



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Factores que favorecen la absorción del hierro.

Anemia ferropénica y tratamiento.

Autor: Marta Borreguero Peña

Fecha: Junio 2020

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN.....	4
2.1	EL HIERRO	4
2.1.1	Absorción del hierro	5
2.1.2	Mecanismo de absorción	6
2.1.3	Transporte	7
2.1.4	Receptor de transferrina e incorporación celular del hierro	7
2.1.5	Regulación de la absorción del hierro	8
2.1.6	Excreción	9
2.2	FACTORES QUE ACTUAN SOBRE LA ABSORCIÓN DEL HIERRO	9
2.2.1	Factores que favorecen la absorción del hierro.....	9
2.2.2	Factores nutricionales que inhiben la absorción del hierro.	10
2.3	DEFICIENCIA DE HIERRO: ANEMIA	11
2.3.1	Clasificación morfológica de las anemias	12
2.3.2	Fases ferropénicas	12
2.3.3	Interpretación clínica de un hemograma en anemia ferropénica	13
2.3.4	Fármacos destinados al tratamiento de anemias ferropénicas	14
3	OBJETIVOS.....	15
4	MATERIAL Y MÉTODOS	15
5	CONCLUSIÓN.....	16
6	BIBLIOGRAFÍA	17

1 RESUMEN

El hierro es un elemento esencial para el organismo. En disoluciones acuosas se puede encontrar en 2 estados de oxidación estables: hierro ferroso (Fe^{+2}) y hierro férrico (Fe^{+3}). De forma aislada es tóxico. En condiciones fisiológicas, este metal se asocia a la transferrina, proteína que favorece el proceso de intercambio y transporte del hierro.

Solo un 10% es absorbido del total ingerido. Para que el proceso sea lo más eficaz posible se podrá recurrir a la toma de alimentos que favorecen su absorción.

Sin embargo, ciertas situaciones como el embarazo, dieta desequilibrada, pérdidas fisiológicas en mujeres fértiles, enfermedades... pueden alterar los valores y deberemos recurrir a tratamientos para mantener un nivel lo más óptimo posible. Si esto no se trata ni se corrige, puede originar una amplia gama de enfermedades como anemias (deficit) o hemocromatosis (sobrecarga).

La anemia ferropénica o anemia por déficit de hierro es una de las más ocasionales. El proceso de desarrollo de esta enfermedad ocurre en 3 etapas donde se observa claramente el desequilibrio de valores de hemoglobina y ferritina. Es muy importante el tratamiento correcto y controlado con fármacos destinados al tratamiento de niveles bajos de hierro.

Palabras clave: “Hierro”, “transferrina”, “receptor transferrina”, “absorción hierro”, “hepcidina”, “anemia ferropénica”.

ABSTRACT

Iron is an essential element for the body. In aqueous solutions it can be found in 2 stable oxidation states: ferrous iron (Fe^{+2}) and ferric iron (Fe^{+3}). In isolation it is toxic. Under physiological conditions, this metal is associated with transferrin, a protein that promotes the process of exchange and transport of iron.

Only 10% is absorbed from the total ingested. In order to make the process as efficient as possible, it is possible to take foods that favour its absorption.

However, certain situations such as pregnancy, unbalanced diet, physiological losses in fertile women, diseases... can alter the values and we will have to resort to treatments to maintain a level as optimal as possible. If this is not treated or corrected, it can lead to a wide range of diseases such as anaemia (deficit) or haemochromatosis (overload).

Iron deficiency anaemia or iron deficiency anaemia is one of the most common. The development process of this disease occurs in 3 stages where the imbalance of hemoglobin and ferritin values is clearly observed. Correct and controlled treatment with drugs intended for the treatment of low iron levels is very important.

Key words: "Iron", "transferrin", "transferrin receptor", "iron absorption", "hepcidin", "iron deficiency anemia".

2 INTRODUCCIÓN

2.1 EL HIERRO

El hierro (Fe) es un biometal, oligoelemento más abundante del organismo (adulto normal aproximadamente 3,5-5g.), esencial para la vida y cuarto elemento en mayor proporción en la corteza terrestre. (1,2)

En disoluciones acuosas, el hierro se puede encontrar en dos estados de oxidación: en estado ferroso (Fe^{+2}) y en estado férrico (Fe^{+3}). Puede actuar como:

- Componente de la hemoglobina en eritrocitos circulantes (individuos con estado nutricional óptimo 65%), actúa como cofactor en reacciones enzimáticas de catalasas, oxigenasas, peroxidasas, transportador de citocromos..., mioglobina de músculos esqueléticos (individuos con estado nutricional óptimo 15%), en precursores eritroides de la médula ósea, en células parenquimatosas del hígado y en macrófagos del sistema retículo endotelial. (1,2)
- Hierro de transporte con la proteína transferrina (0,1-0,2%): vehículo transportador del hierro que permite el intercambio del metal entre un compartimento funcional y el de depósito. (2)
- Hierro de depósito intracelular (20%) formando la ferritina o la hemosiderina, principalmente en la médula ósea, hígado y bazo (sistema monocito-macrófago). (1,2)

Mantener los niveles óptimos de hierro en el organismo es indispensable para realizar funciones vitales como la respiración celular, transporte de oxígeno y sistemas enzimáticos responsables de la integridad celular. (3)

No obstante, cuando los niveles no se encuentran en un estado de equilibrio (defecto y exceso) puede dar lugar a estados perjudiciales o patologías en el organismo. La deficiencia conlleva a situaciones de anemia. Por el contrario, el exceso o sobrecarga de este metal originará situaciones de hemocromatosis. El proceso de absorción, concentración y estado redox deben ser regulados. (1,4)

La anemia es una enfermedad de la sangre. El organismo no presenta una cantidad suficiente de glóbulos rojos sanos, encargados del transporte de oxígeno a diferentes tejidos corporales, y producidos mayoritariamente en la médula ósea. (5,6) Cada glóbulo rojo contiene cientos de millones de moléculas de hemoglobina, proteína transportadora de oxígeno (O_2) dentro del eritrocito. (7) Existe una multitud de tipos de anemia tales como anemia hemolítica, anemia megaloblástica, anemia por deficiencia de hierro... siendo esta última la más común.

Un incremento continuo en el mecanismo de absorción del hierro puede llevar al origen de una sobrecarga de este metal, produciendo daños a diferentes órganos debido a que carecemos de procesos fisiológicos que regulan su eliminación. (8)

En el organismo, existen 2 compartimentos generales que conforman el hierro, un compartimento funcional y uno de depósito. El compartimento funcional requiere del hierro para poder realizar procesos celulares. Sin embargo, el compartimento de depósito es únicamente de reserva. (9)

En condiciones fisiológicas, la proteína transferrina (Tf) plasmática es la que se encarga de llevar y facilitar el proceso de circulación e intercambio del hierro entre ambas localizaciones, constituyendo un ciclo cerrado y eficaz. El hierro en forma aislada en el

organismo es tóxico debido a que produciría daños graves por la generación de especies reactivas de oxígeno, ROS (*reactive oxygen species*) (iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos orgánicos e inorgánicos) que provocan daño oxidativo en componentes celulares. (10)

El contenido total de hierro en un individuo normal es aproximadamente de 3,5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre, aunque estos valores dependen del estado nutricional de la persona. Los valores de la mujer pueden verse aumentados en situaciones debidas al sangrado menstrual, embarazo... (9)

Solo un 10% del total del metal es absorbido en la dieta. Una pequeña parte es excretada por las heces, orina, sudor y descamación de la piel. Su metabolismo debe de estar estrictamente controlado. Tanto un exceso como un déficit de hierro puede afectar a las funciones vitales anteriormente citadas. (1,2)

El adulto, la diferencia, un 90-92% de hierro aproximadamente, lo obtiene de la hemoglobina reciclada proveniente de la fagocitosis de los eritrocitos. El lactante requiere unas dosis recomendadas mayores, 30%, porque solamente aprovechan un 70% del hierro reciclado. Las recomendaciones pueden variar cuando existen pérdidas fisiológicas en la mujer fértil, pérdidas sanguíneas o enfermedades asociadas al hierro. (1)

2.1.1 Absorción del hierro

La cantidad de hierro que se va a absorber va a depender de la forma en la que se encuentre en los alimentos, con gran importancia la forma química en la que se presenta a la célula de la mucosa intestinal. Tenemos 2 formas: hierro hemo o hemínico y hierro no hemo o no hemínico. (2)

El **hierro hemo** procede de la degradación de la hemoglobina y de la mioglobina, que se encuentra en la sangre y en el músculo, respectivamente de las carnes, principalmente las rojas, aves de corral y de pescado. Este tipo de hierro se considera hierro de alta disponibilidad. Estas dos proteínas transportadoras de oxígeno están formadas por cadenas polipeptídicas unidas a un grupo prostético o grupo hemo. El hierro que se obtendrá estará compuesto por el ion ferroso (Fe^{+2}) y un anillo tetrapirrólico (protoporfirina). (Figura 1) (2,11)

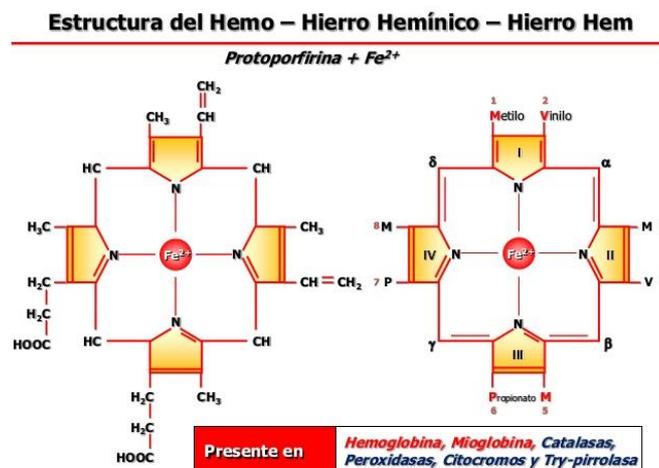


Figura 1. Estructura del hierro hemo.

El **hierro no hemo o inorgánico** se encuentra en forma de ferritina no hemínica o en forma de sales y quelatos de hierro. Se obtiene a partir de la leche, vegetales, cereales, huevo, leguminosas y suplementos farmacológicos. Su biodisponibilidad es baja por lo que es necesario la presencia de factores que aumenten su absorción. (2,11)

2.1.2 Mecanismo de absorción

El hierro procedente de la dieta es ingerido con los alimentos vía oral. Al llegar al estómago es metabolizado por la pepsina y el ácido clorhídrico (HCl), siendo este último el primer factor favorecedor de la solubilización del hierro, para su posterior absorción, por lo que se reduce de su estado férrico (Fe^{+3}) a ferroso (Fe^{+2}). La absorción del hierro se realiza principalmente en el duodeno y en la parte superior del yeyuno. (Figura 2) (1,2)

Sin embargo, otra vía de incorporación de hierro es a través de productos farmacológicos, encontrados usualmente en forma de sal ferrosa. (1)

En la superficie apical del enterocito podemos encontrar el hierro en forma de grupo hemo y en forma de 2 estados de oxidación estables, férrico (Fe^{+3}) y ferroso (Fe^{+2}). (1)

El grupo hemo, procedente de la hemoglobina y la mioglobina, es liberado en el lumen intestinal. Ingresa al enterocito como una metaloporfirina intacta, proceso estabilizado por una proteína específica que se encuentra en la cara apical o externa de la membrana del enterocito. Una vez en el citosol o citoplasma celular, la enzima hemooxigenasa libera el hierro de la estructura formada por 5 anillos pírrólicos, obteniendo ion ferroso (Fe^{+2}). (1,2)

Por otra parte, podemos encontrar en el lumen del intestino cantidades variables de iones férricos. En muy baja proporción, podrá absorberse en dicho estado de oxidación o en mucha mayor cantidad estos iones se podrán reducir a estado ferroso como consecuencia de factores promotores de la absorción (ácido ascórbico, vitamina A...). (1)

En baja cantidad, los iones férricos realizan el proceso de absorción por la beta3-integrina, proteína de membrana, y son transferidos a la proteína chaperona denominada mobilferrina. Es por medio de un complejo proteico citoplasmático, paraferitina, el que finalmente lleva a cabo el proceso de reducción a hierro ferroso en el interior del enterocito. (1)

También el ion férrico puede ser reducido a estado ferroso, proceso facilitado por la proteína DcytB (*duodenal cytochrome b*) localizada en la membrana de la superficie apical del enterocito. El ion ferroso ingresará en la célula por el transportador de metales divalentes DMT1 (*divalent metal transporter 1*) o también denominado como Nramp2 (*natural resistance associated macrophage protein 2*) por un proceso acoplado a protones. Esta proteína transportadora tiene la característica de no ser específica para el hierro, transporta, además, otros metales tales como manganeso, cobre, zinc...etc., desde la luz intestinal al interior celular. (1)

El ion ferroso podrá tomar 2 caminos en el interior del enterocito:

- Almacenamiento de estos en la proteína ferritina, donde posteriormente será excretada durante el recambio celular. (1,11)
- Alcanzar la superficie basolateral del enterocito ayudados por la proteína transportadora ferroportina o Fpn (también conocida como Ireg1 (*iron regulated transporter*) o MTP1 (*metal transporter protein 1*)), donde se oxidará dicho ion (Fe^{+2}) a ion férrico (Fe^{+3}) promovido dicha reacción por la proteína de membrana Hefaestina, conocida también

como ceruloplasmina plasmática. Es una proteína rica en cobre que tiene la importancia de actuar como una ferroxidasa. (1,2,11)

2.1.3 Transporte

Una vez oxidado, el hierro plasmático (Fe^{+3}) se asociará a la proteína apotransferrina localizada en el medio dando lugar a la formación finalmente de transferrina, monoférrica o diférrica, que se utiliza como medio de transporte del hierro para poder realizar sus funciones básicas. (1)

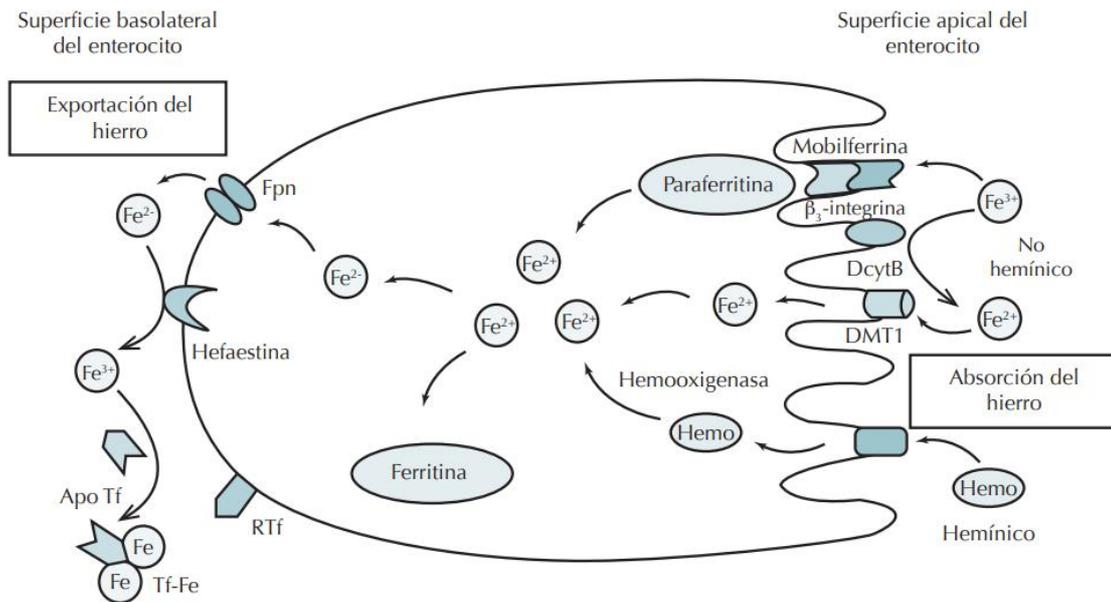


Figura 2: Mecanismo de absorción y transporte intestinal del hierro

La transferrina, también conocida como siderofilina, es sintetizada en el hígado. Está compuesta por una cadena polipeptídica asociada a carbohidratos con dos puntos de unión reversible de iones hierro. Se encarga de captar el hierro tanto el procedente del enterocito como del liberado por procesos de fagocitosis de la hemoglobina en los macrófagos, haciéndolo disponible a todos los tejidos que lo requieren. (1,9)

Esta proteína, además de tener un papel transportador también puede tener un papel protector, ya que evita que el hierro se encuentre circulando de forma libre debido a que es tóxico para el organismo. (1)

El nivel de transferrina en sangre es de gran utilidad a la hora de realizar pruebas de diagnóstico sobre los diferentes tipos de anemia. (11)

2.1.4 Receptor de transferrina e incorporación celular del hierro

El receptor de la transferrina (RTf) es determinante para la captación y liberación del hierro en el interior celular. Es una glicoproteína transmembrana constituida por 2 subunidades unidas por puentes disulfuro. Cada subunidad posee un sitio de unión para la transferrina. Se encuentran anclados en la membrana, dominio transmembrana, y poseen además un dominio citosólico. Todas las células de los mamíferos poseen RTf en su superficie,

pero se expresan en mayor proporción en células hepáticas, placenta y células eritroides en desarrollo. (1,9)

El complejo hierro – Tf se une al RTf1 en la superficie celular, internalizado por un proceso de endocitosis. Una bomba de protones, dependiente de ATP, produce la acidificación de endosoma (pH = 5,5) provocando una liberación de iones férricos (Fe^{+3}) del complejo Tf-RTf1. Posteriormente, el metal es reducido por una ferrireductasa endosomal y transportado al citosol por el transportador de cationes divalentes DMT1. (1)

Una vez en el citoplasma, el ion ferroso (Fe^{+2}) puede seguir dos caminos en el interior celular: (1)

- Se dirige a las mitocondrias para su utilización metabólica.
- El exceso se almacena en ferritina

La pérdida de afinidad que origina la disociación del hierro con la apoTf – RTf1 hace que se dirija a la membrana plasmática de manera intracelularmente, y sea reciclado a la superficie celular donde la apoTf se liberará al plasma para recaptar nuevas moléculas de hierro Fe^{+3} . (1)

2.1.5 Regulación de la absorción del hierro

La homeostasis de este metal esencial deberá estar estrictamente controlada ya que tanto el exceso como el déficit generan un efecto negativo en el organismo. El principal responsable de la regulación del metabolismo del hierro es la hepcidina. (2)

La hepcidina, procedente del gen HAMP (*hepcidin antimicrobial peptide*), es una pequeña hormona peptídica que consta de 25 aminoácidos, es rica en cisteína y se sintetiza en los hepatocitos del hígado principalmente. Es responsable mayoritariamente de la absorción y cinética del hierro procedente de los enterocitos como el hierro procedente de los macrófagos.

Su capacidad reguladora reside en la que es capaz de unirse al único exportador de hierro celular, la ferroportina. (4,11,12)

Al bloquear el transportador de la membrana (Fpn) se produce un impedimento de la liberación de hierro a nivel de los macrófagos y en el interior de los enterocitos dando lugar a dos posibles consecuencias: (4,13)

- Inhibir la asociación del ion férrico con la proteína Transferrina en el plasma.
- Acumulación de ion ferroso en el interior del enterocito originando una inhibición de la captación de ion férrico en la membrana apical

Como consecuencia, aumenta el hierro celular, lo que conlleva a una reducción del hierro sérico y si esto persiste, dará lugar a situaciones de patologías anémico. (9)

Por el contrario, cuando disminuye la secreción de hepcidina, el balance hierro celular/hierro sérico es positivo, dando lugar a una mayor expresión de ferroportina, aumentando los niveles de hierro plasmático, y con ello una sobrecarga de hierro plasmático libre, pudiendo producir una hemocromatosis. (13)

El grado de saturación de la transferrina (Tf) expresa el porcentaje del hierro que hay en el plasma en relación con la totalidad del hierro que puede asumir este sistema. (13)

Este grado de saturación de Tf y el nivel de los receptores de esta proteína transportadora (RTf1 y RTf2) se encargan de regular la producción de la hormona hepcidina. (13)

2.1.6 Excreción

La capacidad de excreción de hierro del organismo es muy limitada, aunque conforman procesos importantes al ser pocos los mecanismos de eliminación del exceso de hierro. La eliminación puede verse aumentada en caso de mujeres en edad fértil, donaciones de sangre, úlceras, hemorragias gastrointestinales... etc. (9,14)

Heces, sudor, bilis, orina, descamación epitelial son las vías de eliminación de este metal. (9,14)

2.2 FACTORES QUE ACTUAN SOBRE LA ABSORCIÓN DEL HIERRO

2.2.1 Factores que favorecen la absorción del hierro

Aumentan la biodisponibilidad del hierro no hemínico.

- Ácido ascórbico. También conocido como vitamina C, es un nutriente hidrosoluble encontrado principalmente en frutas frescas como naranja, mandarina, limón, fresas...etc., también en pimiento y vegetales de hoja verde. (2,15)

En el organismo, presenta una gran función antioxidante debido a su acción protectora a nivel celular contra los daños causados por la presencia de radicales libres; además de funciones inmunoestimulantes, estimulador de la síntesis de carnitina, síntesis de colágeno, metabolismo del hierro pues mejora la absorción del hierro no hemínico, sin afectar al hierro hemínico, entre otras. (16)

A nivel de esta última, debido a su carácter ácido, reduce el hierro férrico (Fe^{+3}) a ion ferroso (Fe^{+2}) en un 75-98%, evitando la formación de hidróxido férrico (FeOH_3). (2). Además de formar quelatos solubles con hierro férrico en el estómago, mantiene su solubilidad en el medio alcalino a nivel del intestino. Por todo ello, se sugiere que el ácido ascórbico y el hierro sean consumidos juntos para favorecer la absorción, y por tanto, la biodisponibilidad del hierro. (17)

El ácido ascórbico, además, actúa como estabilizador frente a factores que disminuyen su absorción, tales como los fitatos y taninos. (17)

Si se incluye una cantidad aproximada 25 mg de vitamina C en las 2 comidas principales del día, ayuda a mantener los niveles sistémicos del hierro, con especial importancia en personas que la cantidad de hierro hemo ingerido es baja, por ejemplo, en personas vegetarianas. (17)

- Ácido cítrico, málico, tartárico y láctico. Limones, manzanas, uvas, producción de queso y yogur...
- Vitamina A y betacarotenos. La vitamina A, también conocida como retinol, es una vitamina liposoluble presente en alimentos de origen animal como la yema de huevo, mientras que los carotenos, que actúan como provitaminas o precursores de la vitamina A, se encuentran exclusivamente en los vegetales del tipo zanahoria, calabaza y mango entre otros. (2,17)

Una de sus funciones principales de esta vitamina desde el punto de vista del hierro es disminuir el efecto inhibitorio de los fitatos y polifenoles por la formación de complejos solubles con moléculas de hierro férrico (Fe^{+3}). (2)

Niveles bajos de retinol dificultan la liberación del hierro almacenado en ferritina, reduciendo su liberación, y posterior transporte a la médula ósea para la hematopoyesis o formación de glóbulos rojos. (17)

- Ázucar. Fructosa y lactosa aumentan la biodisponibilidad del hierro en los alimentos, mientras que el sorbitol, manitol y xilosa aumentan la absorción en preparados orales. (2,17)
- Factor cárnico. La proteína muscular procedente del consumo de carne, pollo y pescado, nos proporciona tanto hierro hemo, de alta biodisponibilidad, como un aumento de la absorción del hierro no hemo de la dieta. (17)

El “factor carne” se produce tras la metabolización de proteínas a péptidos, formando complejos con el hierro no hemínico, favoreciendo su absorción. También se forman aminoácidos ricos en grupos sulfhídricos reductores del hierro. (17)

Además, actúa como estabilizador frente a factores que la disminuyen (fitatos y taninos).

Sin embargo, determinados estudios realizados encontraron que debido a la presencia en el huevo de la proteína quelante de hierro, coalbúmina, o de la proteína oxidante ferrosa presente en la leche, caseína, no se observaba el efecto favorecedor de la absorción. (18)

El consumo de cantidades entre 90-100g/día de factor cárnico incrementan el factor de disponibilidad del hierro no hemínico. (17)

2.2.2 Factores nutricionales que inhiben la absorción del hierro

Disminuyen la biodisponibilidad del hierro no hemínico.

- Fitatos, polifenoles, oxalatos, fosfatos y pectinas. Fitatos y polifenoles son los inhibidores más potentes en la biodisponibilidad del hierro no hemínico. (2)

El ácido fítico se encuentra en elevada proporción formando parte de alimentos como cereales integrales, legumbres, vegetales, frutos secos y frutas. No es buena fuente de hierro alimentos con esta composición. En general, disminuyen entre un 51 a un 82% la absorción de este metal por la formación de fitatos di y tetra férricos en el intestino a pH cerca de la neutralidad. (17)

Los taninos (polifenoles) encontrados en vinos, determinados vegetales como berenjena, espinaca, remolacha y lentejas, frutas, algunas especias tipo orégano, té y café, se unen el hierro formando complejos insolubles que interfieren negativamente en la absorción del metal. Si son consumidos en periodos fuera de las comidas interfieren, en mucha menor proporción, en el proceso de absorción. (17)

Como vimos en el apartado de vitamina C o ácido ascórbico, o en el factor cárnico, la adición de esta vitamina, carne, ave o pescado beneficia el bloqueo de formación de quelatos llevado a cabo por el ácido fítico y taninos.

Los oxalatos, por el contrario, debido a que son moléculas con carácter termolábil, disminuyen la asociación con el hierro si se realiza un proceso de cocción de estos. (17)

Los fosfatos están presentes en el huevo y en bebidas gaseosas. (17)

- Calcio, fosfato de calcio, citrato de calcio, carbonato de calcio. El calcio es un mineral que interfiere notablemente en la absorción del hierro (30-50%), pero en este caso,

tanto el hemínico como el no hemínico, cuando se administran en las comidas con leche y sus derivados. (17)

El efecto inhibitor depende de la dosis y se debe a que compiten por los transportadores de membrana localizados en los enterocitos.

Un exceso de calcio puede llevar a que elementos divalentes como el hierro (Fe), Zinc (Zn)... no se absorban. (17)

- Aluminio. Competencia con el transportador del hierro. (17)
- Zinc. El Zn y el Fe-No Hem compiten por el transportador DMT1 cuando las concentraciones de Zinc son superiores a las del metal. (2)
- Soja. Existe controversia sobre la acción de esta proteína. Se puede incrementar la absorción en salsas fermentadas de soja. Por el contrario, se disminuye la absorción por la presencia de fitatos. (17)
- Aclorhidria y antiácidos. Es indispensable el pH ácido en el estómago para llevar a cabo la reducción del metal con la finalidad de poder ser absorbido a nivel intestinal. Existen numerosos fármacos (ranitidina, omeprazol, famotidina...) que aumentan el pH del estómago, impidiendo la reducción del metal. (17)

2.3 DEFICIENCIA DE HIERRO: ANEMIA

La anemia es un trastorno de la sangre, cuyo valor de concentración de hemoglobina (Hb), proteína transportadora del oxígeno a los tejidos, o de hematocrito (glóbulos rojos) circulante en el organismo es inferior a los valores estándar normales, teniendo en cuenta diversos factores como edad, sexo, raza, condiciones fisiológicas (fumador) y condiciones ambientales (altitud). (19,20)

En adultos, los límites inferiores que determinan su aparición son:

Edad	Hematíes (x10 ⁶ / mm ³)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)
Recién nacido	4,1-6,7	15-24	44-70	102-115	33-39
1-23 meses	3,8-5,4	10,5-14	32-42	72-88	24-30
2-9 años	4-5,3	11,5-14,5	33-43	76-90	25-31
10-17 años					
Varones	4,2-5,6	12,5-16,1	36-47	78-95	26-32
Mujeres	4,1-5,3	12-15	35-45	78-95	26-32
>18 años					
Varones	4,7-6	13,5-18	42-52	78-100	27-31
Mujeres	4,2-5,4	12,5-16	37-47	78-100	27-31

Tabla 1: intervalos de referencia del hemograma a diversas edades

El concepto de anemia es utilizado de manera errónea como un diagnóstico, pero en realidad es un conjunto de signos y síntomas cuya fisiopatología es necesaria investigar para

llegar a su naturaleza y planificar un tratamiento correcto. La expresión clínica de la anemia es el resultado de una hipoxia celular y sus síntomas pueden asociarse a debilidad muscular, vértigo, cefalea, trastornos del sueño, disnea y taquicardia para incrementar el aporte de oxígeno, vasoconstricción cutánea... (20)

La deficiencia de hierro se produce cuando los requerimientos del organismo superan a las reservas debido a diversos factores entre los que destacan: (19)

- Pérdida de sangre (uterina, gastrointestinal, parásitos intestinales).
- Dieta insuficiente de hierro hemo, por ejemplo, las personas vegetarianas.
- Aumento de la demanda por motivo de embarazo o crecimiento.
- Mala absorción: situaciones de enfermedades gástricas como resección del intestino, celiaquía o enfermedades intestinales inflamatorias como la enfermedad de Crohn.
- Aumento de la destrucción de hematíes o disminución de su producción.

Un estudio analítico inicial nos indicará la gravedad de la anemia basándonos en los niveles de hemoglobina (Hb) y de hematocrito, mientras que observando las características morfológicas de los hematíes, nos ayudará a su diagnóstico. (19,20)

2.3.1 Clasificación morfológica de las anemias

Teniendo en cuenta el volumen corpuscular medio (VCM) o volumen celular medio, se clasifica en: (20)

Macrocíticas (VCM > 95 fl)

- Megaloblásticas
- Hepatopatías
- Síndromes mielodisplásicos
- Hipotiroidismo
- Anemia aplásica

Normocíticas (VCM = 80-95 fl)

- Anemia de enfermedades crónicas
- Anemia aplásica
- Hemorragia aguda

Microcíticas e hipocromas (VCM < 80 fl)

- **Ferropénica**
- Talasemia
- Sideroblástica

2.3.2 Fases ferropénicas

Estudios realizados en 1998 determinaron que el desarrollo de la anemia ferropénica estaba dividido en tres fases (10). (Figura 3)

La fase I o fase de ferropenia, debido a que los requerimientos de hierro del organismo aumentan por las causas descritas anteriormente y al aporte nutricional deficiente, los almacenes hepáticos van disminuyendo paulatinamente (10).

La fase II o fase de eritropoyesis ferropénica o ferropenia funcional, debido a que no se incorpora hierro en la fase de formación de glóbulos rojos, está caracterizada por la ausencia de hierro funcional, hierro de depósito y hierro procedente de los macrófagos (10).

La fase III o anemia ferropénica, comienza a descender la concentración de hemoglobina en sangre por debajo de los valores estándar (10).

2.3.3 Interpretación clínica de un hemograma en anemia ferropénica

Tras la manifestación de los síntomas anteriormente descritos: disnea, cansancio, cefalea... etc., realizaremos una punción en la vena del brazo, intentaremos analizar e interpretar la causa que origina el déficit de hierro. (10)

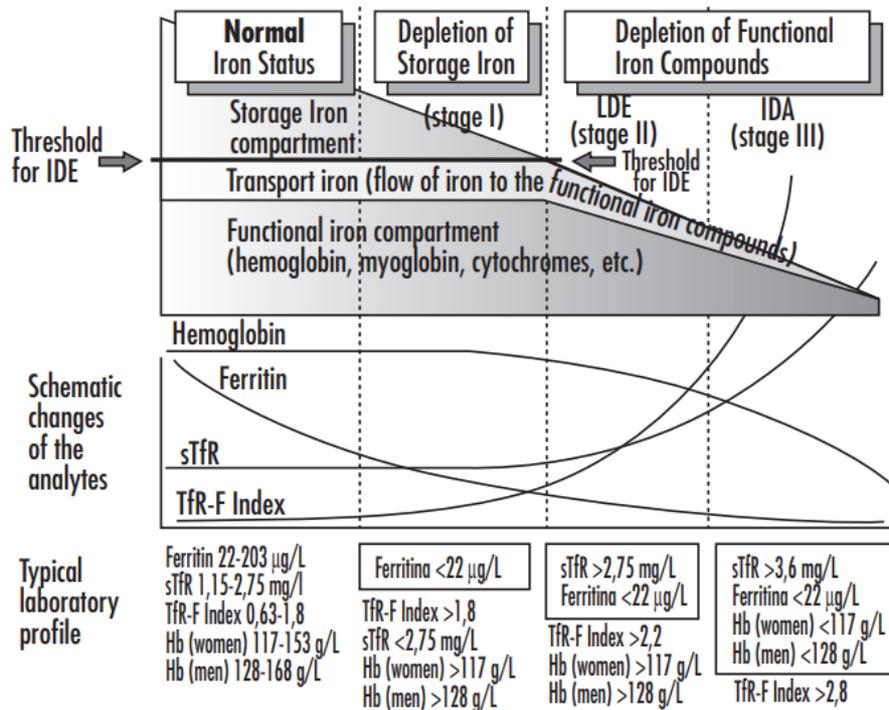


Figura 3: Fases de la anemia ferropénica e interpretación

La disminución de la ferritina sérica (*ferritin*) es el primer signo que refleja el déficit de hierro e irá disminuyendo paulatinamente a lo largo del desarrollo de la anemia ferropénica.

El valor de la hemoglobina (*hemoglobin*) irá disminuyendo, sin afectar al número de hematíes, disminuyendo por consecuencia el volumen corpuscular medio (VCM) que hace referencia al tamaño de estos. Los niveles de hemoglobina seguirán disminuyendo si no se diagnostica a tiempo y si no se establece un tratamiento adecuado. También se ve observado una disminución de la hemoglobina corpuscular media (HCM) que puede originar una hipocromia (10).

Como mecanismo compensatorio, a nivel del enterocito, se produce un aumento de la absorción del hierro, aumentando el número de proteínas transportadoras tales como DMT1, ferroportina, receptor de transferrina y hefaestina, disminuyendo su almacenamiento en ferritina. Por el contrario, en anemias ferropénicas, los niveles séricos de leucocitos, bilirrubina, plaquetas, no tienen porque estar alterados (10).

Si todos estos parámetros están por debajo de los valores estandar, recurriremos a la administración de hierro oral como tratamiento. Si posterior al tratamiento no se han recuperado los valores normales, se procederá a seguir analizando la posibilidad de padecer otro tipo de patologías (10).

2.3.4 Fármacos destinados al tratamiento de anemias ferropénicas y sus características

Cuando los niveles de hierro son bajos en el organismo por anemia ferropénica y en los estados carenciales de hierro tales como crecimiento, hemorragias, embarazo, menstruaciones abundantes, el médico debe recomendar tomar suplementos de hierro por vía oral, a pesar de complementar la dieta con factores que aumenten su biodisponibilidad. (5)

Como herramienta básica para el farmacéutico hay que tener en cuenta que las sales inorgánicas como los óxidos, los sulfatos y los fosfatos, son muy poco biodisponibles, mientras que las formas orgánicas tales como los citratos, fumaratos o bisglucínatos, lo son mucho más. (21)

- Fero-gradumet® comprimidos de liberación prolongada. 525 mg es equivalente a 105 mg de hierro elemento
Su principio activo (PA) es el sulfato ferroso, FeSO_4 . (22)
El Gradumet, núcleo inerte y poroso, de material plástico, impregnado de sulfato ferroso, libera el principio activo de forma controlada. Este núcleo es eliminado con las heces. (23)
Estudios efectuados con sulfato ferroso han mostrado que se libera relativamente poco hierro en el estómago y que la mayor parte es liberada en el intestino delgado, provocando poca irritación gástrica. A medida que el comprimido progresa en los tramos superiores del tubo intestinal, la sal ferrosa del gradumet se disuelve en los jugos digestivos. (23)
- Tardyferon® comprimidos recubiertos de acción prolongada. Cada comprimido contiene 247,25 mg de su principio activo es equivalente a 80 mg de hierro elemental. Su PA es el sulfato ferroso sesquihidratado o seco, $\text{FeSO}_4 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$. (24)
La liberación lenta, aproximadamente de 7 horas, y continua de hierro, hace que el coeficiente de reabsorción sea elevado. (23)
- Cromatonbic ferro® polvo y disolvente para solución oral. Cada vial contiene 157,1 mg del principio activo es equivalente a 37,5 mg de hierro elemento. Su PA es el lactato ferroso, $\text{Fe}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2$. (25)
- Ferrocure® solución oral, Ferplex® solución oral, Lactoferrina® solución oral. Cada vial bebible de estos tres medicamentos contiene 800 mg de principio activo, equivalentes a 40 mg de hierro férrico (Fe^{+3}). (26–28)
El PA es el proteínsuccinilato de hierro. Es altamente hidrosoluble y cuya propiedad fisicoquímica más característica es la formación de un precipitado a $\text{pH} < 4$, liberándose el PA cuando aumenta el pH. (23)
El hierro contenido en estos medicamentos permanece protegido en el núcleo proteico de la acción cloro peptídica de los jugos gástricos, evitando acciones dañinas a la mucosa gástrica. (23)

- Profer®, Kilor®, Ferroprotina® en forma de comprimidos solubles y de granulado para solución oral. Cada ampolla bebible contiene 0,1gr de principio activo (equivalentes a 20 gramos de hierro férrico (Fe^{+3})) y cada sobre contiene 300 mg aproximadamente de principio activo, equivalentes a 40 mg de hierro férrico. El PA es ferrimanitol ovoalbúmina. (29–31)

El hierro en estos medicamentos es vehiculizado con su proteína de conjugación y depósito fisiológico, en una especial disposición micelar, siendo absorbido sin riesgo de sobresaturación tisular, toxicidad o irritación. (23)

La absorción de hierro puede verse reducida cuando se administra junto a algunos alimentos como leche y derivados, café, té y cereales o ciertos fármacos: (24)

- Antibióticos, como ciclinas o fluoroquinolonas
- Medicamentos para tratar la fragilidad ósea u osteoporosis (bifosfonatos)
- Medicamentos para tratar enfermedad de Parkinson (metildopa, levodopa o carbidopa)
- Medicamentos para tratar enfermedad de tiroides (tiroxina)
- Medicamentos para tratar enfermedades articulares (penicilamina)
- Medicamentos para tratar acidez estomacal: preparaciones minerales gastrointestinales, carbón o antiácidos (sales de aluminio, calcio y magnesio)
- Suplementos y/o medicamentos que contengan zinc o calcio

Debido a la formación de complejos poco absorbibles, la eficacia del proceso de absorción puede verse alterada. Por ello, recomiendan separar la administración entre fármacos con un mínimo de 2-3 horas. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua en ayunas. (24)

Los efectos adversos más frecuentes que pueden producirse por la toma de los medicamentos citados anteriormente son de tipo gastrointestinal, especialmente, dolores abdominales, acidez de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea. Es frecuente la aparición de heces verde oscuras o negras, debido a la excreción de hierro. Este efecto es inofensivo. (24)

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consistirá en recopilar información sobre las características principales del hierro, el proceso de la serie LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación), centrándonos en dos puntos: los factores que favorecen e inhiben la absorción del metal; y en la patología de deficiencia de hierro, anemia, en concreto la anemia ferropénica, y su tratamiento con medicamentos de venta en oficinas de farmacia.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo se realizó una revisión bibliográfica de publicaciones científicas utilizando diversas bases de datos tales como Pubmed y Medline, incluyendo palabras clave como “iron”, “iron metabolism”, “iron regulatory”, “hepcidin”, “factores absorción del hierro”, “anemia ferropénica”.

Además se han utilizado otras fuentes científicas como google académico, Scielo, Medigraphic.

5 CONCLUSIÓN

El hierro es un mineral con gran importancia en el crecimiento y desarrollo del organismo. La falta de hierro en la dieta no suele ser frecuente debido a que se encuentra en numerosos alimentos del día a día de nuestra dieta.

Así como la deficiencia de hierro puede tener consecuencias adversas, su ingesta excesiva también puede generar alteraciones graves. La anemia ferropénica o anemia por deficiencia de hierro es la carencia nutricional más común en el mundo.

La cantidad de hierro que se va a absorber va a depender de la forma en la que se encuentre en los alimentos. Para una correcta absorción de este, es vital seguir una serie de recomendaciones bajo un control. Lo primero que se recurre es a mejorar los niveles a través de la dieta. Si con esto no mejora, los suplementos de hierro será la mejor opción. El hierro se absorbe mejor con el estómago vacío, es decir, en ayunas.

Se aconseja la ingestión simultánea de zumos de cítricos naturales recién exprimidos, como naranja o limón, verduras o suplementos de vitamina C, con alimentos ricos en hierro o con suplementos de este, debido a que la alta proporción de vitamina C que presentan, favorecen la absorción de hierro.

Por el contrario, hay que tener en cuenta que alimentos de origen lácteo, debido a sus altas concentraciones de calcio, interfieren negativamente en la absorción de este metal, por lo que se recomienda que la toma de fármacos destinados al aporte de hierro no se realice de forma simultánea a estos, si no que al menos hayan pasado 2 horas para poder ingerirlos. El mismo proceso ocurre con el café, té, ciertas verduras, frutas... Es decir, que alimentos o factores que inhiban el proceso de absorción, es mejor distanciar la toma.

Las personas vegetarianas, al no ingerir carne, pescado y pollo, es buen consejo sugerir que se acompañe los suplementos de hierro que tienen que tomar con suplementos de vitamina C, vitamina A... separando la toma con el café, con el té o con alimentos ricos en calcio.

Las mujeres embarazadas deben tener especial precaución debido a que, por su situación fisiológica, requieren niveles de hierro superiores y, por tanto, su consumo debe ser mayor al habitual.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. Homeost del hierro [Internet]. 2005;39:301–14. Available from: <http://clacso.redalyc.org/pdf/535/53539305.pdf>
2. Tostado Madrid T, Benítez Ruiz I, Pinzón Navarro A, Bautista Silva M, Ramírez Mayans J. Actualidades de las características del hierro y su uso en pediatría. Acta Pediátrica México [Internet]. 2015;36:189–200. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2015/apm153h.pdf>
3. Chifman J, Laubenbacher R, Torti S V. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. In: A Systems Biology Approach to Blood [Internet]. 2014. p. 201–25. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2095-2_10
4. Barrios Y, Acosta E, Espinoza M, Meléndez A, Méndez D. La homeostasis del hierro y una hormona: la hepcidina. Rev la Fac Ciencias la Salud Univ Carabobo. 2007;11(0):20–5.
5. Giménez Serrano S. Anemias. Clínica y tratamiento. Farm Prof [Internet]. 2004;18(5):62–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13061904>
6. Schümann K, Solomons NW. Perspective: What Makes It So Difficult to Mitigate Worldwide Anemia Prevalence? Adv Nutr [Internet]. 2017 May;8(3):401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507005>
7. Reiriz Palacios J. Sistema Inmune y la sangre. Infirm virtual [Internet]. :3–7. Available from: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/102/Sangre.pdf?1358605574>
8. Sánchez Ayala JJ, Marne Santamaría D, Marcaide Ruiz de Apodaka MA. Hemochromatosis, An occupational hypothesis. Med Trab [Internet]. 2010;56(219):165–85. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v56n219/revision.pdf>
9. Forrellat Barrios M, Gautier du Défaix Gómez H, Fernández Delgado N. Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia. Instituto de Hematología e Inmunología [Internet]. 2000; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000300001
10. Surribas Pérez D. Proteins related to iron metabolism. Química clínica [Internet]. 2005;24(1):5–40. Available from: http://www.seqc.es/download/revista/78/320/1293896009/1024/cms/QC_2005_5-40.pdf/
11. Muñoz Gomez M, Cmapos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. FIISIOPATOLOGÍA DEL Metab DEL HIERRO [Internet]. 2005;25(1):9–19. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X021169950501778X>

12. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;48(1):10–5.
13. Garcia Erce JA, Muñoz Gómez M. HEPCIDINA: una molécula clave para explicar la fisiopatología de la anemia. Implicaciones clínicas la Investig [Internet]. 2008;7(3):119–23. Available from: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/70000476 (5).pdf
14. Antoja F, Casamajó MT. Metabolismo del hierro plasmático y sus mecanismos de transporte. *Química clínica.* 1985;4(3):165–9.
15. Bastías M. JM, Cepero B. Y. Vitamina C como eficaz micronutriente en la fortificación de alimentos. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2016;43(1):81–6. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/469/46946023012.pdf>
16. Barbany JR, Javierre C. Vitamin C supplementation and sport performance. *Arch Med del Deport* [Internet]. 2006;23(112):127–41. Available from: http://femede.es/documentos/Revision_Vitamina_C_II_127_112.pdf
17. González Urritia R. Revista costarricense de Salud Pública. *Rev Costarric salud pública* [Internet]. 2005;14(26). Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292005000100003
18. Gaitán C. D, Olivares G. M, Arredondo O. M, Pizarro A. F. Biodisponibilidad del hierro en humanos. *Lab Micronutr Inst Nutr y Tecnol los Aliment* [Internet]. 2006;33(2):142–8. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182006000200003
19. Clemente Lirola E. Anemias. *Semergen* [Internet]. 2003;29(11):577–90. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359303742543>
20. Lozano JA. Síndrome anémico. *Farmacoterapia.* 2002;21(3):88–95.
21. Haro J., Martínez Gracia C, Periago MJ, Ros G. Prevención de la deficiencia en hierro mediante el enriquecimiento de los alimentos. *Dep Tecnol los Aliment Nutr y Bromatol.* 2005;21:7–21.
22. Vademecum. FERO-GRADUMET Comp. de liberación prolongada 105 mg [Internet]. Vademecum digital. 2020. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-fero-gradumet_1543
23. Peisker V, López-Aranguren M, Canales MJ, Cruz S, Pachón ML, Pachón A. VADEMECUM internacional. 1997.
24. Vademecum. TARDYFERON Comp. recubierto 80 mg Fe [Internet]. Vademecum digital. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-tardyferon_ficha_3833

25. Vademecum. CROMATONBIC FERRO Polvo y disolv. para solución oral [Internet]. Vademecum digital. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-cromatonbic+ferro_ficha_925
26. vademecum. FERROCUR Vial bebible 4o mg [Internet]. Vademecum digital. 2015. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-ferrocur_1546
27. Vademecum. FERPLEX 40 solución oral 40 mg [Internet]. Vademecum digital. 2015. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-ferplex+40_1544
28. Vademecum. LACTOFERRINA vial bebible 40 mg [Internet]. Vademecum digital. 2015. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-lactoferrina_2188
29. Vademecum. PROFER granulado para solución oral 80 mg [Internet]. Vademecum digital. 2016. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-profer_31754
30. Vademecum. KILOR Granulado 40 mg [Internet]. Vademecum digital. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-profer_31754
31. Vademecum. FERROPROTINA comprimidos solubles 40 mg [Internet]. Vademecum digital. 2011. Available from: https://www.vademecum.es/medicamento-ferroprotina+comp.+soluble+40+mg_prospecto_74011