)

La IRP2 posee un 62% de homología con la IRP 1 pero no posee actividad aconitasa. Tiene capacidad de unirse con elevada afinidad a secuencias IRE localizadas en los mensajeros. En su región N terminal tiene una secuencia rica en cisteína, que es responsable de la degradación de la proteína vía proteasoma cuando los niveles intracelulares de hierro son altos. Por el contrario, cuando el aporte del metal disminuye se produce la síntesis de novo de la IRP2 (3)

La síntesis de las proteínas involucradas en el metabolismo del hierro es regulada a través de la interacción IRE-IRP. Este sistema permite a las células regular de forma coordinada la biosíntesis de las proteínas involucradas en la captación, utilización y almacenamiento del hierro, durante las variaciones fisiológicas de su biodisponibilidad. En un estado de selección de hierro, el objetivo de la célula es incrementar la captación del metal y disminuir su utilización o almacenamiento. Las IRP activas se unen a las secuencias IRE, aumentando la síntesis de RTf mientras que disminuyen la de ferritina y ALAS. Inversamente, cuando los niveles de hierro son altos, el metal es utilizado o almacenado y su incorporación debe ser disminuida. Las IRP se disocian de las IRE, como consecuencia, el ARNm del RTf es degradado y la síntesis de ferritina y ALAS aumenta. (3)

Mecanismos de regulación del hierro: Hecpidina

La hepcidina es un péptido antimicrobiano de 84 aminoácidos, producido en los hepatocitos y secretado a la circulación. Posee una estructura de horquilla, cuyos dos brazos se encuentran unidos por medio de puentes disulfuro en una configuración escalonada. Su expresión esta regulada a nivel transcripcional C/EBP α (CCAAT Enhancer Binding Protein α), se une a un motivo CCAAT junto con el promotor HAMP y mantiene la actividad basal transcripcional. El Alk3 una proteína morfogenética de hueso tipo I (BMP) también parece ser crítica para la expresión basal de la hepcidina. Su transcripción parece estar inducida por hierro, inflamación y estrés e inhibida por deficiencia de hierro, aumento de la eritropoyesis e hipoxia. (2)(4)(11)

La regulación hormonal mediada por la hepcidina: El paso del hierro al plasma está ampliamente controlado por la hormona regulatoria hepática, la hepcidina. Este péptido se une a enterocitos, macrófagos, hepatocitos y otras células provocando una fosforilación Jak-dependiente y su internalización que conduce a una degradación lisosomal. (4)

- Regulación de la hepcidina por el hierro hepático: un aumento de los niveles de hierro hepático activa la transcripción de hepcidina a través de la vía de señalización BMP. La unión del BMP6 y otros ligandos BMP a receptores tipo 1 (Alk2 y Alk3) y tipo 2 promueve la fosforilación de las proteínas SMAD 1, SMAD 5 y SMAD 8. La fosforilación del complejo SMAD1/5/8 recluta SMAD4 y se transloca al núcleo dónde estimula la transcripción de hepcidina, mediante la unión a los elementos sensibles BMP en regiones proximales y distales al promotor HAMP. (4)
- Regulación de la hepcidina por hierro plasmático: Un aumento de los niveles de hierro plasmático activa la expresión de hepcidina, por medio de una cascada de activación aun no completamente caracterizada. Esta incluiría HFE y Tfr2 hepáticos. (4)

La regulación del metabolismo hepático independiente de hepcidina: la hepcidina es el principal regulador de la absorción dietaria de hierro y de la distribución sistémica y homeostasis. Estos procesos están a su vez regulados por otros mecanismos de control. Uno de ellos, es la expresión del DMT1 y Dcytb en los enterocitos duodenales, transcripcionalmente activada durante las deficiencias de hierro vía HIF2 α . La H ferritina es también esencial para una correcta absorción dietaria de hierro, estando asociada la eliminación de esta proteína con sobrecargas de hierro a pesar de la preservación funcional del eje hepcidina/Ferroportina. Además, la ferroportina y el DMT1 sufre regulación transcripcional y postranscripcional por el sistema IRE/IRP. (4)

MCFs reciclaje del hierro..

Sólo son requeridos de 1-2 mg de hierro dietario al día para ser absorbidos por el intestino. Esto es, sin duda, debido al sistema de reciclaje de hierro de los eritrocitos que resulta de alta eficiencia. De este reciclaje se encargan los macrófagos del bazo y del hígado. Los eritrocitos envejecidos (en torno a los 120 días) sufren unos cambios que les permiten ser reconocidos por los macrófagos, iniciando la eritrofagocitosis. El hierro es recuperado por la degradación de la hemoglobina, se libera el hemo por las enzimas hidrolíticas de las vesículas fagocíticas y las hemooxigenasas (HO-1). Finalmente, el hierro es devuelto a la circulación a través del transportador basolateral de hierro (FPN). (6)(12)(13)

Excreción del hierro.

El organismo carece de mecanismos de eliminación del hierro. La mayor parte del hierro circulante se encuentra unido a proteínas, estas entran al lumen del túbulo renal vía el glomérulo. Una vez filtradas por el glomérulo, el hierro es casi completamente reabsorbido por endocitosis en los túbulos proximal y distal. Proceso mediado por receptores específicos como la megalina y la cubilina; si no fuera así, la presencia de hierro libre podría producir estrés oxidativo en los túbulos renales. (13)

2. Patología del hierro

Hemocromatosis primaria.

Todas las formas de hemocromatosis van asociados a la desregulación de la homeostasis hepcidina-FNP y se clasifican en 5 tipos: (3)

- a.) Hemocromatosis de tipo 1:* La Hemocromatosis hereditaria de tipo uno, de transmisión autosómica recesiva con penetrancia variable, es la más frecuente en los individuos de piel blanca. Es debida a una mutación en el gen que codifica para el HFE (cromosoma 6). El género también parece guardar relación con la enfermedad, los hombres la padecen con mayor frecuencia que las mujeres, en una proporción 3:1. Esto es debido a que factores fisiológicos como la menstruación o el embarazo impiden la acumulación de grandes cantidades de hierro en el organismo. (14)(15)

La proteína HFE pertenece a la familia de las moléculas de clase 1 de histocompatibilidad HLA. Como ellas, es una glicoproteína de 343 aminoácidos que se sitúa en la membrana plasmática de algunas células. Está formada por tres asas

extracelulares (α_1 , α_2 y α_3), una porción transmembranosa y otra corta intracitoplasmática. Entre las asas α_1 y α_2 queda un espacio por el que interactúa con los receptores de la transferrina. El asa α_3 se forma por existir un puente tiol entre dos moléculas de cisteína; este último asa es fundamental para su unión no covalente a la superficie de las células.(16)

Se han propuesto dos mecanismos por los que la HFE regula la absorción intestinal de hierro. Uno de ellos se relaciona con el papel que se asigna a las células de las criptas duodenales como sensores del contenido corporal de hierro. En la membrana basal de esas células se encuentra la HFE junto la β_2 -microglobulina y los TfRs. Cuando la Tf llega saturada de hierro, se incorpora al complejo HFE/ β_2 MG/TfR y todo él se internaliza en un endosoma. La Tf libera el hierro que transporta en las células de las criptas duodenales. Estas células cuando maduran a enterocitos lo hacen como corresponde a una célula rica en hierro, es decir, reprimiendo la síntesis de todas las proteínas que favorecen el paso del metal. En estas condiciones, disminuye la absorción intestinal de hierro. Por el contrario, cuando la transferrina transporta poco hierro, es también poco el metal que puede ceder a las células de las criptas duodenales. Estas células, cuando maduran a enterocitos, lo hacen como células pobres en hierro. Es decir, aumenta la síntesis de todas las proteínas que favorecen el paso del hierro. Más recientemente se ha propuesto que la síntesis de hepcidina (una hormona de origen hepático que frena la absorción intestinal de hierro) puede ser estimulada por la HFE, además de por las infecciones, el hierro, el TfR2 y la hemojuvelina. El TfR2 y la HFE facilitan el paso de hierro a los hepatocitos y éste sería el responsable de la inducción de la hepcidina. Por ello, la HFE normal frenaría la absorción intestinal de hierro tras inducir la síntesis de hepcidina.(16)

Se han descrito más de 30 mutaciones del gen de la HFE. Dentro de ellas, la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 de la proteína (C282Y) es la más común y se presenta en el 80% de los homocigóticos. Le siguen en frecuencia, la H63D y la combinación de ambas. (16) (17)

Las manifestaciones clínicas de la sobrecarga de hierro incluyen astenia, fatiga, artralgias, hiperpigmentación cutánea, hepatomegalia y menos frecuentemente alteraciones cardíacas y trastornos endocrino-metabólicos. Entre las alteraciones más

frecuentes están el incremento de las transaminasas y del hierro sérico además de la existencia de un índice de saturación de la transferrina mayor que el 45% y ferritina sérica elevada. (17)

El tratamiento consistirá en flebotomías periódicas, a fin de mantener las cifras de ferritina por debajo de 300ng/ml. Esto permite que estos enfermos puedan igualarse a la población sana tanto en calidad de vida como en supervivencia. (18)

b.) Hemocromatosis tipo 2: Se presenta principalmente en sujetos de raza caucásica y procedencia europea y se caracteriza clínicamente por que los pacientes presentan hipogonadismo hipogonadotropo, cardiomiopatía, hepatomegalia, cirrosis hepática y pigmentación melanínica de la piel. Estos enfermos también pueden presentar hipotiroidismo con respuesta reducida a la TRH, insuficiencia suprarrenal y descenso de la prolactina y de la hormona del crecimiento. (16)

- *Tipo 2A:* la Hemocromatosis juvenil es un desorden autosómico recesivo raro, ligado al cromosoma 1, que cursa con sobrecarga de hierro secundaria a una excesiva absorción intestinal, comenzando a ser los síntomas aparentes antes de cumplir los 30 años. Esta enfermedad produce daño orgánico y frecuentemente cardiomiopatías, hipogonadismo, lesión hepática y diabetes. Es debida a mutaciones en el gen para HFE2 que codifica la proteína hemojuvelina (HJV). Varias mutaciones del HFE2 han sido encontradas en los pacientes, sin embargo, el cambio de la glicina 520 por la valina es la que se produce más frecuentemente. En este caso, la expresión de la hepcidina está adecuadamente aumentada en respuesta a los estímulos, lo que nos hace sospechar que la HJV está involucrada en la detección del hierro pero no posee ningún rol sobre la regulación de la hepcidina. (3)(16) (19)

- *Tipo 2B:* similar a la hemocromatosis juvenil pero ligada al cromosoma 19, la mutación se produce en el gen HAMP que codifica para la hepcidina. Actualmente se conocen 12 mutaciones en el gen HAMP que llevan a un descenso de la producción normal de hepcidina. Cuando la función o expresión de la hepcidina está fuertemente reducida los síntomas por sobrecarga de hierro aparecen, normalmente, antes de los 30 años. (3)(16)

c.) **Hemocromatosis tipo 3:** Las mutaciones en el receptor de la transferrina 2 (Tfr2) conducen a una sobrecarga de hierro autosómica recesiva. El Tfr2 es una glicoproteína transmembrana que posee una larga porción extracelular, el 60% de los aminoácidos de esta región molecular es similar a la porción extracelular del receptor 1 de la transferrina. Es una zona a través de la cual establece contacto con la transferrina portadora de hierro, si bien, es cierto que con menor afinidad que la Tfr1. Existen discrepancias sobre su posible unión a la proteína HFE. (3)(16)

A diferencia del Tfr1, el cual se encuentra expresado ubicuamente, el Tfr2 se expresa solamente en hepatocitos y en precursores eritroides. El Tfr2 no puede compensar la pérdida del Tfr1. La mutación más observada es en el aminoácido 245 el cual se convierte en un codón de parada que origina que un producto proteico no se exprese. La unión Tfr2 con el HFE promueve la activación de SMAD y la expresión de hepcidina. Debido a esa delección esta vía de señalización disminuye, causando un descenso significativo en los niveles de hepcidina. (3)(16)

Las características de estos enfermos son muy variadas, pero pueden ser similares a las de los pacientes con hemocromatosis clásica del tipo 1. No obstante, es frecuente que presenten sintomatología a edades más tempranas, incluso antes de los 30 años, que existan manifestaciones cardíacas, hipogonadismo hipogonadotrópico, artralgias, hiperpigmentación de la piel y cirrosis hepática. El cuadro puede recordar a la hemocromatosis juvenil o tipo 2 (15)

d.) **Hemocromatosis tipo 4:** Las mutaciones en HFE, HJV, Hepcidina y Tfr2 son todas mutaciones recesivas. Sin embargo, las mutaciones en el FPN son dominantes. Pacientes heterocigotos para la mutación desarrollan la enfermedad. Esto es debido al funcionamiento del FPN como un dímero y a que la proteína mutante puede actuar como dominante negativo. (3)(15)(16)

Se han analizado varias mutaciones del FPN. El gen SLC40a1 es el encargado de codificar para el transportador de hierro FPN. Estudios moleculares detallados demuestran que las mutaciones inhiben una correcta localización de membrana del FPN y la salida del FPN, impiden la unión de hepcidina o inhiben la internalización de la FPN. Por lo tanto, dependiendo de la mutación en la FPN los pacientes pueden

presentar fenotipos muy diferentes. Las mutaciones que inhiben la localización de membrana o la función de salida pueden llevar a una sobrecarga de hierro a nivel del macrófago. Mientras que las mutaciones que inhibe la unión de la hepcidina o la internalización mediada por la hepcidina llevan a una continua salida del hierro al serum y, eventualmente, a una sobrecarga de hierro en los hepatocitos. (3)(15)(16)

Las características de estos pacientes son distintas a las de los pacientes con hemocromatosis ligada al HFE. En estos enfermos es muy común que la tasa de ferritina en sangre esté muy elevada, sin que este aumento se acompañe con una saturación paralela de la transferrina (puede encontrarse incluso normal). La hemoglobina puede estar disminuida en mujeres jóvenes. Esta desproporción entre las tasas de ferritina sérica y la saturación de transferrina es esencialmente marcada en las fases iniciales de la enfermedad. La biopsia hepática confirma que existe una gran cantidad de hierro depositado en el hígado, tanto en los hepatocitos como en las células del sistema retículo endotelial, concretamente en las células de Kupffer pero, a medida que avanza el proceso, aumenta la siderosis en los hepatocitos. En estos casos, no se observa el predominio periportal de la siderosis hepatocitaria habitual en la hemocromatosis clásica. Por el contrario, el hierro se distribuye de forma homogénea por todo el lobulillo; en cualquier caso, esta siderosis es bien tolerada siendo la fibrosis hepática leve o inexistente. (3)(15)(16)

Hemocromatosis secundaria

La hemocromatosis secundaria es el resultado de otra enfermedad que causa una sobrecarga de hierro hepático. La mayoría de las enfermedades que acaban produciendo una hemocromatosis son desordenes adquiridos de la eritropoyesis. Una enfermedad muy estudiada que conduce a hemocromatosis es la β -talasemia. La β -talasemia es una enfermedad sanguínea congénita debida a mutaciones en el gen de la β -globina. Esto provoca una pérdida parcial o completa de la síntesis de la misma, que ocasiona una β -talasemia intermedia o anemia de Cooley, respectivamente. Este descenso de la β -globina da como resultado una eritropoyesis inefectiva y estrés eritropoyético. Personas con β -talasemia intermedia tienen anemia con un pequeño descenso de los niveles de hemoglobina en sangre, en la mayoría de los casos el tratamiento no es necesario; pero pacientes con bajos niveles de hemoglobina pueden necesitar, de forma ocasional,

transfusiones de sangre. La anemia de Cooley produce una deficiencia en la producción de hemoglobina, los pacientes requieren transfusiones de sangre. Estas pueden llevar a la desregulación de la homeostasis sistémica del hierro, debido a que la sangre del donante es una fuente rica de hierro. El cuerpo no puede eliminar el exceso de hierro de forma eficiente lo que hace que aumente el hierro tisular. Las transfusiones de sangre regulares son la causa más común de sobrecarga de hierro que originan la hemocromatosis secundaria. (3)

Morfológicamente es posible diferenciar la hemocromatosis hereditaria de la secundaria pues la primera es mucho más grave, afectando principalmente la región parietal y extendiéndose a órganos parenquimatosos como páncreas y miocardio; mientras que la secundaria o hemosiderosis afecta primero a los macrófagos de Kupffer del hígado y rara vez, la sobrecarga, afecta a órganos parenquimatosos diferentes del hígado lo cual se muestra claramente en las tinciones de hierro. (16)

Hemocromatosis neonatal

Se trata de una hemocromatosis de origen aloinmunitario. El paso transplacentario de inmunoglobulinas maternas dirigidas contra un antígeno del hepatocito fetal podrían producir daño hepático subagudo y, secundariamente, defecto de síntesis de hepcidina. Un antígeno fetal desconocido para la madre desencadena una respuesta IgG específica. La IgG cruza la placenta, se une al antígeno en la superficie del hepatocito y fija el complemento con formación del complejo de ataque de membrana (MAC) y lisis osmótica de la célula. Esto explicaría la alteración en la homeostasis del hierro y el acúmulo intra y extra hepático de este. Como en todas las enfermedades de causa aloinmune, una vez la gestante se sensibiliza se producirá el paso de IgG vía transplacentaria en las gestaciones sucesivas, presentando así una elevada tasa de recurrencia de la enfermedad. (20) (21)

Desde el punto de vista clínico, dado que la lesión se establece en el periodo fetal, suelen presentar retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, hidropesía, hepatomegalia, ascitis y/o muerte fetal en el 2º-3º trimestre. La presentación posnatal clásica se caracteriza por insuficiencia hepática con hipoglucemia y coagulopatía grave en las primeras horas o días de vida. En el análisis sanguíneo destaca hipertransaminasemia moderada, hiperamonemia, hipoalbuminemia, aumento de α -ferroproteína,

hiperbilirrubinemia, hiperferritinemia y saturación de transferrina superior al 95-100%. Un 15% de los pacientes presentan a su vez trombocitopenia. (20)(21)

El tratamiento consistiría en llevar a cabo una profilaxis con inmunoglobulinas, exanguinotransfusión de doble volumen y, en el reducido número de casos en que no sea de origen autoinmune se administraría el cóctel quelante-antioxidante. Si el tratamiento no fuera efectivo la única alternativa es el trasplante hepático. (20)

Riesgos de la sobrecarga de hierro

La eficiencia del hierro Fe^{2+} para ceder electrones y la del hierro Fe^{3+} para aceptarlos es una característica fundamental para muchas reacciones bioquímicas del organismo. Sin embargo, esa característica lo convierte también en un peligro potencial, ya que bajo condiciones aerobias fácilmente puede catalizar la formación de radicales libres nocivos, especies reactivas de oxígeno o más coloquialmente radicales libres. (22)

Un incremento en los niveles de especies reactivas de oxígeno, que va mas allá de la capacidad antioxidante del organismo ocasionando estrés oxidativo, se puede encontrar en ciertas situaciones patológicas como inflamación crónica, reperfusión isquémica causada por una lesión o neurodegeneración y, en general, las enfermedades cardiovasculares. (22)

En condiciones fisiológicas el hierro extracelular se encuentra ligado a la transferrina, que además de transportar el hierro a través del plasma, lo mantiene soluble y prácticamente no tóxico por no ser capaz de llevar a cabo las reacciones de Fenton y Harber-Weiss. El hierro promueve la formación de radicales hidroxilo, por medio de la reacción de Fenton, que van a acabar produciendo daño en los ácidos nucleicos. El daño oxidativo al RNA puede ser medido en orina como 8-oxo-7,8-dihidroguanosina (8-oxoGuo). En situaciones de sobrecarga de hierro se satura la capacidad de unión con la transferrina. Así, el hierro no ligado a la transferrina se internaliza en tejidos, a través de mecanismos poco definidos que originan daño celular. (22)(23)

Entre las diversas condiciones asociadas a ECV podría señalarse, también, la sobrecarga de hierro. Su estudio ha cobrado relevancia desde que se planteó “la hipótesis del hierro”, la cual postula que bajos niveles de hierro ejercerían un efecto protector del sistema cardiovascular.

Diversos estudios han investigado el efecto del hierro en la peroxidación lipídica. El hierro podría estar involucrado en la patología aterosclerótica mediante la promoción de la modificación oxidativa de LDL, aumentando así su potencial aterogénico. La peroxidación lipídica puede incluso dañar las membranas de otras células con lo cual se incrementa LDL-colesterol, disminuye HDL-colesterol y se altera la presión sistólica sanguínea, por lo que considera como factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. (22) (24)

Conclusiones:

- La bioquímica del hierro juega un papel fundamental en la homeostasis del ser humano, cualquier mínima desregulación va a tener un impacto muy importante en nuestra salud. Comprender los distintos procesos bioquímicos que sufre este metal durante su paso por nuestro organismo nos permite entender las distintas patologías asociadas a estas alteraciones y buscar dianas sobre las que podamos actuar.
- Las hemocromatosis, como conjunto de enfermedades que desembocan en un aumento de los niveles de hierro, a pesar de originar cuadros similares presentan un origen muy distinto.
- Dentro de las hemocromatosis primarias: la causa de la enfermedad es una mutación en el gen de la HFE (tipo 1), una mutación en el gen de la HFE2 (tipo 2A), una mutación en el gen HAMP (tipo 2B), una mutación en el gen del Tfr2 (tipo 3) y una mutación en el gen que codifica para el FPN (tipo 4).
- Las hemocromatosis secundarias se originan a causa de otra enfermedad como la anemia de Cooley o una β -Talasemia.
- La hemocromatosis neonatal, una enfermedad de origen aloinmunitario.
- Por último cabe destacar la asociación entre altos niveles de hierro en plasma con la producción de daño oxidativo pudiéndose dar lugar a placas de ateroma. Concluyendo que el hierro elevado es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Bibliografía:

- ¹ Y. Nishito & T. Kambe (2018). Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, Volume 64 Issue 1 Pages 1-7
- ² Anderson, E. R., & Shah, Y. M. (2013). Iron homeostasis in the liver. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 315–330
- ³Pérez, Gladys, Vittori, Daniela, Pregi, Nicolás, Garbossa, Graciela, & Nesse, Alcira. (2005). Homeostasis del hierro.: Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 39(3), 301-314.
- ⁴Pantopoulos, K., Porwal, S. K., Tartakoff, A., & Devireddy, L. (2012). Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*, 51(29), 5705–5724.
- ⁵Paul, B. T., Manz, D. H., Torti, F. M., & Torti, S. V. (2017). Mitochondria and Iron: Current Questions. *Expert Review of Hematology*, 10(1), 65–79.
- ⁶Sheftel, A. D., Mason, A. B., & Ponka, P. (2012). The Long History of Iron in the Universe and in Health and Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820(3), 161–187.
- ⁷K. H. Ebrahimi, P.Hagedoorn & W. R. Hagen (2014). Unity in the Biochemistry of the Iron-Storage Proteins Ferritin and Bacterioferritin. *Chemical Reviews*, 115, 295-396.
- ⁸Grange, E., Semont, K., Meknache, N., Giraudeax, V., & Chappuis, P.. (2006). Las disferritinemias, algoritmo de orientación diagnóstica. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 40(2), 265-268.
- ⁹Bresgen, N., & Eckl, P. M. (2015). Oxidative Stress and the Homeodynamics of Iron Metabolism. *Biomolecules*, 5(2), 808–847.
- ¹⁰Liu, Z., Lanford, R., Mueller, S., Gerhard, G. S., Lusciati, S., Sanchez, M., & Devireddy, L. (2012). Siderophore-mediated iron trafficking in humans is regulated by iron. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*,
- ¹¹T. Ganz (2003). Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102:783-788
- ¹² Coates, T. D. (2014). Physiology and Pathophysiology of Iron in Hemoglobin-Associated Diseases. *Free Radical Biology & Medicine*, 72, 23–40.
- ¹³Nakatani S. Nakatani A. Ishimura E. Toi N. Tsuda A. Mori K. · Emoto M. Hirayama Y. Saito A. & Inaba M.(2018) Urinary Iron Excretion is Associated with Urinary Full-Length Megalin and Renal Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*, 43:458–470

¹⁴Vargas Sanabria, Maikel, & Brenes Pino, Fernando. (2011). Hemocromatosis como causa de cirrosis en Costa Rica: a propósito de un caso. *Medicina Legal de Costa Rica*, 28(2), 69-74.

¹⁵ I. A. Cervera (2012), Hemocromatosis Tipo I. Patogenia y diagnóstico. *Revista Electronica de las Ciencias Medicas en Cienfuegos*. Medisur;10(2)

¹⁶Solís Herruzo, J. A., & Solís Muñoz, P.. (2005). Non-HFE hemochromatosis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 97(4), 266-286.

¹⁷ Fernández-Delgado, Norma D, Forrellat Barrios, Mariela, Valledor-Tristá, Roberto, Lavaut-Sánchez, Kalia, & Cervera García, Ismael. (2014). Hemocromatosis hereditaria tipo I: a propósito de cuatro casos confirmados. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(1), 59-67

¹⁸ Martínez-Vázquez, C., Martínez Cadilla, J., Gil, M., Sopeña, B., Torres, J., Cordeiro, E., Seijas, M., Fuente, J. de la, & Méndez, M. J.. (2000). Prevalencia de hemocromatosis en trabajadores sanos: Importancia de añadir en la analítica de perfil bioquímico una saturación de transferrina. *Anales de Medicina Interna*, 17(12), 8-11

¹⁹ Castillo Rueda, A. del, López-Herce Cid, J.A., & Portugal Álvarez, J. de. (2002). Hereditary hemochromatosis. Diagnosis: early manifestation, related entities and atypical presentations. *Anales de Medicina Interna*, 19(5), 45-52.

²⁰ C. M. Busoms J. Q. Bernabeu & J. M. de Carpi (2015). Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal causa de fallo hepático agudo neonatal. *Anales de Pediatría (Barc)*;83:218.e1-3 - Vol. 83 Núm.3

²¹ Costaguta, Alejandro, & Álvarez, Fernando. (2012). El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Archivos argentinos de pediatría*, 110(3), 237-243.

²² Perel¹, Cecilia, Bevacqua & Raúl J. (2016). Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*, 11(2), 78-97.

²³ V. Cejvanovic L. Kofoed, H. Kirstine, M. Bergholdt A. Torp, P. T. Henriksen A. Weimann C. Ellervik & H. E. Poulsen (2018) Iron induced RNA-oxidation in the general population and in mouse tissue. *Free Radical Biology and Medicine* Volume 115, Pages 127-135

²⁴ Meroño, Tomás, Sorroche, Patricia, & Brites, Fernando D.. (2011). Aumento de los depósitos de hierro y su relación con la enfermedad cardiovascular. *Medicina (Buenos Aires)*, 71(6), 566-572.

