

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Determinación de valores de Hecpidina y su significado en diferentes situaciones en medicina

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana López Aparicio

DIRIGIDA POR

Alejandro del Castillo Rueda
Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa Investigación en Ciencias Médico-quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

Determinación de valores de Hepcidina y su significado en diferentes situaciones en medicina

Ana López Aparicio

Bajo la dirección de:

Dr. D. Alejandro del Castillo Rueda

Dr. D. Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

2023

A mi marido Daniel y a mi hija Carolina ,
que con seis meses de vida me ha enseñado,
desde el amor más puro, que soy capaz.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. D. Alejandro del Castillo Rueda, por encender la llama de la investigación en mi carrera profesional y por su apoyo incondicional, en lo personal y en lo profesional.

A mi director y tutor de tesis, el Dr. D. Luis Antonio Álvarez- Sala Walther, por su dedicación y sus grandes consejos, de tesis y de vida.

A la Dra. María José Moran Jiménez, por su ayuda en la medición de los niveles de hepcidina.

Al Dr. Carlos Gutiérrez Ortega, del hospital central de la defensa Gómez Ulla, por su ayuda con el análisis estadístico, siempre con su mejor sonrisa.

A Dolores Pulfer y Alejandra García García por su ayuda en la recogida de datos y su apoyo durante el proceso.

A los profesionales y compañeros del servicio de medicina interna del Hospital Gregorio Marañón, por su ayuda en el reclutamiento de pacientes.

A los pacientes y donantes de sangre que dieron su consentimiento para participar en este estudio.

A mi familia. A mis padres por ser el espejo en el que me gustaría mirarme siempre. A mis hermanos, cuñado y mis sobrinos, por darme la alegría y la fuerza para seguir. A mi marido Daniel, por el entusiasmo y apoyo incondicional en todos mis proyectos, por la cobertura familiar y el soporte informático.

ÍNDICE

RESUMEN	19
INTRODUCCIÓN	27
1 EL HIERRO	29
1.1 Hierro y vida:	29
1.2 Hierro en el organismo:.....	30
1.3 Repaso fisiológico de la homeostasis del hierro	31
1.3.1 Proteínas que intervienen en la homeostasis del hierro.	31
1.3.2 Regulación hormonal del metabolismo de hierro. Sistema hepcidina-ferroportina	34
2 HEPCIDINA	41
2.1 Estructura y genética.....	42
2.2 Funciones	43
2.2.1 Regulación de la homeostasis del hierro	43
2.2.2 Papel de la hepcidina como mecanismo de defensa	44
2.3 Regulación.....	44
2.3.1 Mecanismos fisiológicos.....	44
2.3.2 Mecanismos patológicos.....	47
2.3.3 Situaciones especiales	48
2.4 Valores normales de hepcidina	50
2.5 Métodos de medición de hepcidina.....	50
2.6 Aplicaciones clínicas y terapéuticas de la hepcidina	52
2.6.1 Trastornos por déficit de hepcidina	52
2.6.2 Trastornos por resistencia a la hepcidina: Hemocromatosis tipo 4 o enfermedad de la ferroportina	62
2.6.3 Trastornos con aumento sistémico de niveles de hepcidina	62
2.6.4 Sobreexpresión local de hepcidina: enfermedad tumoral.....	65
2.6.5 Enfermedades infecciosas.....	67
2.7 Aplicaciones terapéuticas: la necesidad de encontrar dianas terapéuticas	67
3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	70
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
MATERIAL Y MÉTODOS	75
1 DISEÑO DEL ESTUDIO	77
2 MATERIAL	79

3	MÉTODO.....	79
3.1	Método estadístico	81
3.2	Variables a estudio.....	84
	RESULTADOS	89
1	ANTECEDENTES PERSONALES	93
2	VALORES ANALÍTICOS DE LA MUESTRA	96
3	VALORES DE HEPCIDINA EN LOS DIFERENTES GRUPOS	100
3.1	Hepcidina y sexo.....	100
3.2	Hepcidina en pacientes ingresados.....	100
3.2.1	Hepcidina según el motivo de ingreso en grupo 1	101
3.2.2	Comparación de hepcidina con comorbilidades en pacientes ingresados	102
3.3	Hepcidina en pacientes con hemocromatosis asociada al gen HFE.....	105
3.4	Hepcidina en pacientes con hemocromatosis no HFE	105
4	HEPCIDINA Y OTROS VALORES ANALÍTICOS.....	107
4.1	Hepcidina y ferritina.....	107
4.2	Hepcidina y otros valores analíticos.....	107
	DISCUSIÓN	109
	CONCLUSIONES	129
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
	ANEXOS	147
	ANEXO I – Publicaciones relacionadas con este trabajo	149

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Estructura molecular de la transferrina</i>	<i>31</i>
<i>Figura 2: Modelo más aceptado de la estructura de la ferroportina</i>	<i>34</i>
<i>Figura 3: Mecanismos de obtención de hierro</i>	<i>36</i>
<i>Figura 4: Estructura de la eritroferrona</i>	<i>38</i>
<i>Figura 5: Regulación hormonal de la homeostasis del hierro</i>	<i>39</i>
<i>Figura 6: Eje eritroferrona-hepcidina-ferroportina</i>	<i>40</i>
<i>Figura 7: Secuencia de la molécula de hepcidina humana</i>	<i>43</i>
<i>Figura 8: Regulación hormonal de la síntesis de hepcidina en condiciones fisiológicas y patológicas</i>	<i>49</i>
<i>Figura 9: Mecanismos de disminución de los niveles de hepcidina en enfermedades hepáticas</i>	<i>61</i>
<i>Figura 10: Cambios de la homeostasis del hierro en la anemia inflamatoria</i>	<i>64</i>
<i>Figura 11: Patogénesis de la inflamación sistémica de la anemia</i>	<i>65</i>
<i>Figura 12: Regulación del metabolismo de hierro en el cáncer</i>	<i>66</i>
<i>Figura 13: Moléculas en investigación como posibles dianas terapéuticas</i>	<i>69</i>
<i>Figura 14: Esquema de la ELISA competitivo</i>	<i>81</i>
<i>Figura 15: Procedimiento utilizado para la recogida de muestras y la información clínica</i>	<i>83</i>
<i>Figura 16: Clasificación de los pacientes en grupos</i>	<i>91</i>
<i>Figura 17: Pacientes pertenecientes al grupo 1 según juicio clínico de ingreso</i>	<i>92</i>
<i>Figura 18: Distribución por sexos de la muestra</i>	<i>93</i>
<i>Figura 19: Hábitos tóxicos en los diferentes grupos.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 20: Factores de riesgo cardiovascular que demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos</i>	<i>95</i>
<i>Figura 21: Reactantes de fase aguda entre grupos</i>	<i>98</i>
<i>Figura 22: Niveles de hepcidina según el sexo</i>	<i>100</i>

<i>Figura 23: Hecidina y factores de riesgo cardiovascular</i>	<i>102</i>
<i>Figura 24: Hecidina y metabolismo férrico</i>	<i>103</i>
<i>Figura 25: Niveles de hepcidina en los diferentes grupos y subgrupos</i>	<i>105</i>
<i>Figura 26: Comparación de los niveles de hepcidina entre los grupos</i>	<i>106</i>
<i>Figura 27: Coeficiente de correlación Rho de Spearman entre los niveles de ferritina y hepcidina</i>	<i>108</i>
<i>Figura 28: Estimulación e inhibición de la hepcidina</i>	<i>112</i>
<i>Figura 29: Prevalencia de la diabetes mellitus en España ajustada por edad</i>	<i>114</i>
<i>Figura 30: Mecanismos de regulación de la hepcidina</i>	<i>118</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Situación de los niveles de hepcidina en diferentes patologías con trastorno de metabolismo de hierro subyacente</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 2: Clasificación formas clínicas de hemocromatosis hereditaria según nueva clasificación de BIOIRON 2019, sus alteraciones genéticas, patrón de herencia y principales alteraciones analíticas</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 3: Antecedentes personales de la muestra</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 4: Valores analíticos de la muestra</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 5: Hepcidina en las diferentes categorías de pacientes ingresados</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 6: Niveles de hepcidina según antecedentes personales</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 7: Coeficiente de correlación Rho de Spearman entre hepcidina y valores analíticos</i>	<i>108</i>

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AFR: Anemia ferropénica refractaria
- AI: Anemia inflamatoria
- ALK 3: *activin receptor-like kinase 3*
- ARN: Ácido ribonucleico
- ATSH: Anemias con trastorno secundario de hierro
- BMP6: *Bone morphogenetic protein 6*
- C/EBP: *Enhancer-binding protein beta*
- Cadenas H: Cadenas *heavy*
- Cadenas L: Cadenas *light*
- CHC: Carcinoma hepatocelular
- CO: Óxido de carbono
- DE: Desviación estándar
- DIOS: *Dysmetabolic Iron Overload Syndrome*
- DL: Dislipemia
- DM: Diabetes Mellitus
- DMT-1: Transportador de membrana divalente 1
- EASD: *European Association for the Study of Diabetes*
- EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica
- ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
- EPO: Eritropoyetina
- ERC: Enfermedad renal crónica
- ERFE: Eritroferrona
- Fe: Hierro
- FIS: Fondo de Investigaciones Sanitarias

- FPN: Ferroportina
- g: gramos
- GDF-15: *Growth differentiation factor 15*
- HAMP: *Hepcidin Antimicrobial Peptide*
- Hb: hemoglobina
- HC: hepatopatía crónica
- HCP : *Hemo carrying protein*
- HDL: *High Density Lipoprotein*
- HEP: Hepcidina
- HH: Hemocromatosis hereditaria
- HIF: *Hypoxia inducible factors*
- HJV: hemojuvelina
- HTA: Hipertensión arterial
- IC: Insuficiencia cardiaca
- IL: Interleuquina
- IRP: *Iron regulatory protein*
- IST: Índice de saturación de transferrina
- JAK 2. Janus quinasa 2
- LCN 2: Lipocalina 2
- LDL: *Low Density Lipoprotein*
- LEAP-1 *liver- expressed antimicrobial peptide*
- LPI: *labille plasma iron*
- mg: miligramos
- MR: Resonancia Magnética
- MRS: Espectroscopia de resonancia magnética
- n^o: número

- NTBI: *non transferrin bound iron*
- OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria
- PCBP1: *PolyRC binding protein 1*
- PCR: Proteína C reactiva
- RIQ: Rango intercuartílico
- ROS: *Reactive oxygen species*
- Rstrf: Receptor soluble de transferrina
- SMAD: *Supressor of mothers against decapentaplegic*
- STAT3 *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- Trf: Transferrina
- TRF-1: Receptor soluble de transferrina 1
- TTO: Tratamiento
- TWSG-1: *Twisted gastrulation homolog-1*
- USF2: *Upstream transcription factor.*
- VHB: Virus de hepatitis B
- VHC: Virus de hepatitis C
- VSG: Velocidad de sedimentación globular
- WHO: *World Health Organization*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La hepcidina, descubierta en el año 2000, es una proteína de 25 aminoácidos de síntesis hepática que tiene una doble función. Por un lado, es la principal hormona reguladora de la homeostasis del hierro a través del sistema hepcidina-ferroportina. Por otro, se trata de un mediador inflamatorio e inmunológico, estimulado por diversas vías inflamatorias, y con un papel de defensa en algunas infecciones. Existen factores fisiológicos que producen variación en la medición de esta hormona y pueden causar confusión, como son el sexo, la edad, o el ritmo circadiano. El conocimiento que se tiene de la hepcidina es mayoritariamente por modelos experimentales. Por otro lado, no existe un método de medición estandarizado, y las diferentes metodologías no son comparables entre sí. No existen unos valores normales de esta hormona establecidos a nivel poblacional. El objetivo de este trabajo fue hacer un estudio del comportamiento de la hepcidina en diferentes situaciones clínicas y evaluar el posible papel diagnóstico de esta hormona en diferentes patologías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los años 2012 y 2015 se realizó este estudio observacional, transversal y prospectivo en el que se analizaron los niveles de hepcidina en dos grupos de pacientes bien diferenciados; pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna por diferentes motivos y pacientes ambulatorios que realizaban seguimiento en la consulta de Ferropatología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. A su vez el grupo de pacientes ambulatorios se dividió en dos grupos; pacientes con hemocromatosis hereditaria asociada a gen HFE y pacientes en seguimiento por hiperferritinemia por otras causas. Los valores se compararon con un grupo de controles sanos que eran donantes de sangre del Hospital Universitario 12 de Octubre.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 98 pacientes, de los cuales 46 pertenecían del grupo de ingresados (grupo 1), 35 al grupo de pacientes ambulatorios (22 pacientes con hemocromatosis asociada al gen HFE y 13 con hiperferritinemia por otras causas o grupo hemocromatosis no HFE) y 17 fueron del grupo control. La edad media del grupo 1 fue de 73 años, en el grupo 2 de 47 años, en el grupo 3 de 54 años y en el grupo control de 42 años ($p < 0,05$). Los pacientes del grupo 1 presentaban más comorbilidades que el resto. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la obesidad ($p < 0,05$). La mediana de hepcidina en el grupo de pacientes ingresados fue de 13 ng/l (RIQ 5,5-23) ($p < 0,05$).

Dentro de este grupo se encontraron niveles más elevados de hepcidina en los pacientes que ingresaban por procesos infecciosos e inflamatorios que en pacientes que ingresaban por otras causas, aunque no se pudo demostrar significación estadística. La mediana de hepcidina en el grupo 2 fue de 9 ng/l (RIQ 4-16). En el grupo 3 fueron de 16 ng/l (RIQ 11,3-21,3) ($p < 0,05$) y en el grupo control de 9 ng/l (RIQ 3,5-12,5). Los pacientes con ferropenia presentaron hepcidina 7 ng/l (RIQ 2,8-10,3) frente a hepcidina de 12 ng/l (RIQ 6-21) en los pacientes que no la padecían ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de hepcidina entre el grupo 3 y el grupo control ($p < 0,05$) y entre el grupo 2 y 3. Se hallaron dos niveles extremos de hepcidina (35 ng/l y 59 ng/l) en dos pacientes con trastornos inflamatorios graves.

Se obtuvo una asociación positiva fuerte entre los niveles de ferritina y hepcidina con un coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0,62.

CONCLUSIONES

La tendencia de nuestra población indica que la hepcidina aumenta en situaciones con un aumento del sustrato inflamatorio (procesos infecciosos, inflamatorios, esteatosis hepática, etc).

Los pacientes con hiperferritinemia no asociada a gen HFE presentaban niveles de hepcidina más elevados que los pacientes con hemocromatosis asociada al gen HFE ($p < 0,05$).

La ferropenia puede actuar como factor de confusión, ya que los pacientes con ferropenia tienen niveles más bajos de hepcidina que los que no la presentaban, independientemente del motivo de seguimiento o ingreso.

Se encontró una correlación positiva entre ferritina y hepcidina, ya que ambos actúan como reactante de fase aguda.

La hepcidina discrimina el riesgo de padecer sobrecarga férrica.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Hepcidin is a liver synthesized protein which was discovered in 2000. It is a 25 amino acid protein that has a double function: it regulates iron metabolism by hepcidin-ferroportin pathway, and it acts as an immunological and inflammation modulator by means of the stimulation from different inflammatory pathways. This protein presents as well a host defensive function. The gender, the age and the circadian rhythm are some physiological factors that can behave as confusion factors as they vary this hormone levels. Hepcidin knowledge has been gained through experimental models. Furthermore, there are no standard hepcidin measurement systems that allows to compare different studies. In addition, there are no hepcidin reference values in the general population. The main objective in this study was to analyze hepcidin behavior in different clinical situations and evaluate if it can play a role in the diagnosis of certain pathologies.

MATERIAL AND METHODS

This observational, transversal, prospective study was conducted between 2012 and 2015. Hepcidin levels were analyzed in two well-differentiated groups of patients: one group with patients hospitalized in the internal medicine ward and an ambulatory one. This last group was divided into two different subgroups: patients with HFE related hemochromatosis, and patients who suffered from secondary hyperferritinaemia or hyperferritinaemia of unknown origin. These patients were recruited from Hospital Universitario Gregorio Marañón. Hepcidin levels were compared with a healthy control group who were blood donors in Hospital 12 de Octubre, Madrid.

RESULTS

A total of 98 patients were recruited. 46 belonged to the interned group (group 1), 35 patients belonged to the ambulatory group (22 patients with HFE hemochromatosis or group 2, and 13 with hyperferritinaemia from other causes (group 3). The healthy control group or group 4 comprised 17 patients. The mean age in group 1 was 73 years, in group 2 was 47 years, in group 3 54 years and in control group 42 years (significant statistical differences were found $p < 0.05$ among the groups). The patients who belonged to group 1 suffered more comorbidities in comparison with the other groups. The most frequent were hypertension, diabetes and obesity.

The median hepcidin level in the interned group was 13 ng/L (IQR 5.5-23) ($p < 0.05$). Higher hepcidin levels were found in patients with infectious and inflammatory diseases compared with other diagnosis in group 1 (no significant statistical differences were demonstrated). The median hepcidin levels were: 9 ng/L (IQR 4-16) in group 2, 16 ng/L

(IQR 11.3-21.3) in group 3 and 9 ng/L (IQR 4-16) in the control group. Patients with previous diagnosis of ferropenia showed lower hepcidin levels compared with patients who didn't suffer from ferropenia (7 ng/L (IQR 2.8-10.3) compared with 12 ng/L (IQR 6-21) $p < 0.05$. Statistical significant differences were found when hepcidin levels in groups 2 and 3 were analyzed ($p < 0.05$). Two extreme hepcidin levels were found in two patients with severe inflammatory diseases (35 ng/L and 59 ng/L).

A positive strong association was found between ferritin and hepcidin levels (Rho Spearman correlation test 0.62).

CONCLUSIONS

Our population tendency shows that hepcidin levels are higher in patients with proinflammatory disorders (infectious illnesses, inflammatory diseases, liver steatosis, etc...).

Patients with non- HFE hyperferritinaemia showed higher hepcidin levels than patients with HFE hemochromatosis.

Ferropenia can act as a confusion factor, since patients with ferropenia had lower hepcidin levels in comparison with patients who did not suffer from ferropenia regardless of the disease causing hospital admission ($p < 0.05$).

A strong positive correlation index was demonstrated between ferritin and hepcidin, since both act as acute phase reactants.

Hepcidin discriminates the risk of suffering iron overload.

INTRODUCCIÓN

1 EL HIERRO

1.1 Hierro y vida:

El hierro (Fe) es un elemento químico de símbolo Fe, número atómico 26 y peso atómico de 55.847 u. Metal de transición del grupo 8 del sistema periódico. Es el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre, tras el oxígeno, el silicio y el aluminio, y es el componente principal del núcleo terrestre. El hierro existe en una amplia gama de estados de oxidación, siendo los más frecuentes y biológicamente relevantes el hierro ferroso (Fe^{2+}) y el férrico (Fe^{3+}). El hierro ferroso (Fe^{2+}) es más soluble y biodisponible que su forma férrica (Fe^{3+}), siendo esencial para la función celular la intercambiabilidad de estas dos formas iónicas a través de la oxidación/reducción. El hierro no se encuentra libre en la naturaleza, sino formando parte de numerosos minerales, los principales son la hematita (Fe_2O_3), limonita ($\text{FeO}[\text{OH}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$), pirita (FeS_2) y cromita ($\text{Fe}_2\text{Cr}_2\text{O}_4$). En los seres vivos está presente en moléculas de gran importancia como la hemoglobina (Hb), la mioglobina y la clorofila, así como en enzimas como los citocromos (1).

Las células y los organismos han desarrollado elegantes mecanismos para la homeostasis del hierro, con el objetivo de satisfacer las necesidades metabólicas y minimizar su toxicidad. Los mamíferos regulan el metabolismo del hierro a nivel celular a través de las proteínas reguladoras del hierro IRP1 e IRP2 (iron regulatory protein 1 y 2), y a nivel sistémico a través de la hormona hepcidina (HEPC). La interrupción de la homeostasis del hierro conduce a trastornos que van desde la deficiencia de hierro (DH), una condición médica que afecta a alrededor de 25 % de la población mundial, a la sobrecarga, bien sea genética o adquirida. La anemia inflamatoria, prevalente en pacientes hospitalizados, está relacionada con una respuesta inmune innata que tiene como objetivo restringir el hierro a los patógenos (2).

1.2 Hierro en el organismo:

El hierro en el organismo se controla estrictamente a través de mecanismos complejos finamente ajustados para prevenir la citotoxicidad inducida por su acumulación y para permitir que sus niveles fisiológicamente tolerables sirvan como un componente catalítico crítico de muchas proteínas y enzimas, llamadas metaloproteínas. Las metaloproteínas pueden unirse directamente al hierro o utilizar complejos que lo contienen, como los grupos hemo o hierro-azufre (Fe-S). Dichas proteínas intervienen en procesos diversos y esenciales dentro de la célula que incluyen el transporte de oxígeno (Hb), su almacenamiento (mioglobina), la producción de energía (citocromo C), el metabolismo celular (aminoácido oxidasa, desaturasa de ácidos grasos), la desintoxicación (citocromo P450, catalasa) y la defensa del huésped (mieloperoxidasa, óxido nítrico sintetasa, NAPH oxidasa) (3). La presencia de hierro en la sangre fue descrita por primera vez en 1713, aunque no fue hasta más de dos siglos después cuando se conocieron los principios básicos de su fisiopatología. El metabolismo del hierro es un sistema prácticamente cerrado que involucra mecanismos de reutilización para evitar el exceso y la generación de radicales libres de oxígeno (reactive oxygen species –ROS–) que serían dañinos para el resto de las células, ya que no existe un mecanismo excretor capaz de eliminar el exceso de hierro acumulado. Estos radicales libres podrían provocar ferroptosis, que es el tipo de muerte celular programada que depende del hierro, al aumentar su contenido mitocondrial, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica (4). La ferroptosis está estrechamente relacionada con la fisiopatología de muchas enfermedades como tumores, enfermedades del sistema nervioso, lesión por isquemia-reperfusión, lesión renal y enfermedades hematológicas (5).

La cantidad total de hierro en el organismo es aproximadamente de 4 g y la mayoría se encuentra en forma de Hb, que supone aproximadamente unos 2-3 g (entre 65 y 70 % del contenido total de hierro). Las pérdidas diarias de hierro no atribuibles a sangrado, fundamentalmente procedentes de la descamación celular de la pared intestinal y de la piel, suponen aproximadamente entre 1 y 2 mg, que deben ser repuestos a través de la dieta (única diana regulable en toda su homeostasis).

Los requerimientos diarios de un adulto sano son aproximadamente de 8 mg diarios (6).

1.3 Repaso fisiológico de la homeostasis del hierro

El hierro en el organismo es un elemento esencial para la supervivencia celular, pero, asimismo, tiene una alta toxicidad cuando se encuentra en exceso. Por este motivo su sistema de regulación es un sistema cerrado, en el que intervienen diferentes moléculas y hormonas reguladoras.

1.3.1 **Proteínas que intervienen en la homeostasis del hierro.**

Transferrina (Tf): Es la proteína de transporte de hierro desde su lugar de obtención (enterocito duodenal o sistema retículo-endotelial). La transferrina, una glicoproteína sintetizada en el hígado en forma inactiva (apotransferrina), se convierte en transferrina con la unión de una molécula de hierro en forma férrica. La apotransferrina circula libre en plasma. Se une a la ferroportina (FPN) (canal transmembrana celular) para la captación de la molécula de hierro. Esta unión es facilitada por la hefestina, que oxida el hierro a forma férrica. Cada molécula de transferrina puede transportar hasta dos átomos de hierro (4).



Figura 1: Estructura molecular de transferrina

Modificada de: Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. Drug Discov Today 2005;10:267-73.

En condiciones normales sólo 20-40 % de los sitios de unión de la transferrina transportan hierro (índice de saturación de transferrina o IST). Cuando el IST supera 45 % se forma el hierro libre no unido a transferrina, que comienza a producir lesión celular. Cuando el IST supera 75 %, comienza la formación de radicales libres de oxígeno, con un alto potencial tóxico.

Una vez formado el complejo hierro-transferrina, circula en plasma con diferentes destinos: tejidos periféricos o hígado para almacenaje. Una vez en su destino, la transferrina se une al receptor soluble de transferrina 1 o TFR-1, y por endocitosis, libera el hierro al interior celular. La apotransferrina (ya libre de hierro) es liberada y comienza de nuevo el ciclo (7).

Receptor soluble de transferrina: estos receptores son la parte extracelular de los receptores de transferrina. Se encuentran en la membrana celular, tanto en tejidos periféricos como en tejidos de almacenaje. Su función es unirse a la transferrina para la liberación de hierro al espacio intracelular (a través de mecanismo de endocitosis, fundamentalmente). La cantidad de receptores es inversamente proporcional a los niveles de hierro en el organismo; en casos de ferropenia, aumenta el número de receptores, ya que se precisa captar mayor cantidad de moléculas de hierro. En cambio, en situaciones de normosideremia o sobrecarga, los niveles de receptores son normales o incluso bajos. Si bien es cierto que la cuantificación del perfil ferrocínético en pacientes puede verse interferido en ciertas situaciones proinflamatorias (ferritina, transferrina, etc... actúan como reactantes de fase aguda), el receptor soluble de transferrina es la única molécula que interviene en esta homeostasis que no se ve influida por otras situaciones de estrés para el organismo. Es, por tanto, en ocasiones, el único valor analítico fiable para evaluar el posible déficit de hierro.

Ferritina: Es la proteína de almacenaje. En condiciones normales, aproximadamente 25 % del hierro total se encuentra almacenado en forma de ferritina (y una mínima cantidad en forma de hemosiderina). En individuos sanos, los niveles de ferritina traducen la cantidad de hierro en el organismo, de tal manera que 1 µg/l de ferritina equivale a unos 8 mg de hierro. La ferritina es una proteína compuesta por 24 subunidades con un núcleo férrico en el centro de la estructura, que contiene aproximadamente 4.500 átomos de hierro (8). Las 24 subunidades pueden ser de dos tipos:

- Cadenas H (*heavy*): actúa como ferroxidasa, convirtiendo el hierro de Fe²⁺ en Fe³⁺. Están localizadas fundamentalmente en corazón, páncreas, riñones, hematíes, linfocitos, monocitos y tejidos tumorales.

- Cadenas L (*light*): localizadas en sistema retículo-endotelial, bazo y médula ósea. Son las responsables del almacenamiento de hierro a largo plazo.

Existe una subunidad G que sólo está presente en ferritina circulante o ferritina glicosilada. Se desconoce su función, pero se sabe que dicha subunidad está ausente en tejidos y superficies celulares. Aumenta en situaciones de sobrecarga férrica.

La ferritina es estimulada por la inflamación producida por ciertas citoquinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral -TNF alfa y la interleuquina 6, entre otros). Se comporta, por tanto, como un marcador inflamatorio en aquellas patologías en las que hay un incremento en los mecanismos inflamatorios. Esto conlleva que niveles bajos de ferritina tienen una sensibilidad de hasta 99 % para diagnóstico de ferropenia, pero hiperferritinemia no necesariamente traduce una sobrecarga de hierro (4).

Los niveles normales de ferritina oscilan entre 100-200 µg/l en mujeres y 30-300 µg/l en varones.

Ferroportina (FPN): Es una proteína transmembrana encargada de la exportación de hierro al exterior de la célula. Fue descubierta en el año 2000 (9), está codificada por el gen SLC40A1 y tiene 12 dominios transmembrana (figura 2). Se encuentra en las membranas celulares de macrófagos del sistema retículo-endotelial y en enterocitos duodenales, células de Kupffer hepáticas, eritroblastos y en el sincitiotrofoblasto placentario (10). No obstante, también se ha encontrado FPN en otros órganos como en pulmón (11, 12), túbulos renales (13) y precursores eritroides (14), en los que su función no se ha aclarado por el momento. La ferroportina se une a la hepcidina para la obtención de hierro de los diferentes recursos (será explicado más adelante). Los cambios conformacionales y el mecanismo de interacción con la hepcidina para la regulación de la homeostasis del hierro aún no están claramente definidos, pero sí se ha descrito diferente afinidad de la ferroportina por la hepcidina en función de los tejidos. En las células de Kupffer hepáticas, esta afinidad es mayor que en las células intestinales, probablemente debido a diferencias en la glicosilación de ferroportina entre tejidos (15). Se trata de una molécula en desarrollo y descubrimiento, de la cual se desconocen muchos aspectos, pero lo que sí se sabe, es que la unión hepcidina-ferroportina es el principal factor regulador de la obtención de hierro de los depósitos.

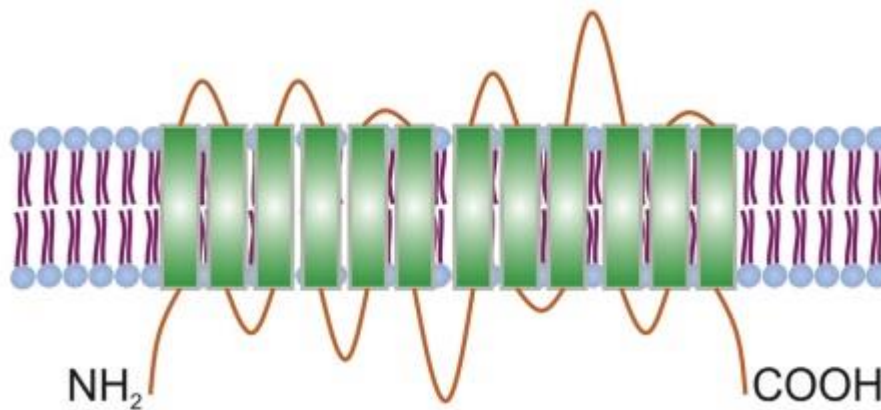


Figura 2: Modelo más aceptado de la estructura ferroportina

Modificada de: Rishi G, Subramaniam VN. Biology of the iron efflux transporter, ferroportin. Adv Protein Chem Struct Biol 2021;123:1-16.

1.3.2 Regulación hormonal del metabolismo de hierro. Sistema hepcidina-ferroportina

La homeostasis del hierro (Fe) es un sistema cerrado, con una regulación estricta que resulta ser un equilibrio entre lo que se absorbe a través de la dieta, lo que se consume en diferentes reacciones celulares en todos los órganos y lo que se degrada y se recicla de los eritrocitos fagocitados en el sistema retículo-endotelial.

La hepcidina (HEP) es la principal hormona reguladora de este sistema. Realiza su función a través de la unión a su receptor, la ferroportina, formando el complejo hepcidina-ferroportina, que se internaliza en la célula y se produce su destrucción intracelular. Este mecanismo inhibe su expresión, y por tanto inhibe la capacidad de fijación de hierro.

Para una mejor comprensión de la regulación a este nivel se hace un breve resumen de la regulación del metabolismo de hierro (Figura 3):

1. Absorción intestinal: la entrada de hierro al enterocito duodenal es en forma ferrosa (aunque el hierro ingerido habitualmente está en forma férrica, que sufre un proceso de degradación por una enzima reductasa situada en la membrana apical de la célula entérica).

A través del transportador de membrana metal divalente 1 (DMT1) el hierro entra en el enterocito. En su interior puede acumularse en el citosol en forma de ferritina, o ser exportado a plasma. La hefeestina convierte el hierro ferroso a forma férrica, lo que permite el paso de Fe a plasma a través de la ferroportina para ser descargado en la transferrina y comenzar a circular (16).

2. Transporte: el transporte plasmático de hierro se realiza a través de la transferrina. Circula en plasma para el transporte de hierro a diferentes células y tejidos donde es captado por los receptores solubles de transferrina situados en las membranas celulares. Una vez en el interior celular, el hierro puede seguir varias rutas: la primera de ellas seguir la ruta mitocondrial para la cadena respiratoria (transportado a través de la mitoferrina), la segunda es la vía del ácido cítrico (a través de la enzima aconitasa) y la tercera vía es la del almacenaje en forma de ferritina (17).
3. Almacenaje: En condiciones normales, 25 % del contenido total de hierro en el organismo se encuentra almacenado en forma de ferritina, fundamentalmente en el hígado. La ferritina se libera en forma ferrosa cuando hay un incremento de la demanda del mismo, a través de una proteína fijadora de ARN, la PCBP1. Las subunidades pueden ser tipo H, fundamentalmente en corazón, páncreas, riñones, hematíes, monocitos, linfocitos y tejidos tumorales) y tipo L, localizadas en sistema retículo-endotelial, bazo y médula ósea (4).
4. Reciclaje y degradación del grupo hemo: la vida media de un eritrocito es de unos 120 días. Su degradación tiene lugar en el sistema retículo-endotelial, donde un macrófago fagocita el hematíe senescente formando un fagolisosoma, donde se produce la degradación del grupo hemo. El hierro obtenido pasa al citosol a través del receptor DMT1 y posterior paso al plasma de nuevo en forma ferrosa (reducido por la ceruloplasmina) a través de la ferroportina unido a transferrina (18).

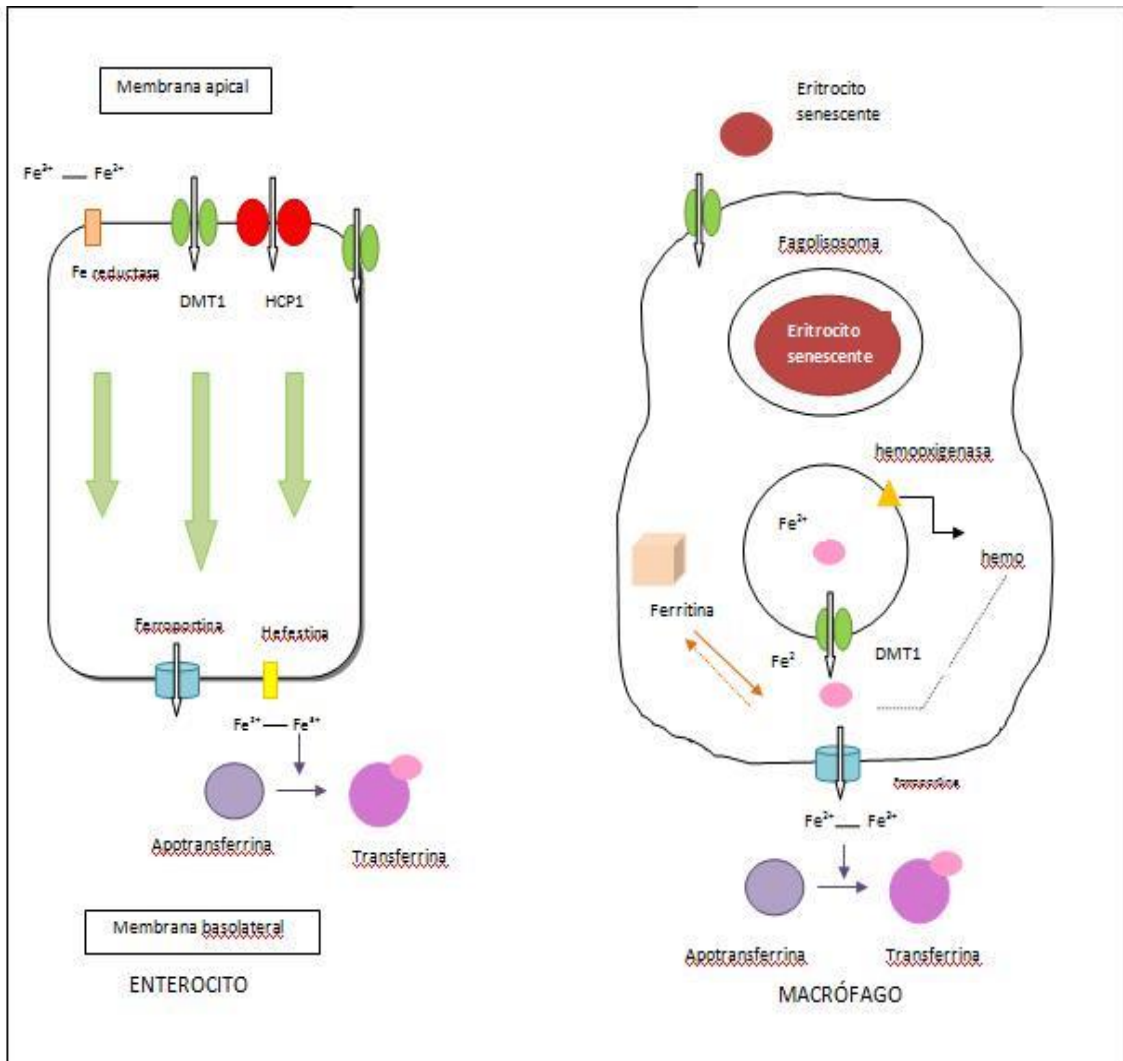


Figura 3: Mecanismos de obtención de hierro

En la imagen de la izquierda se observa la absorción de Fe a través del enterocito. Se ingiere en forma férrica y se reduce a forma ferrosa para pasar al lumen celular a través del transportador DMT1 (o HCP1 en caso de absorción del grupo hemo de algunos alimentos). Una vez en el interior celular, pasa a plasma a través de la ferroportina, donde se une a la apotransferrina ayudado por la hefestina (enzima ferroxidasa que transforma el Fe de forma ferrosa a férrica para su unión).

En la imagen de la derecha está representada la obtención de Fe a través de la degradación del grupo hemo a través de los eritrocitos senescentes. El macrófago fagocita un hematíe senescente formando un fagosoma, donde se produce la degradación del grupo hemo y la exportación del Fe al citosol, bien para ser reutilizado pasando a plasma a través de la ferroportina, o almacenado en forma de ferritina.

La hepcidina es la hormona reguladora del metabolismo del hierro, de tal forma que unos niveles elevados favorecen la disminución, tanto de la absorción intestinal de hierro, como de la liberación de sus depósitos, lo que provoca hiposideremia (menos hierro a la médula ósea, eritropoyesis ferropénica y anemia). Por el contrario, el descenso de hepcidina favorece la absorción intestinal y la liberación del hierro de depósito; esto produce hipersideremia (en la hemocromatosis, por ejemplo, el exceso de hierro liberado se deposita en las células nobles).

La eritroferrona es una hormona sintetizada en los eritroblastos en respuesta a ciertos estímulos que inhibe la secreción de hepcidina en el hígado. Desde hace años, se sabe que había un factor intermediario entre la secreción de eritropoyetina en el riñón y la inhibición de la síntesis de hepcidina. En 2017 esta molécula fue descubierta por Ganz et al (19).

Esta hormona es de la familia de las proteínas asociadas al factor de necrosis tumoral c1q. Es una proteína de 354 aminoácidos (figura 4). En condiciones normales, la médula ósea fabrica eritrocitos a una velocidad constante para reponer los eritrocitos senescentes que son fagocitados por el sistema retículo-endotelial. No obstante, en situaciones de hipoxia o anemia, hay un aumento de activación en los fibroblastos renales para incrementar la síntesis de eritropoyetina (EPO). La EPO, entre otras acciones, inhibe la síntesis de hepcidina a nivel hepático, y con ello, inhibe la interacción hepcidina-ferroportina, aumentando así la absorción intestinal de hierro y la obtención del mismo de los depósitos (20) (Figuras 5 y 6).

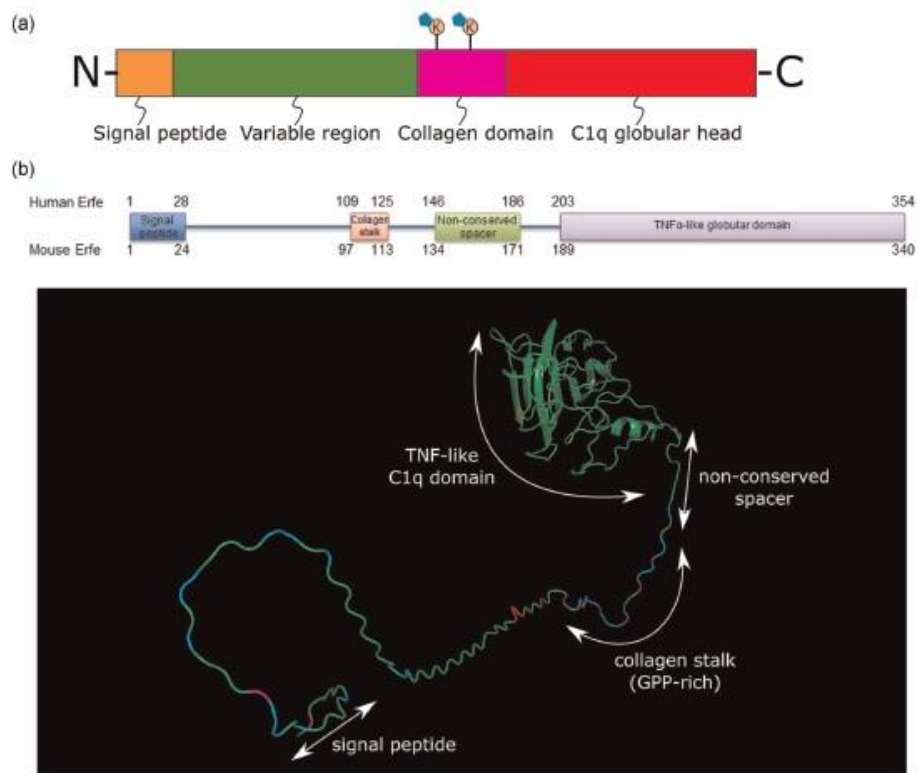


Figura 4: Estructura de la eritroferrona

Modificada de: Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol* 2021;236:4888-901 (20)

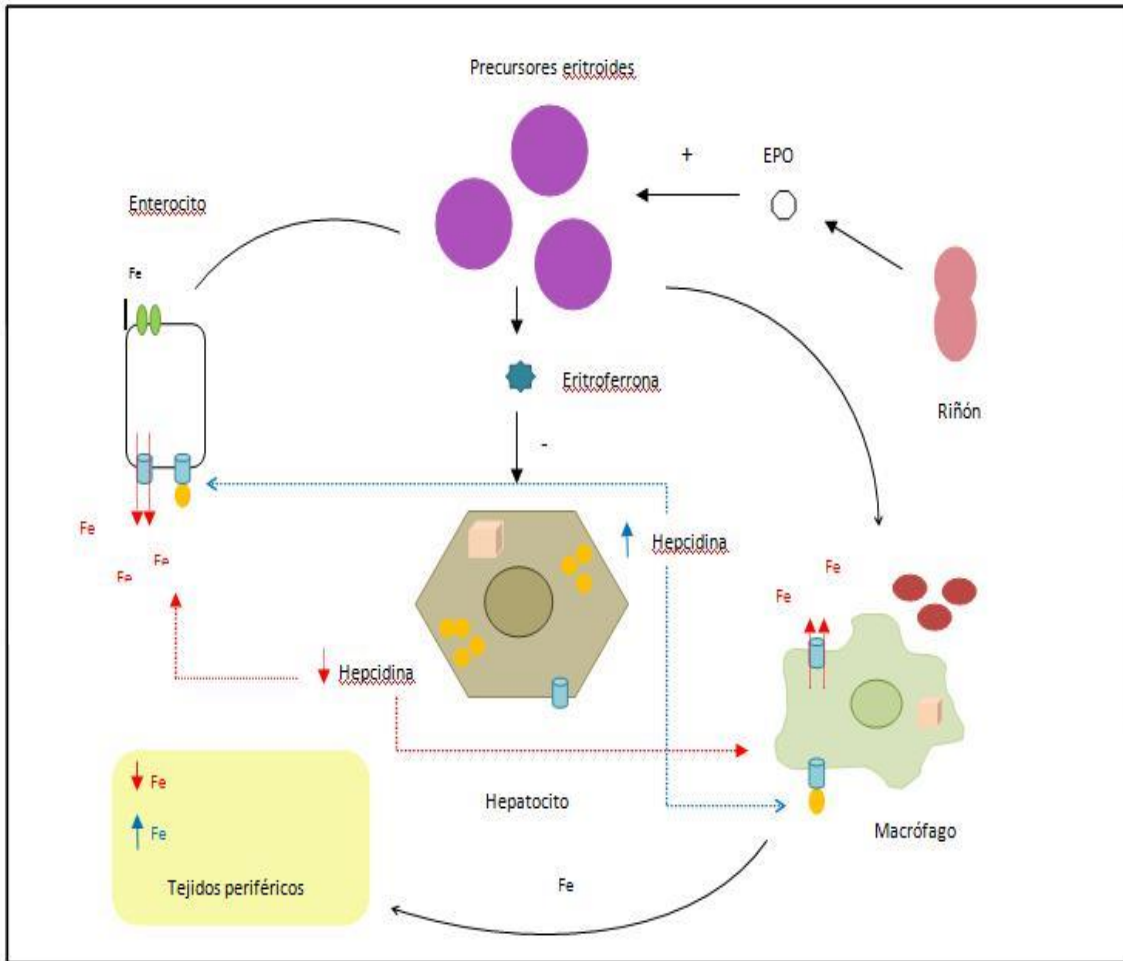


Figura 5: Regulación hormonal de la homeostasis del hierro

Cuando los depósitos de hierro en sangre y tejidos periféricos disminuyen se inhibe la síntesis de hepcidina, de manera que aumenta tanto la absorción de Fe a nivel del enterocito como la liberación de los depósitos. En la situación contraria, un exceso de hierro en los tejidos estimula la síntesis hepática de hepcidina, lo que conlleva un bloqueo de la ferroportina y por tanto a una disminución en la obtención de hierro.

Por otro lado, un aumento en la actividad eritropoyética estimulada en gran parte por la eritropoyetina inhibe la síntesis de hepcidina, a través de la eritroferrona.

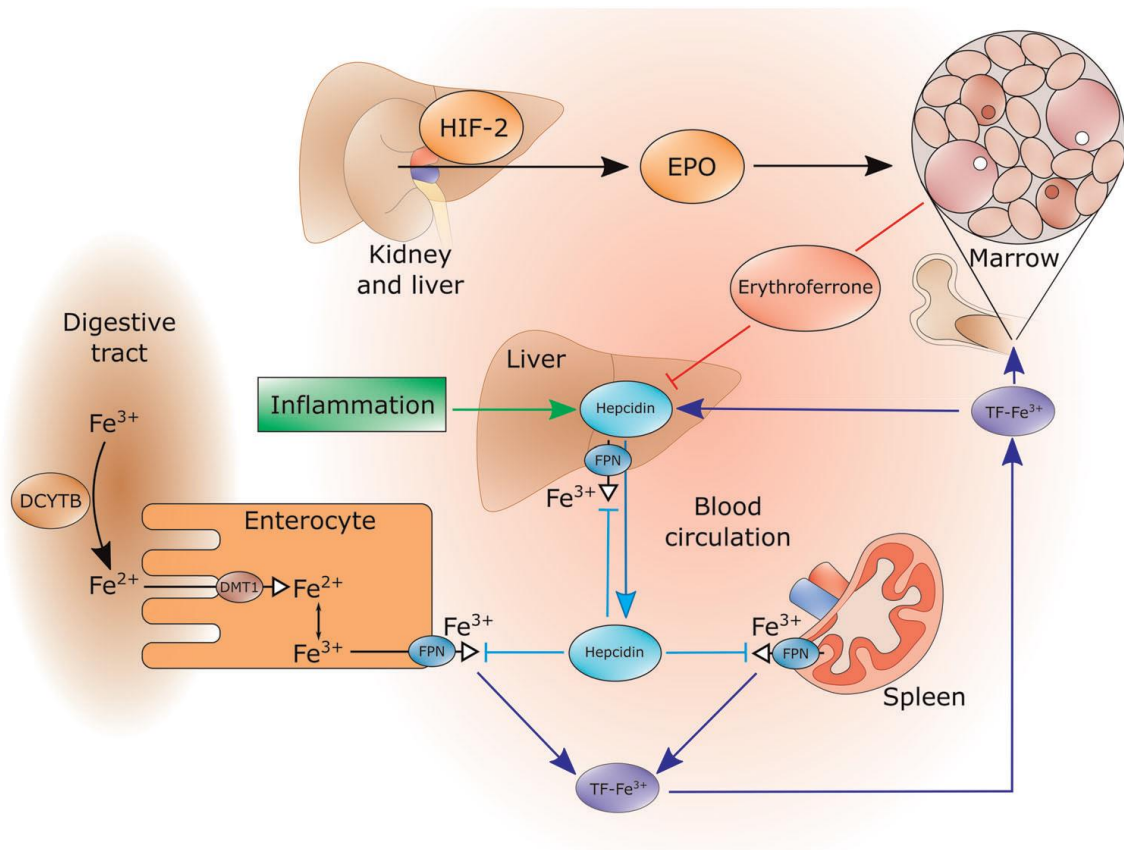


Figura 6: Eje eritroferrona-hepcidina-ferroportina

Los fibroblastos renales y hepáticos responden a situaciones de hipoxia mediante la producción de EPO. La EPO estimula la secreción de eritroferrona, que inhibe la síntesis hepática de hepcidina, estabilizando la ferroportina y aumentando, por tanto, la obtención de hierro.

Modificada de: Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. J Cell Physiol 2021;236:4888-901 (20).

2 HEPCIDINA

La hepcidina fue descrita por primera vez como LEAP-1 (liver- expressed antimicrobial peptide), en el año 2000 por A. Krause et al. (21). Aproximadamente un año más tarde, fue aislada en muestras de orina humana mientras se buscaban péptidos antimicrobianos, y fue llamada hepcidina (acrónimo en inglés: hepcidin: hepatic bactericidal protein) por Park et al. (22). En aquel estudio se describieron propiedades de la molécula tanto bactericidas (frente a Gram positivos y Gram negativos) como fungicidas. Poco después de este hallazgo, en el año 2001, Nicolas et al. (23) relacionaron la hepcidina con la homeostasis del hierro como hallazgo casual mientras estudiaban la codificación del factor USF2 en la regulación hepática de la glucosa en ratones.

La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos sintetizado en los hepatocitos. Su precursor, un propéptido (pre-prohepcidina) de 84 aminoácidos es codificado por un ARN mensajero procedente del cromosoma 19q13. Su composición es similar a la drosomicina, una defensina aislada en muestras sanguíneas de la mosca *Drosophila* durante algunas infecciones (24).

Se han identificado varias isoformas de esta molécula que se detallarán más adelante, aunque se sabe que la isoforma activa es la hepcidina-25.

Se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos, aunque también se ha aislado en adipocitos, macrófagos, linfocitos, neutrófilos, células beta-pancreáticas y células renales, aunque estos hallazgos aún no se han correlacionado con una función específica (25). Los hepatocitos sintetizan entre 15 y 1.500 veces más cantidad de hepcidina que cualquier otra célula en la que se haya aislado (21). En situaciones fisiológicas la síntesis de hepcidina está regulada por los mecanismos homeostáticos del hierro. Su síntesis en los hepatocitos está estimulada por varios factores, como son el aumento del índice de saturación de transferrina, y de las citoquinas inflamatorias en los sinusoides hepáticos estimuladas por causas infecciosas o inflamatorias, así como algunas situaciones patológicas como son la hipoxemia o la alteración en la regulación de la eritropoyesis. Todos estos mecanismos serán revisados más detalladamente en apartados posteriores.

En los últimos años la hepcidina ha suscitado gran interés científico, dadas las múltiples aplicaciones diagnósticas y terapéuticas que se están desarrollando.

El estudio de la hepcidina abre, por tanto, un mundo de posibilidades en la investigación de ciertas patologías, su implicación diagnóstica y desarrollo de dianas terapéuticas que pueden cambiar llamativamente el curso de diversas enfermedades. Para hacer un análisis más profundo y exhaustivo, a continuación se estudiarán en detalle diversos aspectos que servirán de base para la justificación y desarrollo de este proyecto.

2.1 Estructura y genética

El gen HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide) (localizado en el cromosoma 19q13.1) codifica un péptido precursor de 84 aminoácidos conocido como pre-prohepcidina. Durante su transporte hacia el citoplasma, este precursor sufre varias escisiones por diferentes enzimas, entre ellas convertasas, quedando finalmente un péptido de 25 aminoácidos que conforma la isoforma activa de la hepcidina (hepcidina 25) (26). Diversos estudios mediante espectrofotometría revelan que la estructura está conformada por una horquilla cuyos dos brazos están unidos por cuatro puentes disulfuro en forma de escalera (imagen 1). Una característica especial es la unión a dos moléculas de cisteína, lo que adquiere una importancia relevante en el mecanismo bactericida. Además, como otras proteínas antimicrobianas, en su conformación espacial se separan las cadenas hidrofílicas de las hidrofóbicas, hecho característico de proteínas capaces de romper membranas bacterianas (24).

Se conocen tres isoformas de esta molécula, todas ellas derivadas del mismo precursor (pre-prohepcidina). La hepcidina-25, la isoforma activa que interviene en las principales funciones conocidas de la molécula, la hepcidina-22, la cual únicamente se ha aislado en orina (por lo que se considera un producto de degradación de la hepcidina-25), y la hepcidina-20; análisis in vitro muestran que probablemente ésta sea la encargada de la actividad bactericida y fungicida, no obstante, se cree que se necesitan concentraciones diez veces superiores a las halladas en plasma de individuos sanos para que tenga lugar la actividad antimicrobiana.

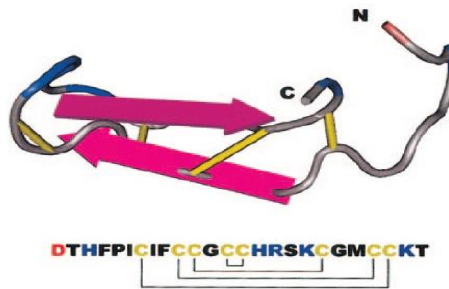


Figura 7: Secuencia de molécula de hepcidina humana

N y C corresponden a amino y carboxi terminal. En amarillo los puentes disulfuro, aminoácidos básicos en azul y ácidos en rojo.

Modificada de Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003;102(3):783-8 (24).

Aproximadamente 90% de la hepcidina circula unida a proteínas, con una gran afinidad por la proteína α 2-macroglobulina y una afinidad menor por la albúmina. En torno a 10% circula libre en plasma (27). La degradación de esta proteína ocurre de dos formas, en primer lugar, mediante la degradación del complejo hepcidina-ferroportina en su lugar de actuación, y en segundo lugar a través de una excreción vía renal. Estudios en voluntarios sanos han demostrado que hasta 5 % de la hepcidina circulante es excretada por la orina. El 95 % restante no se filtra por vía renal, probablemente porque se reabsorba en el túbulo proximal, como lo hacen los péptidos de pequeño tamaño, y, además, porque en la circulación va unida a moléculas de gran tamaño, por lo que elude la filtración renal (28).

2.2 Funciones

2.2.1 Regulación de la homeostasis del hierro

Como se ha explicado en el apartado de regulación de metabolismo de hierro, la hepcidina es la hormona reguladora de la homeostasis de hierro, y por tanto, es su principal función. Recordemos que, a través de su unión a la ferroportina, se abren o cierran los canales de obtención de Fe y, por tanto, regula la disponibilidad de hierro a los diferentes tejidos.

2.2.2 Papel de la hepcidina como mecanismo de defensa

La hepcidina fue originalmente descrita como péptido antimicrobiano (21). Sin embargo, los estudios in vitro han demostrado que se necesitan concentraciones superiores a las halladas en plasma para obtener efectos bactericidas. No obstante, lo que sí es seguro, es que esta molécula contribuye de forma indirecta en la defensa del huésped (mecanismo de defensa humoral).

Por otro lado, los microorganismos necesitan hierro para su adecuado crecimiento y proliferación; una reducción de hierro plasmático tiene actividad bacteriostática (26). La ferropenia es, por tanto, un factor protector para el desarrollo de algunas infecciones. Por el contrario, un exceso de hierro plasmático (por ejemplo, en pacientes con sobrecarga férrica) puede favorecer las infecciones o aumentar su gravedad.

2.3 Regulación

Varias situaciones fisiológicas y patológicas modifican la síntesis de hepcidina. Entre los mecanismos fisiológicos que intervienen en este sistema se encuentra la cantidad de hierro total en el organismo y la regulación de la actividad eritropoyética. Entre los patológicos, los más importantes son la inflamación (en las diferentes situaciones y patologías en las que ésta acontece como sustrato patológico) y la hipoxia, entre otros (Figura 3).

2.3.1 Mecanismos fisiológicos

2.3.1.1 Regulación por los niveles de hierro

Una vez ha tenido lugar la unión hepcidina-FPN, se produce la endocitosis del complejo y una posterior degradación lisosomal del mismo. Estos cambios conformacionales tienen lugar a través de la pérdida de aminoácidos n-terminales (29).

Un aumento en los niveles de hepcidina conllevaría un aumento en la formación de estos complejos con su posterior degradación, de tal manera que disminuiría el paso de hierro a la sangre desde sus posibles fuentes, mientras que una disminución de la síntesis de la misma conllevaría una liberación de la FPN y por tanto un aumento del hierro plasmático.

La regulación molecular de la síntesis de hepcidina es un mecanismo complejo que no se conoce completamente. Esta regulación tiene lugar en su mayor parte en el hígado. Para una mejor comprensión podría dividirse en dos procesos independientes pero relacionados entre sí, y por tanto uno consecuencia del otro. Son las patologías relacionadas con mutaciones a este nivel las que han permitido un mejor entendimiento del tema:

- Vía hepatocelular o "iron sensing": Los receptores solubles de transferrina (TrF) 1 y 2, y la proteína HFE son proteínas de membrana del hepatocito que actúan como sensores de los niveles plasmáticos de Fe (30). Cuando los niveles de Fe son normales, el TrF1 se encuentra unido a HFE. Si los niveles de transferrina diférrica (u holotransferrina) aumentan, ésta se une al receptor TrF1 y desplazan a la proteína HFE que queda libre y posteriormente se une al receptor TrF2. Este cambio conformacional activa el receptor ALK3 (activin receptor-like kinase), receptor de membrana, que activa la vía del bone morphogenetic growing factor (BMP) (31-33).

Por otro lado, este complejo TrF1-TrF2-HFE interacciona con el dominio extracelular de la hemojuvelina (HJV), un co-receptor de la vía BMP.

- Vía BMP/SMAD: Esta segunda vía juega un papel central en la regulación de la síntesis de hepcidina, no obstante, también interviene en otros procesos como en la morfogénesis embrionaria, el desarrollo de los huesos y formación de cartílago y en la reparación tisular (29). Las BMP forman parte de la superfamilia de proteínas reguladoras Transforming Growing Factor-beta (TGF- β). Existen varias isoformas, pero la que interviene de manera más activa en la síntesis de hepcidina es la BMP6. La hemojuvelina (HJV) tiene un dominio extracelular, que juega un papel fundamental en la labor de reconocimiento, y un dominio intracelular implicado en esta vía. Actúa como co-receptor de BMP6, aumentando la sensibilidad de esta vía por la concentración total de Fe. Este eje HJV-BMP6 actúa a nivel intracelular activando la proteína SMAD, estímulo principal del gen HAMP, y por tanto inductor de la síntesis de hepcidina (34).

Si bien es cierto que la activación genética que estimula la síntesis tiene lugar a nivel intracelular, se sabe que la síntesis de BMP6 tiene lugar en células hepáticas no parenquimatosas, como células endoteliales de los sinusoides hepáticos o células de Kupffer por ejemplo.

De manera que un aumento en la concentración de Fe estimula la secreción de BMP6 al espacio intersticial para unirse a la HJV y estimular intracelularmente la vía SMAD-HAMP e inducir la síntesis de hepcidina (7).

No obstante, cuando la concentración de Fe disminuye se estimula la matriptasa-2, una molécula transmembrana localizada en el hepatocito que es un regulador independiente de la homeostasis del Fe. Su estimulación produce una escisión de la HJV, por tanto, inhibe la vía BMP6-SMAD inhibiendo la síntesis de hepcidina. Se cree que actúa a otros niveles de esta cascada tan compleja de regulación, aunque por el momento no se han descrito de manera fehaciente (35).

2.3.1.2 Regulación en relación con la actividad eritropoyética

En individuos sanos, la eritropoyetina (EPO) es suficiente para regular la síntesis de eritrocitos a nivel medular. No obstante, en ciertas situaciones patológicas se necesita de un mecanismo regulador más complejo. En situaciones de sangrado, por ejemplo, donde los requerimientos de Fe se incrementan de manera considerable, se precisa de una inhibición rápida en la síntesis de hepcidina. En situaciones de eritropoyesis ineficaz (por ejemplo, en la beta-talasemia), donde la síntesis de hematíes inmaduros es elevada pero posteriormente son destruidos, se ha demostrado que los niveles de hepcidina son bajos. Hasta hace poco tiempo no se podía dar una explicación clara a este fenómeno, no obstante, recientemente Kautz L. et al. (36) describieron una de las hormonas implicadas en este fenómeno; la eritroferrona. Como ya se ha explicado en la homeostasis del hierro, se sintetiza en los eritroblastos en respuesta a un aumento de la eritropoyetina, bien en pacientes en tratamiento con EPO, o en situaciones de sangrado o eritropoyesis ineficaz. La eritroferrona (ERFE) actúa a nivel hepático inhibiendo la síntesis de hepcidina.

Sin embargo, parece que el mecanismo regulador de la ERFE no explica completamente los mecanismos de regulación de la hepcidina y homeostasis del hierro en ciertas patologías (37), por lo que se necesitan estudios más avanzados para aclarar este aspecto.

2.3.2 Mecanismos patológicos

2.3.2.1 Inflamación

La inflamación es un potente activador de la síntesis de hepcidina, fundamentalmente a través de la interleuquina 6 (IL6) (38). La IL6 activa la síntesis de hepcidina a través de dos vías. La primera de ellas se inicia con la unión de la IL6 a su receptor, se activa (en el hepatocito) la vía Janus Kinasa (JAK2), a través de la cual, interactuando con diversas moléculas, como el STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) un activador de la transcripción 3 se estimula la síntesis de hepcidina a través del gen HAMP por la vía JAK2-STAT3. La segunda de ellas se produce gracias a la activación de la vía BMP-SMAD comentada previamente, muy sensible al aumento de concentración de la IL6 (39).

Recientemente se ha relacionado otra molécula de la superfamilia de las TGF β , la activina B. Interactúa a través de la vía BMP-SMAD, y se cree que es un estimulador de la síntesis de hepcidina independiente de la IL6. Modelos en ratones aportan informaciones contradictorias a este respecto. De hecho, los modelos en ratones carentes de activina B tienen niveles de hepcidina en situaciones proinflamatorias similares a ratones con activina (40).

Otras moléculas son estimuladoras de esta vía, como la IL1 β , IL22, oncostatina M o leptina (41,42).

Estos mecanismos explican la anemia inflamatoria, caracterizada por concentraciones bajas de hierro en plasma, índice de saturación de transferrina (IST) disminuido, ferritina normal o elevada y reticulocitos bajos. Esto se produce por un secuestro periférico de los depósitos de hierro por un bloqueo en el sistema de transporte ocasionado por el bloqueo del eje hepcidina-ferroportina (43). Están siendo realizadas numerosas investigaciones dedicadas al estudio y posible tratamiento de esta vía de cara a la búsqueda de posibles dianas terapéuticas para inhibir estas vías y con ello poder tratar la anemia inflamatoria tan frecuente actualmente en diversas patologías.

2.3.2.2 Hipoxia

En situaciones de hipoxia hay una estimulación de la eritropoyesis, lo que supone un aumento en la demanda de Fe por parte de la médula ósea. Se sabe que en estas situaciones la síntesis de hepcidina se encuentra inhibida, a priori, por un mecanismo indirecto (estimulación de eritropoyesis) (44).

Numerosos estudios han destinados a intentar explicar este fenómeno, no obstante, actualmente no hay un modelo único y certero que explique completamente este mecanismo regulatorio. Por un lado, la EPO y los factores mediadores de la eritropoyesis (HIF1 y HIF2) juegan un papel importante, tanto en la estimulación de la eritropoyesis como en la inhibición de mecanismos contrarregulatorios (45). Por otro lado, se cree que hay varias moléculas implicadas, como el GDF-15 (Growth differentiation factor 15), TWSG-1 (Twisted gastrulation homolog-1) o la ERFE (eritroferrona), pero la manera en la cual se relacionan entre sí para inhibir la síntesis de hepcidina aún está lejos de ser explicado (46).

2.3.3 Situaciones especiales

2.3.3.1 Embarazo

Durante el embarazo existe un aumento en los requerimientos de Fe y un aumento progresivo a lo largo de los trimestres de la actividad eritropoyética, reflejado en parte por un aumento significativo de la concentración de los receptores solubles de transferrina (47, 48). Estos dos mecanismos explican una reducción significativa en los niveles de hepcidina, de tal forma que se han demostrado prácticamente indetectables a partir del tercer trimestre (49). Si bien es cierto que, dado que durante el embarazo hay un sustrato proinflamatorio, cabría esperar un aumento de los niveles de hepcidina, parece haber cierto efecto estrogénico que contrarresta este mecanismo (50, 51). Sin embargo, en el postparto inmediato hay un aumento significativo de los niveles de hepcidina debido a un aumento importante en la cascada de la inflamación (49).

2.3.3.2 DIOS (Dysmetabolic Iron Overload Syndrome)

Esta entidad se refiere a los pacientes con síndrome metabólico (obesidad, dislipemia o diabetes mellitus, resistencia a la insulina o hígado graso no alcohólico) y sobrecarga de hierro de leve a moderada. El tejido adiposo puede ser considerado un órgano endocrinológico *per se*, ya que secreta múltiples citoquinas y adipocinas que contribuyen, entre otras cosas, a inducir un sustrato inflamatorio (52). Este sustrato produce una elevación de los reactantes de fase aguda (discreta elevación de proteína C reactiva, hiperferritinemia, hiperhepcidinemia...). Este aumento en los niveles de hepcidina conlleva, una vez más, una disminución de la disposición de Fe y a la larga, una anemia inflamatoria (53). La pérdida de peso y la disminución del tejido graso provocan la disminución de la concentración de hepcidina y con ello un aumento en la disponibilidad de Fe (54).

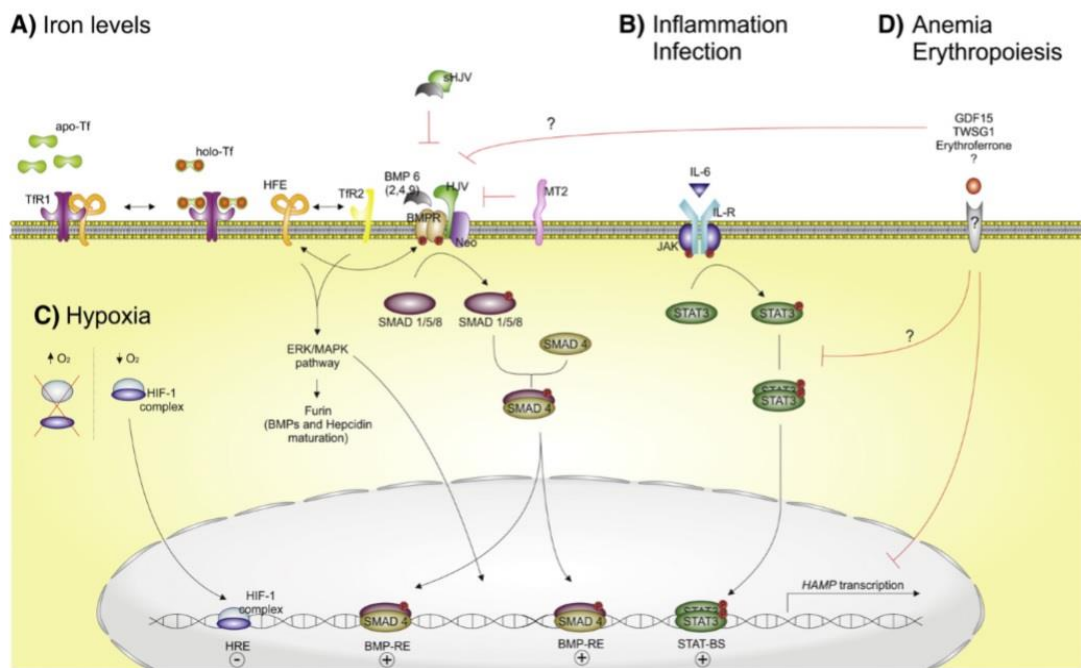


Figura 8. Regulación hormonal de la síntesis de hepcidina en condiciones fisiológicas y patológicas.

A.- Regulación de la síntesis en función de los niveles de hierro. En la membrana celular tiene lugar el sensado mediante los receptores solubles de transferrina (TfR1 y 2 y HFE) con la posterior activación de la vía BMP-SMAD, que estimula el gen HAMP a nivel nuclear para la síntesis de hepcidina.

B.- inflamación: Activación de la vía JAK2-STAT3 estimulada por la IL6.

C.- Hipoxia: Inhibición a nivel de HAMP en situaciones de hipoxia a través de los transcritores (HIF1 y HIF2)

D.- Eritropoyesis: Regulación negativa a través de diferentes moléculas (la más conocida ERFE).

Modificada de Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:1347-59 (7).

2.4 Valores normales de hepcidina

A pesar de los múltiples estudios realizados a lo largo de los años acerca de la hepcidina, del amplio conocimiento en la homeostasis del hierro y sus posibles utilidades terapéuticas, aún no se disponen de métodos estandarizados para su determinación. Esto es debido a que, por el momento, su medición se limita en exclusiva a la investigación, no a la práctica clínica habitual y, aunque algunos laboratorios la pueden cuantificar, no están unificadas las técnicas de realización ni acordados valores de referencia comunes. La mayoría de los estudios (como esta tesis doctoral), basan sus comparaciones en la medición de hepcidina en controles sanos incluidos en la muestra, por lo que los resultados no son extrapolables a otros estudios (55).

Las concentraciones en sangre de hepcidina van aumentando a lo largo del día, siguiendo un ritmo circadiano (33).

Por otro lado, se han demostrado diferencias en las concentraciones de hepcidina entre hombres y mujeres y en diferentes rangos de edad. En varones se mantienen constantes a lo largo de los años, con un incremento significativo a partir de los 80 años, probablemente en relación con comorbilidades añadidas (factores de riesgo cardiovascular, anemia del anciano...). En mujeres se han visto diferencias estadísticamente significativas; en la premenopausia se han demostrado valores inferiores que en la postmenopausia, probablemente por causa multifactorial (efecto de los estrógenos sobre la hepcidina comentado en apartados anteriores, comorbilidad asociada a la edad, etc...) (56, 57).

2.5 Métodos de medición de hepcidina

El desarrollo de técnicas para cuantificar los niveles de hepcidina en muestras biológicas es un tema aún por resolver. Los niveles absolutos de hepcidina pueden variar hasta diez veces en la población general dependiendo de la técnica y el laboratorio, así como del sexo, edad, hora de recogida de la muestra, etc. La detección de hepcidina puede ser complicada, debido a su tendencia para la agregación o pegarse a plásticos (58).

La determinación de hepcidina puede hacerse en suero, plasma, o en orina. No obstante, los niveles de hepcidina en orina no siempre se correlacionan con los niveles plasmáticos, ya que dependen de numerosas variables, como el filtrado glomerular, la

reabsorción tubular de hepcidina, producción local de hepcidina por células epiteliales en los túbulos, etc... (59).

Los métodos pueden dividirse en dos grandes grupos; inmunoanálisis y espectrometría de masas.

La espectrometría de masas es una metodología más cara que permite cuantificar, tanto la cantidad total de hepcidina como las isoformas activas. Si bien es cierto, que la cuantificación de las diferentes isoformas aún no ha demostrado utilidad.

La cuantificación mediante inmunoanálisis es una prueba más económica, que únicamente permite cuantificar la cantidad total de hepcidina, no obstante, es la más utilizada hoy en día en estudios a gran escala (55).

En este trabajo la cuantificación de hepcidina se ha realizado mediante inmunoanálisis (ELISA) que será explicado en detalle en el apartado de “material y métodos”.

2.6 Aplicaciones clínicas y terapéuticas de la hepcidina

Para poder desarrollar dianas terapéuticas de la hepcidina es importante comprender las entidades clínicas que cursan con alteraciones en la síntesis, degradación o regulación de esta molécula.

Situación de la hepcidina en diferentes patologías relacionadas con el hierro.									
	Déficit de hepcidina			Resistencia a hepcidina/déficit de ferropontina		Sobreexpresión sistémica de hepcidina			Sobreexpresión local de hepcidina
	HH	ATsH	HC	HH tipo4	Enf FPN	AFR	AI	E. Castleman	Cáncer
Hepcidina	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Absorción intestinal Fe	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	Normal
Liberación Fe por macrófagos	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	Normal
Fe Sérico	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	Normal
Fe tisular	↑	↑	↑	↑	↑	Normal	Normal	Normal	Normal

HH; Hemocromatosis hereditaria/ ATsH: Anemias con trastorno secundario de hierro/ HC: Hepatopatía crónica/ HH tipo4: Hemocromatosis tipo 4/ Enf FPN: Enfermedad de la ferropontina/ AFR: Anemia ferropónica refractaria/ AI: Anemia inflamatoria/ E. castleman: Enfermedad de Castleman.

Tabla 1: Situación de los niveles de hepcidina en diferentes patologías con trastorno de metabolismo de hierro subyacente.

Modificada de: Katsarou A, Pantopoulos K. *Hepcidin Therapeutics. Pharmaceuticals*.2018;9:11 (65).

2.6.1 Trastornos por déficit de hepcidina

2.6.1.1 Hemocromatosis hereditaria (HH):

La hemocromatosis hereditaria (HH) es la enfermedad derivada de la acumulación progresiva de depósitos de hierro en el hígado y otros tejidos, lo que conlleva la aparición de alteraciones en diversos órganos. Se tiende a denominar hemocromatosis a toda situación que conlleva sobrecarga férrica. No obstante, la hemocromatosis hereditaria es un subgrupo de trastornos genéticos que afectan al control de la absorción a nivel intestinal de hierro y su reciclaje desde otros lugares de obtención de hierro como sistema retículo-endotelial.

Esta enfermedad se debe a mutaciones genéticas de genes que codifican proteínas que intervienen en la homeostasis del hierro; fundamentalmente reduciendo la síntesis de hepcidina, y, por tanto, inhibiendo la regulación de la absorción de hierro (4). Es, por tanto, una enfermedad genética que afecta al eje hepcidina-ferroportina y produce, por tanto, sobrecarga férrica a distintos niveles.

Perspectiva histórica

El síndrome clínico clásico de hiperpigmentación, cirrosis y diabetes fue descrito en 1865 por Trousseau, pero el término hemocromatosis no fue acuñado hasta 1889 cuando Von Recklinghausen identificó el hierro como el pigmento depositado en los órganos afectados. Durante años este síndrome fue atribuido a toxicidad alcohólica, pero Sheldon, en 1935, describió un aumento de la absorción de hierro y definió la enfermedad como familiar y causada por un defecto congénito del metabolismo del hierro. En 1996, Feder et al. (60) identificaron el gen responsable y describieron la mutación del gen HFE por una sustitución de la tirosina por cisteína en la posición 282.

Definición

La hemocromatosis (H) pertenece a un grupo de enfermedades por sobrecarga de hierro; incluye formas hereditarias conocidas como hemocromatosis (anteriormente hemocromatosis genética (HG), primaria (HP) o hereditaria (HH) y formas no hereditarias o adquiridas denominadas hemocromatosis secundarias o sobrecarga de hierro secundaria.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva (salvo en un subtipo genético de HH) que se caracteriza por un aumento de obtención de hierro.

Fisiopatología

Se distinguen dos grandes grupos de hemocromatosis. El primero de ellos, con herencia autosómica recesiva, se caracteriza por un déficit de hepcidina, que se observa en la HH ligada a la mutación HFE (o HH tipo 1 o clásica), en la HH juvenil (asociada al gen de la hemojuvelina, tipo 2a o de la hepcidina o 2b) y en la HH tipo 3 (asociada con la mutación del gen de la transferrina) (61).

El déficit de hepcidina provoca un aumento de absorción de hierro a través de los enterocitos duodenales y liberación de hierro desde los sistemas de almacenaje (mediante la liberación del canal de transporte ferroportina). Esto aumenta el hierro plasmático y aumenta el índice de saturación de transferrina (IST). Cuando la capacidad de fijación de hierro está saturada (IST > 45 %) aparece en plasma el hierro en exceso no unido a transferrina (NTBI: *non transferrin bound iron*); tiene una alta capacidad de penetrancia en las células y contribuye a la sobrecarga y a la lesión celular. Cuando el IST es superior a 75 % aparece el hierro lábil en plasma o LPI (*labile plasma iron*), que es un componente redox activo que favorece la formación de radicales libres de oxígeno, que producen una alta toxicidad celular.

El segundo grupo de hemocromatosis, con herencia autosómica dominante, corresponde a mutaciones del gen de la ferroportina y a la interacción de ésta con la hepcidina. Hay descritas dos mutaciones, la H tipo 4a o tipo macrófago; provoca una disfunción de la ferroportina y acúmulo de hierro en macrófagos, aumento de ferritina, IST normal o bajo, anemia leve y afectación orgánica leve. La H tipo 4b, conocida como enfermedad de la ferroportina tipo hepático; se produce una ferroportina resistente a la hepcidina, por lo que está bloqueada su inhibición, y con ello, hay un acúmulo en los hepatocitos. Se comporta analíticamente como una hemocromatosis tipo 1 o clásica.

Manifestaciones clínicas

No todos los pacientes con la mutación genética clásica de la HH (homocigosis C282Y) presentan sobrecarga férrica; esta entidad se conoce como hemocromatosis potencial. En la actualidad la triada clásica de la HH hepatomegalia, hiperpigmentación cutánea y diabetes se presenta en menos de 8 % de los casos descritos.

Las manifestaciones clínicas suelen ser muy variadas. Existen diferentes grados de enfermedad, desde las mutaciones genéticas con niveles normales de ferritina hasta la lesión orgánica manifiesta con sintomatología grave. Se consideran órganos diana el hígado, corazón, articulaciones, glándulas tales como el páncreas, hipófisis o tiroides y el sistema nervioso central. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, tales como astenia, debilidad, artralgias, dolor abdominal o pérdida de peso. A medida que la enfermedad progresa y los niveles de ferritina se elevan, aparecen síntomas como hepatomegalia, esplenomegalia, hiperpigmentación cutánea, ascitis, angiomas hepáticos, artritis (generalmente segunda y tercera articulación metacarpo-falángicas), insuficiencia cardíaca, atrofia testicular, e incluso hepatocarcinoma (1 %) (ferritinas por encima de 1000 µg/l).

Además, los pacientes con HH tienen una mayor susceptibilidad a infecciones más virulentas por bacterias siderofílicas, como la *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes* o algunas especies de *Vibrios*.

En el 8º Congreso de la Sociedad Internacional para el Estudio de Hierro (BIOIRON) celebrado en Mayo de 2019 en Heidelberg (Alemania), se presentaron unas recomendaciones para cambiar la clasificación de las HH en función de sus formas clínicas (tabla 2) (61- 63).

- a) Hemocromatosis clásica, tipo 1 o asociada con el gen HFE: Existen varias variantes genéticas de esta enfermedad con distintos niveles de penetrancia. La homocigosis C282Y tiene una penetrancia entre 36 % y 76 %. Presentar la alteración genética no se considera condición suficiente para desarrollar la enfermedad, sino que se necesitan factores ambientales para desarrollarla. De hecho, a pesar de dicha penetrancia genética, la penetrancia de la enfermedad oscila entre 2-38 % en varones y entre 1-10 % en mujeres. Otros polimorfismos se han asociado también con esta entidad, como la heterocigosis C282Y, o las alteraciones del gen H63D, pero apenas tienen riesgo de presentar la enfermedad si no se asocia con otra condición clínica. Existe una heterocigosis compuesta C282Y/H63D que puede provocar la enfermedad de forma más leve.

- b) No asociadas con el gen HFE:
 - I. HH asociada al gen HJV: Suele afectar a individuos menores de 30 años. Se han descrito dos tipos, ambos transmitidos de forma recesiva. El tipo 2A está causado por mutaciones que afectan al gen de la hemojuvelina (el más frecuente). El 2B, causado por mutaciones en el gen HAMP. Es menos frecuente el daño hepático y más frecuente la afectación miocárdica que en el tipo anterior. Los pacientes suelen tener un mal pronóstico y fallecer de insuficiencia cardiaca.
 - II. HH asociada al gen TRF-2: Asociada con la mutación del gen del receptor 2 de la transferrina (TRF-2). Presenta un fenotipo similar al tipo 1 pero manifestaciones más graves y más precoces.
 - III. HH asociada al gen SCL40A1 o enfermedad de la ferroportina: Es la única variante con herencia autosómica dominante. Hay dos subtipos; 4a o tipo macrófago, que provoca una pérdida de función de la ferroportina y 4b, con alteración de la interacción hepcidina-ferroportina. Cursa con hiperferritinemia pero IST normal o bajo.

Diagnóstico

Durante los últimos años el diagnóstico de la HH se ha modificado, ya que, el cambio del modelo sanitario ha hecho que el diagnóstico sea más un hallazgo incidental en un control analítico que basado en la clínica. Como se ha mencionado anteriormente, la triada clásica de la HH se presenta únicamente en 8 % de los pacientes, aunque en algunas series únicamente en 1 %.

Diagnóstico analítico: Se deben solicitar unos análisis básicos con hemograma, bioquímica con perfil hepático y un perfil ferrocínético (IST, ferritina, transferrina y receptor soluble de transferrina), la determinación de sideremia carece de sensibilidad y especificidad. La elevación del IST es el primer marcador de sobrecarga férrica y la primera alteración analítica en pacientes con HH. Para establecer el diagnóstico de sobrecarga férrica se exige IST por encima de 45 % en al menos dos determinaciones en ayunas separadas entre ellas al menos dos meses. No obstante, un IST normal no descarta el diagnóstico de hemocromatosis, debido a formas de HH no clásicas, sobre todo la HH tipo 4a.

Diagnóstico genético: No es suficiente para el diagnóstico de la enfermedad, ya que se necesitan de factores ambientales y un síndrome clínico-analítico para el diagnóstico de la enfermedad. Se recomienda realizar el estudio genético en familiares de primer grado de pacientes afectados de la enfermedad ó confirmación genética en paciente con características analíticas (64).

Diagnóstico por imagen: La resonancia magnética (RM) hepática es la prueba de imagen de elección ya que permite cuantificar los depósitos de Fe en el hepatocito. Se caracteriza por una hipointensidad de señal en secuencias T2. Esta prueba es útil tanto para diagnóstico como para seguimiento. Esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo, y por tanto es muy útil para demostrar sobrecarga férrica en hígado. Se recomienda realizar RM cardíaca en pacientes con cardiomiopatía para cuantificar depósitos de hierro en miocardio.

Elastografía hepática: No ha sido validada como prueba diagnóstica para esta enfermedad. No obstante, tiene su indicación para evaluar el grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía manifiesta por sobrecarga de hierro.

Biopsia hepática: Fue considerada durante muchos años como el *gold standard* para el diagnóstico de sobrecarga de hierro. No obstante, actualmente no es necesaria gracias a la RM.

Actualmente se reserva la biopsia hepática para situaciones en las que la histología puede cambiar el manejo del paciente; Individuos con sobrecarga hepática grave en los que el diagnóstico genético es negativo o pacientes con ferritina > 1000 µg/l, y para descartar enfermedad neoplásica subyacente.

Nueva clasificación	Mutación genética	Herencia	Edad (años)	Alteraciones analíticas
Relacionada con HFE	HFE	Autosómica recesiva	40-50	IST elevado Hiperferritinemia
No relacionada con HFE	HJV	Autosómica recesiva	15-20	IST elevado Hiperferritinemia
	HAMP	Autosómica recesiva	15-20	IST elevado Hiperferritinemia
	TRF-2	Autosómica recesiva	30-40	IST elevado Hiperferritinemia
	SCL40A1	Autosómica dominante	10-80	IST normal o disminuído Hiperferritinemia
Digénica	Heterocigosis doble o heterocigosis/homocigosis en más de un gen implicado en el metabolismo del hierro.			
Molecularmente indefinida	No se ha podido incluir en ninguna de las anteriores a pesar de un estudio molecular completo.			

Tabla 2. Clasificación formas clínicas de hemocromatosis hereditaria según nueva clasificación de BIOIRON 2019, sus alteraciones genéticas, patrón de herencia y principales alteraciones analíticas

Modificada de Del Castillo Rueda A. Hemochromatosis: The new Heidelberg classification of 2019. Med Clin 2022;159:30-1.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es evitar lesiones en los órganos diana eliminando el hierro depositado.

Medidas higiénico-dietéticas: Se recomienda dieta pobre en hierro, como el hígado o limitar la cantidad de carne roja que se ingiere a la semana. Debe evitarse el consumo de alcohol y evitar dieta rica en vitamina C, puesto que aumenta la absorción intestinal de hierro.

Se aconseja, asimismo, evitar la obesidad, diabetes y dislipemia con dietas ricas en vegetales, cereales y frutas.

Flebotomías: Es el tratamiento de elección debido al coste-beneficio, efectividad, y la escasez de efectos secundarios. Mejora el pronóstico de los pacientes y la sangre obtenida puede ser utilizada para donación en bancos de sangre.

Indicaciones:

- Indicación absoluta con niveles de ferritina $> 1000 \mu\text{g/l}$ y $> 500 \mu\text{g/l}$ si lesión de órgano diana.
- Evidencia de lesión orgánica, como hipertransaminasemia, disfunción ventricular, etc.
- Sobrecarga hepática de hierro demostrada por resonancia magnética (RM) o biopsia hepática.

En contraposición, no están indicadas las flebotomías en pacientes con niveles de ferritina $< 500 \mu\text{g/l}$ asintomáticos sin evidencia de lesión de órgano o sobrecarga férrica independientemente de la alteración genética que presenten, ya que los niveles de ferritina en este caso no se correlacionan con sobrecarga de hierro.

Se distinguen dos fases de tratamiento: la fase de inducción, con flebotomías seriadas y frecuentes (habitualmente semanales) hasta alcanzar hemoglobinas (Hb) inferiores a 11 g/dl , IST $< 30\%$ o ferritina $< 50 \mu\text{g/l}$. Y posteriormente fase de mantenimiento, con pauta de donación cada 3 o 4 meses, según el sexo del paciente.

Eritroaféresis: Permite la extracción de más masa eritrocitaria manteniendo los factores de coagulación, proteínas y la volemia. Tiene mejor tolerancia que las flebotomías. No obstante, la flebotomía es el tratamiento de elección por su coste-efectividad.

Quelación de hierro: Indicado para pacientes con contraindicación, mala tolerancia o negativa a los tratamientos anteriores. Existen formulaciones subcutáneas o intramusculares, como la desferoxamina (DFO) u orales, como deferasirox o deferiprona.

Agonistas y antagonistas de la hepcidina: existen algunos estudios preclínicos y otros en fase clínica avanzada con fármacos moduladores de la hepcidina para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro. Así se ha comunicado el empleo a título experimental de minihepcidinas como agonistas de hepcidina, en el tratamiento de sobrecarga de hierro, y de heparinas no anticoagulantes y de lexaptetid como antagonistas de la hepcidina, en el tratamiento de anemias inflamatorias (65).

Trasplante hepático: Reservado para pacientes con hepatopatía avanzada con las mismas indicaciones que pacientes con hepatopatía por otras causas (66).

2.6.1.2 Anemia con sobrecarga de hierro

Algunos tipos de anemia como talasemias, anemias diseritropoyéticas o síndromes mielodisplásicos, entre otras, se asocian con hiperplasia medular y eritropoyesis ineficaz. Como se ha mencionado previamente, la eritropoyesis ineficaz estimula factores como la eritroferrona o el GDF 15, suprimiendo la síntesis de hepcidina, y provocando de esta forma una sobrecarga leve de hierro, comportándose como formas leves de hemocromatosis (67).

2.6.1.3 Hepatopatía crónica

La fibrosis hepática es la consecuencia de una enfermedad hepática avanzada, caracterizada por una disminución en el número de hepatocitos y un aumento de la matriz extracelular, inducido por las células hepáticas estrelladas. Éstas promueven la formación de tejido fibroso o cicatricial en el parénquima hepático. La progresión de esta formación de cicatrices genera nódulos de regeneración, lo que se conoce como hígado cirrótico (68). Muchas hepatopatías cursan con niveles bajos de hepcidina; no hay una explicación clara acerca de esto, hay diversas teorías en función de la patología subyacente que provoque el daño hepático. Lo que sí parece claro, es que los niveles bajos de hepcidina no sólo están relacionados con una sobrecarga férrica por los mecanismos explicados en los apartados anteriores. Parece que los niveles bajos de hepcidina estimulan las células estrelladas hepáticas, lo que produce una alteración en la arquitectura del parénquima hepático induciendo fibrosis e insuficiencia hepática. Se intentarán resumir las más importantes a continuación (Figura 9).

Hepatopatía alcohólica: La teoría más aceptada es que la hepatopatía alcohólica cursa con niveles bajos de hepcidina por dos motivos. El primero de ellos se encuentra en relación con un aumento en la secreción de lipopolisacáridos, que estimulan las células estrelladas, y con ello la fibrosis hepática (69). En segundo lugar, hay estudios que demuestran que los pacientes alcohólicos cursan con niveles más bajos de hepcidina, aunque no tengan afectación de la función hepática manifiesta (70). Se han propuesto varios mecanismos por los cuales el alcohol puede tener un efecto supresor sobre la hepcidina; Harrison-Findik et al. (71) lo atribuyen a la acción inhibitoria del alcohol sobre el potenciador de unión a la proteína C/EBP. Por otro lado, el alcohol interviene en las vías reguladoras de la hepcidina, más concretamente en la vía BMP/SMAD. Además, estudios con ratones arrojan resultados en los que parece que el consumo alcohólico induce señales de hipoxia con la consecuente supresión de la síntesis de hepcidina por este otro mecanismo (72). No obstante, dadas las múltiples teorías expuestas se necesitan estudios más amplios que aclaren estos aspectos.

Hepatopatía por virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis B (VHB): Se ha sugerido, que durante la infección aguda por VHC, mediante la disminución de los niveles de hepcidina, el virus puede protegerse de la respuesta inmune innata local, ya que la hepcidina, como antimicrobiano, podría inhibir la replicación viral. No obstante, en la hepatopatía crónica por VHC parece ser que los niveles de hepcidina estarían más en relación con el estatus del hierro y con la fibrosis hepática que con la carga viral (73,74). En estadios finales de la enfermedad los niveles bajos de hepcidina estarían más en contexto de la fibrosis hepática. En la hepatopatía por VHB crónica parece que en un principio los niveles de hepcidina se encuentran elevados, y van disminuyendo progresivamente a medida que se establece la fibrosis hepática. La diferencia en el comportamiento de la hepcidina entre estos dos virus podría residir en las diferencias en los mecanismos fisiopatológicos entre ambos, como el nivel de estrés oxidativo, la replicación viral, la coinfección con el virus de la hepatitis D o la cantidad de inflamación hepática producida (74, 75).

Hepatitis autoinmune: El mecanismo por el cual en esta patología se objetivan niveles bajos de hepcidina es un misterio. Se cree que se debe a los propios mecanismos inmunológicos que hacen que esto suceda, por ejemplo, se ha relacionado con estas variaciones a la interleuquina 22 especialmente,

no obstante, se necesitan estudios más amplios para aclarar esta cuestión (76).

Colestasis: Estudios que comparan la cirrosis colestásica con no colestásica demuestran niveles más bajos de hepcidina en la colestasis, lo que podría demostrar un mecanismo independiente en esta entidad. Se cree que con el acúmulo de ácidos biliares no fosforilados, se produce una fosforilación de la vía STAT3, y con ello, una supresión de la IL 6 y por ello de la hepcidina (77).

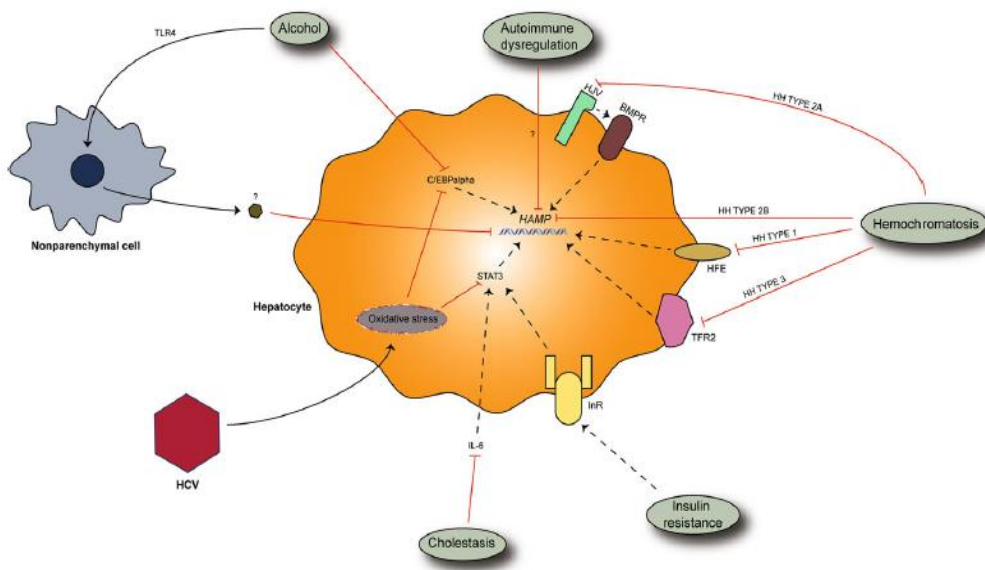


Figura 9. Mecanismos de disminución de los niveles de hepcidina en enfermedades hepáticas

Diferentes mecanismos patológicos subyacen en la disminución de los niveles de hepcidina; en HH los mecanismos son genéticos y han sido ampliamente comentados en el apartado anterior. El alcohol inhibe la acción de la hepcidina a través de su acción sobre la C/EBP y también a través de la vía del receptor TLR4. El VHC inhibe la hepcidina a través del estrés oxidativo, que también suprime la proteína C/EBP y la vía STAT3. La colestasis la inhibe inactivando la IL6 y por tanto la vía IL/STAT3. En la resistencia a la insulina ciertas señales se han relacionado con disminución de los niveles de hepcidina, aunque estos datos no son acordes con otros hallados, motivo por el cual no se han comentado en el texto previo.

Modificada de Vela D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker. Mol Med 2018;24:5. (71).

2.6.2 Trastornos por resistencia a la hepcidina: Hemocromatosis tipo 4 o enfermedad de la ferroportina

También denominada HH tipo 4. Se trata de un trastorno autosómico dominante, con una mutación del gen de la ferroportina o SLC40A1. Cursa con un aumento de la ferritina, con IST normal o bajo y un aumento en los niveles de hepcidina. Existen dos subtipos, la HH tipo 4a, con depósito de hierro fundamentalmente en los macrófagos y el 4b, más relacionado con mutaciones específicas que confieren a la ferroportina una resistencia a ser degradada cuando se produce su unión con la hepcidina (4).

2.6.3 Trastornos con aumento sistémico de niveles de hepcidina

2.6.3.1 Anemia ferropénica refractaria a hierro oral

Se trata de un trastorno genético autosómico recesivo englobado dentro de las anemias microcíticas congénitas, que se produce por mutaciones en el gen *TMPRSS6*, localizado en el *cromosoma 22q*, lo que conlleva una mutación en la matriptasa-2, cuya función principal, como ya se explicó anteriormente, es la de ser un regulador independiente de la síntesis de hepcidina mediante la vía BMP6/SMAD. Mutaciones a este nivel producen valores inapropiadamente altos de hepcidina. Clínicamente cursa con anemia microcítica hipocrómica (cifras de hemoglobina que suelen oscilar entre 6-9 g/dl), IST bajo (habitualmente por debajo de 5%) y ausencia de respuesta a la suplementación con hierro oral, por lo que dichos pacientes necesitan tratamiento con hierro parenteral. Para el diagnóstico de esta patología es imprescindible haber excluido previamente otras causas de anemia, como anemia ferropénica adquirida, trastornos malabsortivos primarios, talasemias, etc... (78).

2.6.3.2 Anemia inflamatoria

Quizá la anemia inflamatoria sea el paradigma de los trastornos con alteraciones de los niveles de hepcidina. Es una anemia producida por un trastorno en la distribución de hierro, con un secuestro periférico del mismo en los depósitos debido a niveles anormalmente altos de hepcidina estimulados por la estimulación de la cascada de inflamación, como se ha explicado en el apartado de regulación de esta molécula (ver figura 10). La anemia ferropénica y la inflamatoria son los dos tipos de anemia más frecuentes en el mundo, y no es infrecuente su coexistencia. Es en estos casos donde un correcto diagnóstico, en ocasiones dificultoso, resulta esencial para un adecuado tratamiento del trastorno subyacente y no causar yatrogenia al paciente.

Durante la inflamación, se produce un aumento del recuento total de leucocitos, con una disminución del hierro plasmático. Esto produce una disminución de precursores eritroides y produce una activación de macrocitos, lo que conlleva a un acortamiento en la vida media de los eritrocitos (79). La hiposideremia y la disminución del IST se desarrollan durante las primeras horas de una infección o de algún otro trastorno inflamatorio; se cree que es para prevenir la producción de hierro libre no unido a transferrina, que podría actuar como un estímulo para determinadas bacterias, predominantemente gram negativos (80). Por otro lado, un aumento de IL-6 y con ello un aumento de los niveles de hepcidina produce un secuestro periférico de hierro, lo que supone una disminución de la disponibilidad del mismo para la médula ósea en un momento de crisis en el organismo, lo que conlleva una “reprogramación” medular; el aumento de señales inflamatorias conlleva un aumento de precursores mieloides (ratio precursores mieloides/ eritroides 4:1), que concluye en la estimulación de mielopoyesis y linfopoyesis a expensas de eritropoyesis, todo ello a través de la activación del factor de transcripción PU.1. (81). Por otro lado, la inflamación tiene un efecto supresor sobre la eritropoyetina, según se ha demostrado en algunos modelos en ratones que han comparado la cantidad de eritropoyetina en ratones con anemia inflamatoria versus anemia ferropénica (82) (figura 6). Los estudios de medicina nuclear y de mediciones de CO exhalado (molécula de degradación del grupo hemo) han demostrado que en situaciones proinflamatorias la vida media de los eritrocitos se acorta de 120 días a unos 90 aproximadamente. Estos hallazgos se han comprobado incluso en pacientes que no padecían anemia (83).

El diagnóstico de anemia inflamatoria se basa en IST disminuido con aumento de la ferritina y elevación de otros reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación eritrocitaria. El verdadero reto es diagnosticar la coexistencia de anemia ferropénica y anemia de trastornos crónicos, dada la falta de moléculas específicas, hasta el descubrimiento de la hepcidina, que pudieran orientarnos a este respecto.

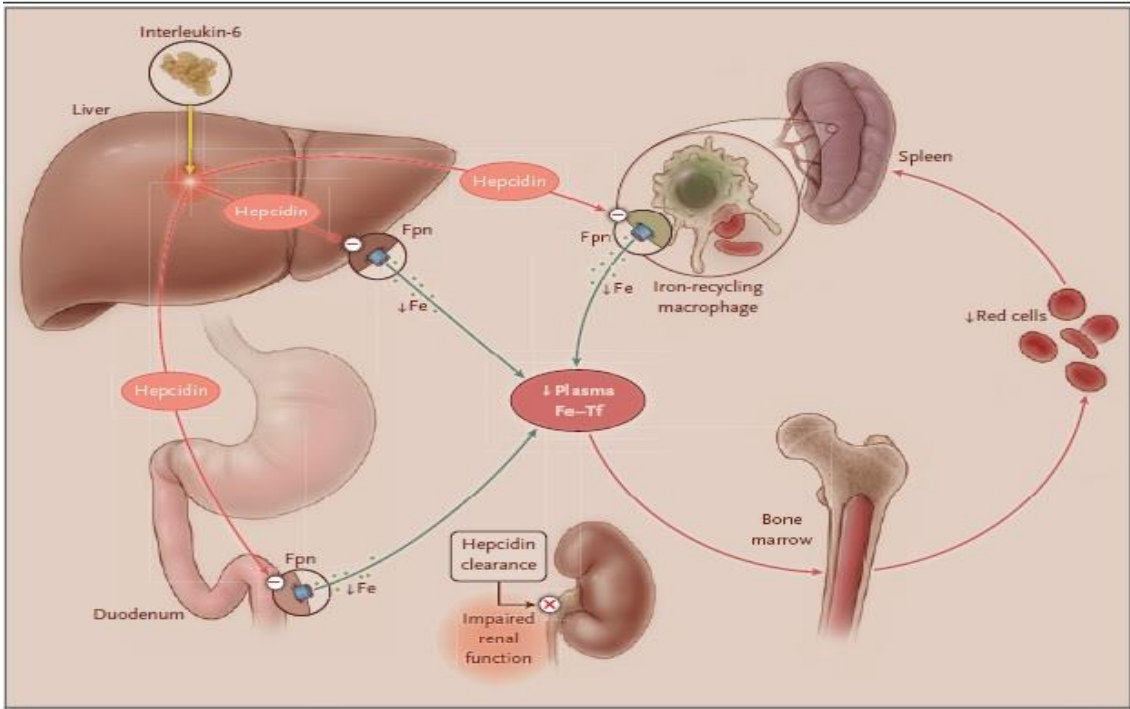


Figura 10: Cambios en la homeostasis del hierro en la anemia inflamatoria

Esta imagen muestra la restricción de la disponibilidad de hierro debido a niveles altos de hepcidina y su unión a la ferroportina.

Modificada de Ganz T. Anemia of Inflammation. N Engl J Med 2019;381:1148-57 (79).

Fe-TF: Hierro unido a transferrina.

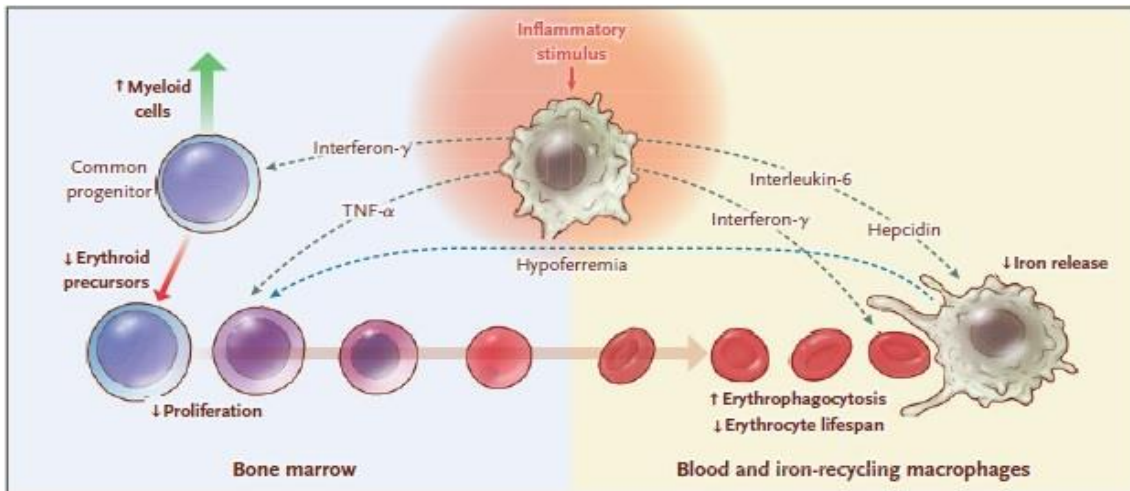


Figura 11: Patogénesis de la inflamación sistémica en la anemia.

La inflamación se caracteriza por altos niveles de citoquinas, lo que estimula la formación de precursores mieloides a expensas de eritroides (interferón gamma, que también interviene en la disminución de la vida media de los eritrocitos). EL factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) inhibe la síntesis de precursores eritroides. La IL6, por su parte, inhibe la liberación de hierro de los macrófagos a través del aumento de los niveles de hepcidina, inhibiendo así la proliferación de eritroblastos.

Modificada de Ganz T. Anemia of Inflammation. N Engl J Med 2019;381:1148-57 (79).

2.6.3.3 Enfermedad de Castleman

Se trata de un trastorno linfoproliferativo en el que se ven implicados varios órganos. Cursa con adenopatías, hiperactivación del sistema inmune, aumento de secreción de citoquinas (especialmente IL 6) y en casos avanzados, disfunción multiorgánica. La clave fisiopatológica de esta enfermedad se encuentra en la sobreexpresión de IL6, y con ello de hepcidina (84). Esto hace que además de los síntomas anteriores, los pacientes presenten anemia por secuestro periférico de hierro. Las últimas estrategias terapéuticas en investigación van destinadas al bloqueo de la IL 6 con diferentes tratamientos biológicos (85).

2.6.4 **Sobreexpresión local de hepcidina: enfermedad tumoral**

En las células tumorales hay una regulación autocrina de la interacción hepcidina-ferroportina de manera que hay una retención local de hierro, que es esencial para la proliferación celular y el crecimiento tumoral (86) (Figura 12).

Diferentes moléculas se han identificado en estos mecanismos, una de las más conocidas es la Lipocalina 2 (LCN2), una proteína secretada en diferentes tumores y que supone una forma alternativa de transporte de hierro y se encuentra estimulada en algunos tipos de tumores. LCN2 regula tanto la entrada como salida de hierro de la célula y, por tanto, favorece su crecimiento o incluso promover la apoptosis (87). Por otro lado, la ferritina se ha demostrado que se encuentra estimulada en diferentes tumores como cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme y linfoma de Hodgkin (86- 88).

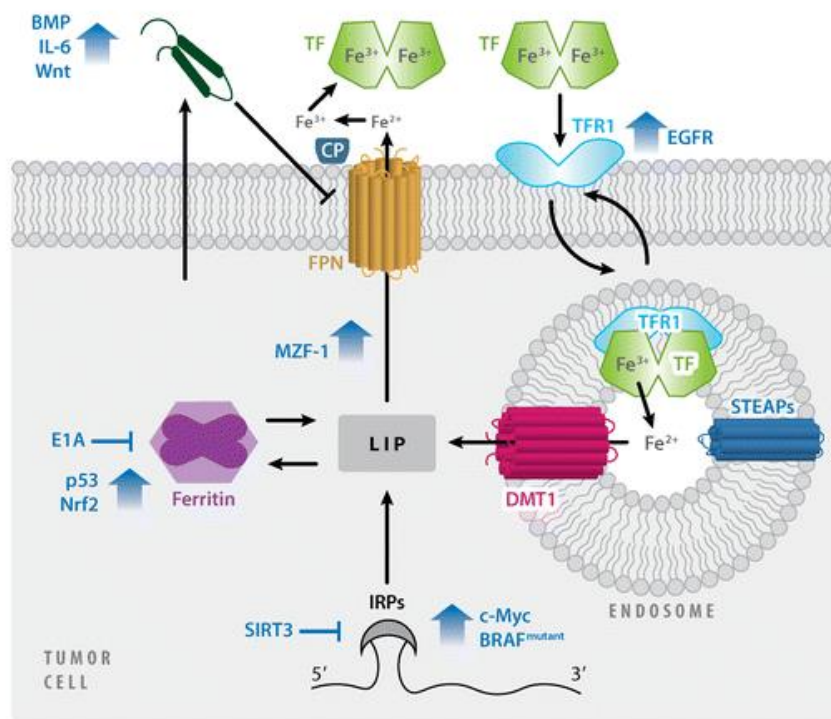


Figura 12: Regulación del metabolismo de hierro (Fe) en cáncer

La disregulación de la homeostasis de hierro en las células tumorales está promovida por los oncogenes. El almacenaje de hierro se encuentra alterado por la supresión de la ferritina por E1A, estimulado por p53 y el factor nuclear Nrf2. El transporte de Fe a través de la ferroporina (FPN) se encuentra alterado por c-myc, mutaciones en el BRAF y SIRT3.

Modificada de Torti, S.V.; Manz, D.H.; Paul, B.T.; Blanchette-Farra, N.; Torti, F.M. Iron and Cancer. Annu. Rev. Nutr. 2018, 38, 97–125 (86).

2.6.5 Enfermedades infecciosas

Hay bacterias conocidas como bacterias siderófilas, que son predominantemente bacterias Gram negativas como *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como el parásito de la malaria (*Plasmodium falciparum* y *vivax*, como más frecuentes). Este tipo de gérmenes precisan hierro para ampliar sus factores de virulencia. Nuestro organismo cuenta con mecanismos defensivos como la secreción de lactoferrina (para quelar el hierro) o la lipocalina-2 (que se une a la pared de este tipo de bacterias para impedir la entrada de hierro) (89). Se ha demostrado también que situaciones de ferropenia en zonas endémicas de África tienen cierto efecto protector contra la malaria (90). La quelación de hierro es un tratamiento alternativo o complementario en los tratamientos clásicos antiinfecciosos (91). Están comenzando a realizarse algunos estudios en pacientes sépticos utilizando hepcidina como marcador diagnóstico y pronóstico similar a procalcitonina con resultados prometedores (92).

Otras publicaciones, como la de Stefanova et al. (80) realizaron un estudio en el que intentaron demostrar tres premisas fundamentales; la primera de ellas que las bacterias se aprovechan del hierro libre no unido a transferrina (NTBI), que como se ha explicado en apartados anteriores, es mayor en situaciones de sobrecarga de hierro, especialmente en pacientes con hemocromatosis hereditaria. Este hecho ya se ha demostrado en otros estudios (89). La segunda, intentaron partir de situaciones similares en las que hubiese ausencia de hepcidina, para lo que utilizaron ratones con un gen inactivador de hepcidina, y la tercera, intentar demostrar que la hepcidina juega un papel importante en los factores de virulencia de las bacterias siderófilas y, en caso de concluir dicha premisa, poder utilizar minihepcidinas para el tratamiento de infecciones graves por dichas bacterias (93). Los resultados de dicho estudio fueron poco concluyentes, no obstante, estas líneas de investigación hacen pensar que, en un futuro, las minihepcidinas pueden ofrecer un campo de tratamiento inimaginable hace años en ciertas infecciones bacterianas.

2.7 Aplicaciones terapéuticas: la necesidad de encontrar dianas terapéuticas

Encontrar dianas terapéuticas para la regulación del eje hepcidina-ferroportina podría aportar múltiples beneficios a pacientes con alteración en la expresión de hepcidina. Varios grupos de trabajo están desarrollando diferentes moléculas en esta dirección.

En pacientes con déficit primario de hepcidina (HH) el *gold standard* de tratamiento son las flebotomías, no obstante, no revierten el daño hepático, la cardiomiopatía o el hipogonadismo por sobrecarga de hierro. Además, los objetivos (en cuanto a niveles de ferritina) y duración del tratamiento no están claramente definidos (94).

En la anemia con sobrecarga de hierro, el tratamiento de elección son los quelantes de hierro (desferrioxamina, deferiprona y deferasirox) (95). Éstos no previenen la absorción de hierro intestinal y además no están exentos de efectos adversos tales como agranulocitosis, exantema cutáneo, alteraciones gastrointestinales o retinopatía. La reposición de hepcidina podría suponer una cura para la HH; a favor de esta teoría hay un estudio con ratones que demuestra la normalización en los niveles de hepcidina y de hierro en los depósitos, así como un aumento en la eritropoyesis (96, 97).

En pacientes con trastornos por sobreexpresión de hepcidina, como la anemia ferropénica refractaria a hierro oral, el tratamiento suele ser hierro parenteral, con el cual, en la mayoría de los casos, no se corrige completamente la anemia del paciente (98). El control de esta sobreexpresión de hepcidina utilizando antagonistas de la hepcidina podría mejorar la respuesta de estos pacientes al tratamiento con hierro oral.

En el caso de la anemia inflamatoria, donde el hierro se encuentra secuestrado en los depósitos debido a un aumento en los niveles de hepcidina, utilizar estos fármacos podría mejorar este tratamiento, sobre todo en aquellos que precisen de transfusiones sanguíneas (que conllevaría una mayor sobrecarga de hierro) (99).

En situaciones de sobrecarga férrica y padecen infecciones por patógenos siderofílicos, fármacos agonistas de la hepcidina podrían reducir la mortalidad. Esta teoría se basa en pacientes con sobrecarga férrica con IST por encima de 70 % y con ello presencia de hierro libre no unido a transferrina tienen un aumento en la probabilidad de infección por estas bacterias y de infecciones más graves. Basados en modelos en ratones, la administración de antagonistas de hepcidina podría disminuir la mortalidad en dichos pacientes (100, 101).

Existen ciertas patologías emergentes, como el SARS COV2, que han demostrado una estimulación excesiva de la cascada de inflamación. La hepcidina podría tener un papel diagnóstico, pronóstico y terapéutico en este tipo de patologías (103) (104).

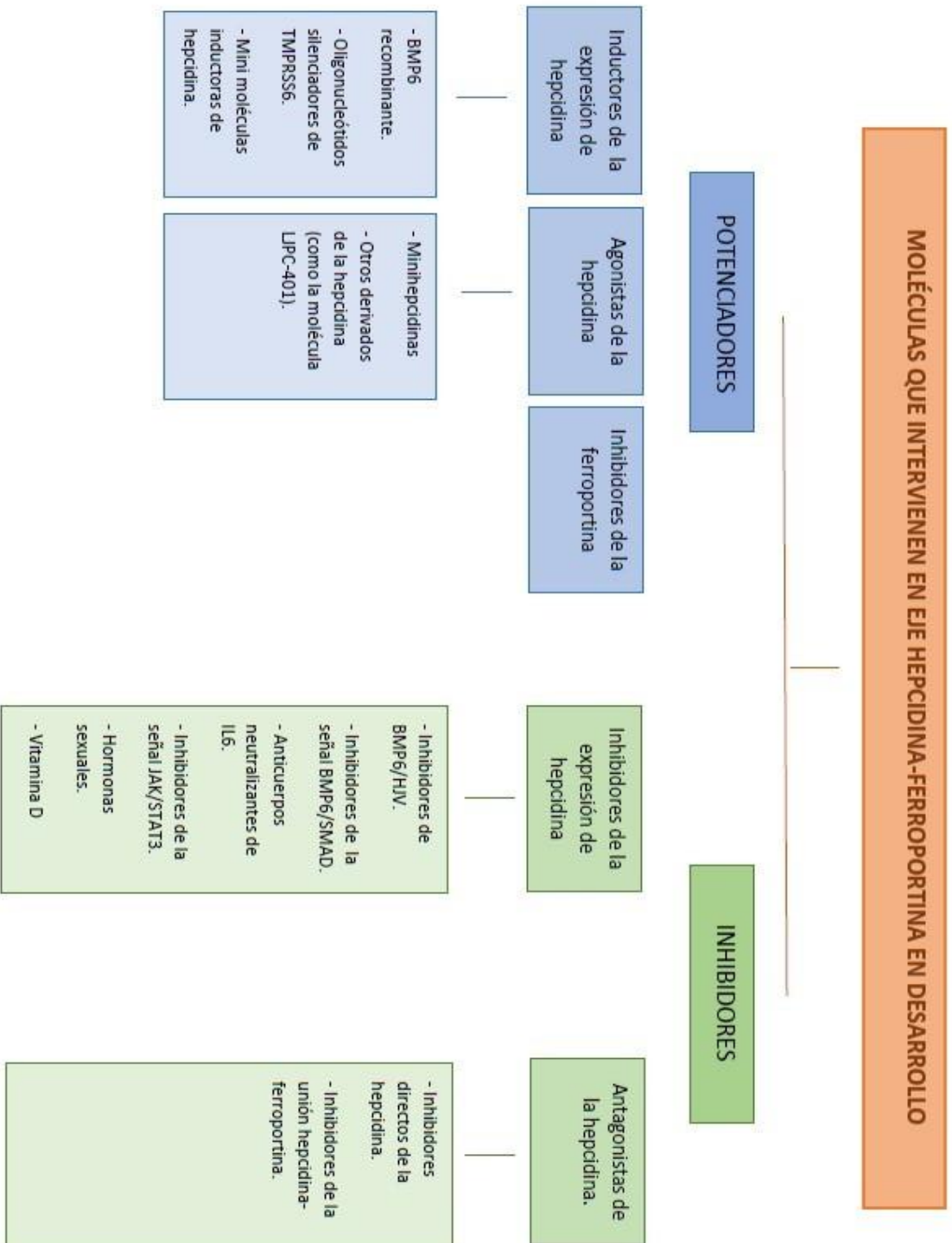


Figura 13: Moléculas en investigación como posibles dianas terapéuticas

3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La hepcidina es una hormona en proceso de estudio desde su descubrimiento en el año 2000. Cada vez hay más estudios moleculares acerca de su morfología, comportamiento y su regulación. Estos hallazgos han aportado información fundamental hasta antes desconocida en la regulación de la homeostasis del hierro. No obstante, queda mucho camino por recorrer en el entendimiento de su papel como mediador inflamatorio, defensivo, etc... en diversas patologías.

Revisando la bibliografía más reciente, llama la atención que los estudios realizados son, en su mayor parte, a nivel molecular o experimentales con animales.

Poco a poco van surgiendo algunos estudios destinados a explicar su papel en determinadas situaciones clínicas de la patología humana, no obstante, quedan muchos aspectos por aclarar, como la utilidad de la hepcidina en la práctica clínica habitual, los valores normales de esta hormona a nivel poblacional, los posibles factores de confusión que pueden modificarlos, etc...

El objetivo de este trabajo es trasladar los hallazgos de los estudios a nivel experimental a la práctica clínica diaria para evaluar la verdadera utilidad de su determinación. Para ello, es indispensable conocer los valores de hepcidina en diferentes situaciones clínicas (como distintas formas de hemocromatosis, patologías con sustrato inflamatorio subyacente, etc...), lo que justifica el planteamiento de esta tesis doctoral.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La determinación de los niveles de hepcidina puede ser una herramienta diagnóstica y pronóstica en determinadas patologías en medicina, como en trastornos del metabolismo del hierro, enfermedades con sustrato inflamatorio o en algunos tipos de anemia.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer los valores y el comportamiento de la hepcidina en distintas situaciones clínicas, tanto en pacientes ingresados por diversas patologías como en pacientes ambulatorios en seguimiento por trastornos del metabolismo del hierro.

Objetivos secundarios:

- Identificar posibles factores que puedan interferir en la utilidad de la determinación de hepcidina para el diagnóstico de estos procesos.
- Correlacionar los niveles de hepcidina con otros valores analíticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: Observacional, transversal, descriptivo, prospectivo.
- Población a estudio: Pacientes pertenecientes al Área sanitaria 1 de La Comunidad de Madrid atendidos en el Hospital Gregorio Marañón (centros de salud de Adelfas, Arroyo de la media Legua, Artilleros, Ibiza, Numancia, Pacífico, Pavones, Peña Prieta, Torito, Valdebernardo y Villablanca).
- Muestra: Mediante un muestreo consecutivo no probabilístico se seleccionaron pacientes durante el periodo enero de 2012-diciembre de 2015. Estos pacientes eran pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Los pacientes fueron seleccionados por el equipo médico de del servicio de medicina interna, tanto de hospitalización (pacientes ingresados por diferentes patologías), como pacientes ambulatorios afectos de trastorno de metabolismo del hierro o hipoferritinemia que realizaban seguimiento en la consulta de Ferropatología y Radicalosis. Todas las muestras de suero fueron recogidas a primera hora de la mañana para evitar el posible efecto del ritmo circadiano en los resultados, junto con el resto de analítica de estudio según protocolo habitual en pacientes con trastornos del metabolismo del hierro.
- La selección de pacientes de ambos sexos se hizo sin límite de edad, a partir de los 18 años, que precisaran ingreso hospitalario o estudio ambulatorio.
- Se recogió un grupo control para la hepcidina, constituido por donantes de sangre que acudían al banco de sangre del Hospital 12 de Octubre, donde se realizó la determinación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados en el servicio de medicina interna que de forma ocasional y aleatoria y dentro de la determinación analítica a su ingreso se recogía una muestra para la determinación de hepcidina.
- Pacientes en consulta monográfica de Ferropatología, a los que también de forma ocasional y aleatoria, y dentro del resto de analítica habitual para el estudio del metabolismo del hierro por sospecha de sobrecarga, se incluía una muestra para la determinación de hepcidina.

Criterios de exclusión:

- No se ha considerado ningún criterio de exclusión, salvo situaciones de coma o pre-mortem.

Grupos de estudio

- Grupo 1: Pacientes hospitalizados por diferentes motivos en el servicio de medicina interna.
- Grupo 2: Pacientes con hemocromatosis clásica con genotipo HFE (homocigosis C282Y o heterocigosis compuesta C282Y/H63D).
- Grupo 3: Pacientes en seguimiento por hiperferritinemia o hemocromatosis sin genotipo HFE (o no HFE).
- Grupo 4: Grupo control: Donantes del banco de sangre del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

1.1. Aspectos ético-legales

Todos los procedimientos de este estudio se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos de nuestras instituciones, con el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Gregorio Marañón del 3 de octubre de 2013 y con la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de junio de 1964, enmendada y clarificada en posteriores asambleas hasta la 64ª en Fortaleza en octubre 2013. Este estudio fue avalado por el Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Gregorio Marañón. A todos los pacientes se les informó de que aparte de la analítica habitual para estudio del motivo de consulta o ingreso, se realizaría una determinación analítica para valorar su utilidad y posibles correlaciones con su situación clínica. Para la solicitud de extracción de esta molécula se obtuvo el consentimiento verbal de los pacientes y se anotó dicho consentimiento en la historia clínica. Los pacientes consintieron en este estudio con el compromiso de guardar confidencialidad e intimidad, así como información de resultados y consecuencias, según la práctica médica habitual.

1.2. Financiación

Los pacientes incluidos en este estudio forman parte de las investigaciones realizadas por el grupo de trabajo: Trastornos del metabolismo del hierro adscrito al área de investigación prioritaria número 7 (Patología de Grandes Sistemas y Trasplante de Órganos) del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Gregorio Marañón. La determinación de hepcidina, financiada por la Fundación Mutua Madrileña (expediente 210/0008) y por el Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), expediente PI 10/00196). Se realizó en el laboratorio de porfirias, hemocromatosis y anemias del Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre. En ambos proyectos de investigación en salud la investigadora principal fue la Dra. María José Morán Jiménez y los investigadores colaboradores el Dr. D. Alejandro del Castillo Rueda y el Dr. D. Luis Antonio Álvarez Sala Walther.

2 MATERIAL

Los datos de los pacientes fueron obtenidos del sistema informático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón *documentación clínica*[®] y posteriormente *HP-HCIS*[®].

Los datos se recogieron en base de datos en Excel[®] versión 16.0 Y posteriormente exportados y analizados en el programa estadístico SPSS[®] versión 25.

3 MÉTODO

La muestra analítica recogida siempre formaba parte de otra serie de peticiones para el estudio completo del paciente en relación con la patología que justificaba su ingreso o su atención en consulta.

Una vez recogida la muestra, los tubos de sangre de hemograma bioquímica y coagulación para la obtención de la analítica convencional, se procesaban en el laboratorio central del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La muestra de plasma para la hepcidina se centrifugaba en una centrifugadora a 1.500 revoluciones por minuto durante 10 minutos y era congelada para su almacenamiento. Una vez al mes se llevaban las muestras (eran transportadas en una nevera portátil) al instituto de investigación del Hospital 12 de Octubre de Madrid para su procesamiento.

Los valores analíticos analizados en el laboratorio de bioquímica del Hospital Gregorio Marañón fueron realizados por diferentes analizadores:

- Hemograma: DxH900 (*Beckman Coulter, Brea, California, USA*)[®].
- Perfil ferrocínético, función renal (creatinina, urea), colesterol total y triglicéridos: ADVIA Chemistry XPT (*Siemens, Munich, Germany*)[®].
- Ferritina: Alinity i (*Abbott, Lake Forest, Illinois, USA*)[®].
- Fibrinógeno: ACL TOP 750 (*Werfen, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*)[®].

La hepcidina fue analizada en el laboratorio de investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, mediante el método ELISA competitivo (commercial enzyme-linked immunosorbent kit (DRG instruments, GmbH, Marburg, Germany ®)(Figura 14).

Todos los datos de los pacientes (incluidos los valores de laboratorio considerados en el estudio), eran recopilados a través del programa de documentación clínica del Hospital Gregorio Marañón y registrados en la base de datos en formato Excel y posteriormente exportados a SPSS versión 25. La evolución clínica de los pacientes y el proceso de ingreso o seguimiento en consultas era seguido de forma periódica para ver la evolución clínica de los mismos, monitorización de reingresos y seguimiento al alta (figura 15).

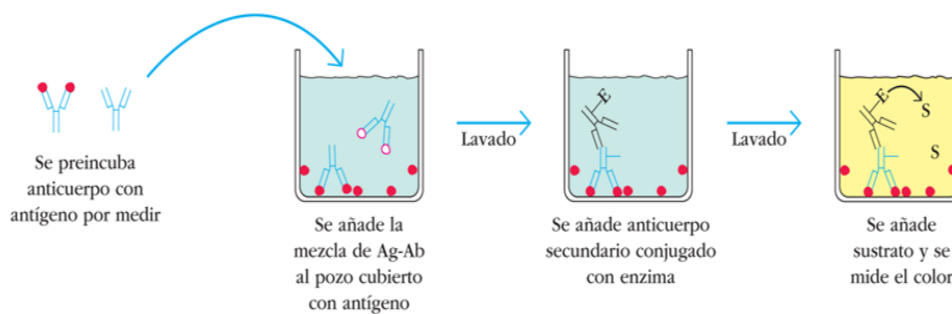


Figura 14: Esquema de la técnica ELISA competitivo.

El ELISA competitivo tiene como objetivo la cuantificación de una proteína, metabolito o anticuerpo determinado, mediante la unión antígeno-anticuerpo. La enzima añadida en el paso tres, es lo que aporta el color a la muestra problema, que posteriormente se mide mediante un espectrofotómetro.

Imagen modificada de: Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A, Patricia P. Jones. KUBY. Inmunología. 7.^a ed. McGraw-Hill; 2013.

3.1 Método estadístico

Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se han empleado la media aritmética y la desviación estándar $\bar{x}(DE)$ o la mediana y el rango intercuartílico Md(IQR), dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad determinado mediante el test de Shapiro Wilks .

Para las variables categóricas se han empleado las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas se usaron los diagramas de barras o de sectores, para variables categóricas; y los de barras de error o de cajas, para variables cuantitativas que asuman o no, respectivamente, el supuesto de la normalidad.

Estadística analítica

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica se empleó el test t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulneraba el supuesto de la normalidad se empleó el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valoró en ambos casos mediante la diferencia de las medianas.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y dependiente cuantitativa se estimó con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano o no (K-S o S-W), respectivamente, de dicha variable cuantitativa. Las comparaciones múltiples post hoc se efectuaron mediante el test de Bonferroni; o con el test de las medianas, para distribuciones no paramétricas, previa corrección del nivel de significación estadística según el número de comparaciones.

Para determinar la relación entre dos variables cuantitativas, se empleó una correlación bivariada o Rho de Spearman. Se obtendría el correspondiente coeficiente de correlación (r).

En todos los casos, como grado de significación estadística se ha empleado un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 25.

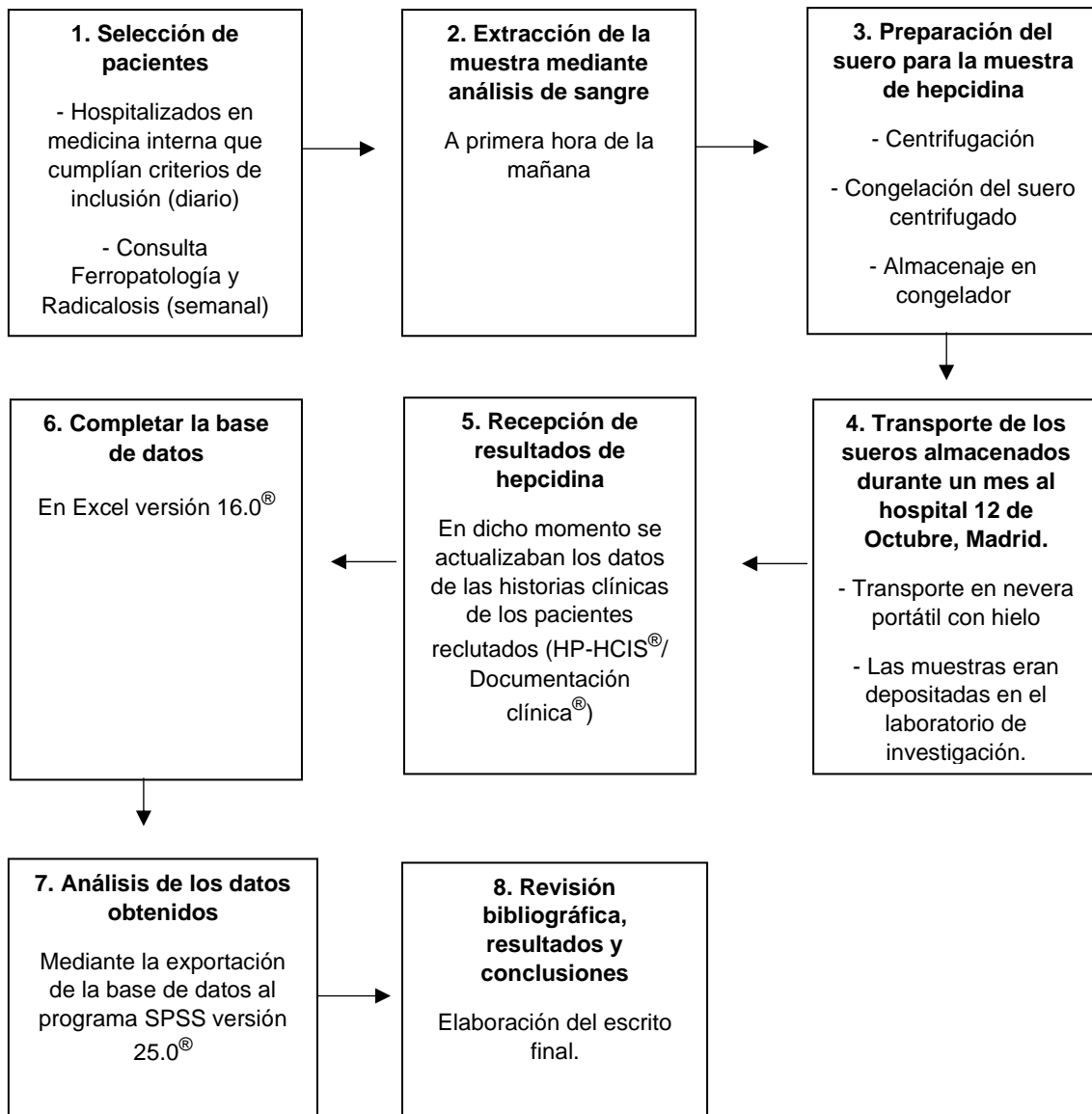


Figura 15. Procedimiento utilizado para la recogida de las muestras y la información clínica

3.2 Variables a estudio

- INDEPENDIENTES:

- Variable de agrupación (politómica): Se determinaron las siguientes categorías:
 - Grupo 1: Pacientes hospitalizados por diferentes motivos en el servicio de medicina interna.
 - Grupo 2: Pacientes con hemocromatosis clásica HFE.
 - Grupo 3: Pacientes con hiperferritinemia secundaria o formas no clásicas de hemocromatosis (no HFE).
 - Grupo 4: Grupo Control: Donantes de sangre en los que se ha realizado medición de hepcidina.

- DEPENDIENTES:

- Hpcidina (cuantitativa continua). Se miden en suero en nanogramos/litro
- Ferritina (cuantitativa continua). Se mide en nanogramos/litro
- Hemoglobina (cuantitativa continua): gramos/ decilitro (g/dl)
- Área de distribución eritrocitaria (ADE) (cuantitativa continua)
- Plaquetas (cuantitativa continua): plaquetas/microlitro
- Velocidad de sedimentación globular a la primera hora (VSG) (cuantitativa continua): milímetros/hora
- Fibrinógeno: cuantitativa continua. miligramos/decilitro (mg/dl)
- Creatinina: Cuantitativa continua (mg/dl)
- Urea: cuantitativa continua (mg/dl)
- Filtrado glomerular: cuantitativa continua (ml/min)
- Colesterol total: cuantitativa continua (mg/dl)
- Triglicéridos: cuantitativa continua (mg/dl)
- Hierro plasmático: cuantitativa continua. Microgramos/decilitro (mcg/dl)
- Índice de saturación de transferrina: "Porcentual"

- VARIABLES DE CONTROL Y SOCIODEMOGRÁFICAS

Antecedentes personales (variables dicotómicas: presencia o ausencia de estas características).

- Hipertensión arterial (HTA): Considerando como hipertensión arterial pacientes diagnosticados de HTA previamente a la inclusión en este estudio según las *Guías Europeas ESC/ESH 2018* sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (tomando en consideración cifras de presión arterial por encima de 140/90 mmHg). En nuestra base de datos los pacientes estaban diagnosticados de hipertensión arterial y recibían tratamiento crónico para dicha entidad.

- Diabetes mellitus: Según las guías clínicas de diabetes mellitus (*Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes, enfermedad cardiovascular de 2019 en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD)*), se establece el diagnóstico de diabetes Mellitus si se cumplen los siguientes criterios:
 - Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
 - Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl o ≥ 7 mmol/l ó glucosa plasmática a las dos horas de poscarga ≥ 200 mg/dl o $\geq 11,1$ mmol/l ó cualquier medición de glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl o 11,1 mmol/l y síntomas compatibles con diabetes mellitus.

- Dislipemia: Según las guías clínicas europeas de 2019 se define dislipemia según los siguientes criterios (105):
 - Hipercolesterolemia: Colesterol total ≥ 200 mg/dl ó cifra de colesterol LDL ≥ 130 mg/dl.
 - Hipertrigliceridemia: Triglicéridos ≥ 200 mg/dl (considerando valores límite cifras por encima de 150 mg/dl).
 - Dislipemia mixta: Colesterol total ≥ 200 mg/dl y triglicéridos ≥ 150 mg/dl.

- Obesidad: Se define obesidad según las guías *NICE 2014* (106) como: índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m².

- Enolismo o consumo perjudicial de alcohol: Se ha tomado en cuenta las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en las que

se describe como consumo perjudicial de alcohol el consumo regular diario de entre 20 y 40 gramos de alcohol en mujeres y de 40 a 60 gramos en varones (107).

- Esteatosis hepática: Según el Documento de Consenso de manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) de 2018 se define la EHGNA como la acumulación excesiva de grasa hepática, que se asocia con una resistencia a la insulina (RI), y se define por la presencia de esteatosis en > 5 % de los hepatocitos según lo indicado por el análisis histológico o por una fracción grasa de densidad protónica (que proporciona una estimación aproximada de la fracción de volumen de material graso presente en el hígado) > 5,6 % según lo indicado por la espectroscopia de resonancia magnética protónica (1H-MRS) o la resonancia magnética (RM) selectiva de grasa/agua cuantitativa. La EHGNA incluye dos trastornos anatomopatológicamente diferentes, que tienen pronósticos distintos: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); esta última abarca un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, del que forman parte la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) (108).
- Neoplasia activa: En este grupo se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de enfermedad tumoral activa (bien por que recibían tratamiento activo ó porque realizaban seguimiento periódico en consultas de oncología médica).
- Enfermedad inflamatoria previa conocida: Pacientes diagnosticados de determinadas patologías con un sustrato inflamatorio crónico, como fueron enfermedades autoinmunes sistémicas, patología reumatológica con componente inflamatorio o pacientes que recibían tratamiento inmunomodulador de forma crónica.
- Insuficiencia renal crónica conocida: Para la inclusión de pacientes en este grupo se han seguido los criterios de las guías KDIGO de definición de la enfermedad renal crónica (ERC): La ERC se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal o la reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m². Se han incluido como marcadores de daño renal los siguientes (109):

- Albuminuria elevada
 - Alteraciones en el sedimento urinario
 - Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
 - Alteraciones estructurales histológicas
 - Alteraciones estructurales en una prueba de imagen
 - Trasplante renal
- Sobrecarga férrica: es la situación derivada de un aumento de los depósitos de hierro y la toxicidad que produce. La sobrecarga férrica resulta de un exceso de absorción de hierro, que puede ser primaria (como en enfermedades genéticas como hemocromatosis hereditaria) o secundaria o adquirida (como en el alcoholismo, ciertas hepatopatías, alteraciones en la eritropoyesis, etc). Se define con niveles de ferritina por encima de 200 µg/l en mujeres y 300 µg/l en varones (4).
 - Ferropenia: Es la situación derivada de unos niveles de ferritina insuficientes para abastecer las necesidades básicas del organismo. EL resultado de ferropenia es eritropoyesis con deficiencia de hierro y consecuentemente anemia. Se define habitualmente por cifras de ferritina por debajo de 30 µg/l en pacientes sanos o por debajo de 70 µg/l en pacientes que tienen un trastorno inflamatorio/infeccioso concomitante (110).

Motivo de ingreso (Variables dicotómicas)

- Infección activa: es la enfermedad causada por la invasión de agentes patógenos en un organismo. En nuestro estudio se consideró infección activa en pacientes con síntomas y signos de un proceso infeccioso de cualquier índole con pruebas complementarias (radiográficas, laboratorio o microbiológicas) que apoyaran el diagnóstico.
- Enfermedad inflamatoria crónica: Se ha considerado como enfermedad inflamatoria cualquier enfermedad con sustrato inflamatorio crónico, como por ejemplo enfermedades autoinmunes o reumatológicas, por ejemplo.
- Neoplasia activa: Pacientes diagnosticados de enfermedad tumoral que hemos considerado activa si estaban pendientes de inicio de tratamiento

oncológico, recibiendo tratamiento activo o aún en revisión oncológica por haber terminado tratamiento recientemente.

- Insuficiencia cardiaca: Se han incluido los pacientes que cumplían con los criterios tomados de las guías clínicas europeas de insuficiencia cardiaca de 2016 (111).
- Fracaso renal agudo: Deterioro de la función renal (medido por diferentes marcadores) o disminución de la capacidad renal para filtrar los productos nitrogenados de desecho, instaurada de horas a días (112).
- Anemia: La definición de anemia varía según la edad del paciente. En nuestra muestra, dado que sólo tratamos con pacientes adultos, hemos simplificado tomando por anemia cifras de hemoglobina por debajo de 12 gramos por decilitro (g/dl) en mujeres y 13 gr/dl en varones (113).

RESULTADOS

Los pacientes de nuestra muestra se dividieron en cuatro grupos, en función de la patología por la que precisaban atención en el servicio de medicina interna.

El grupo 1 corresponde a pacientes hospitalizados. A su vez, dentro del grupo 1 se diferenciaron diferentes subgrupos o categorías dependiendo del juicio clínico que originó la hospitalización. Se hicieron seis subgrupos; neoplasia activa, infección, enfermedad inflamatoria, insuficiencia cardiaca descompensada, insuficiencia renal aguda y anemia de cualquier etiología (figura 17).

El diagnóstico más frecuente en el grupo 1 fueron los procesos infecciosos 36% de los pacientes.

El grupo 2 pacientes con hemocromatosis HFE o clásica que recibían seguimiento en la consulta de Ferropatología de nuestro centro.

El grupo 3 pertenece a pacientes con hiperferritinemia o formas no clásicas de hemocromatosis (HH no HFE) que realizaban seguimiento en esta misma unidad.

El grupo 4 pertenece al grupo control de donantes de sangre del Hospital 12 de Octubre de Madrid (figura 16). Dado que los donantes eran pacientes sanos, únicamente se realizó determinación de hepcidina. Previamente se había descartado la presencia de anemia mediante realización de niveles de hemoglobina capilar.

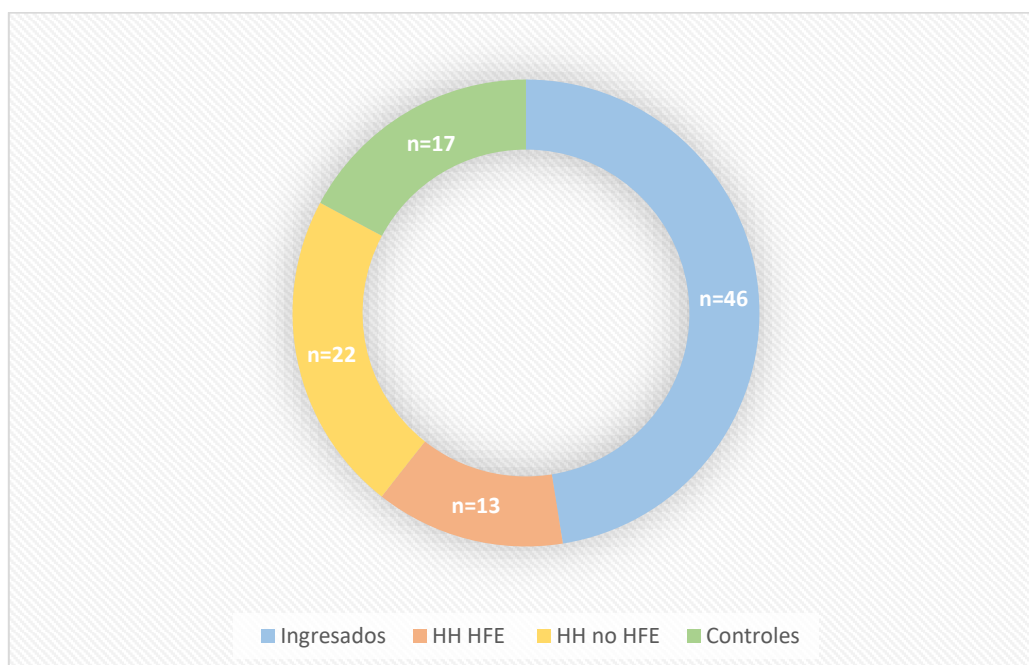


Figura 16. Clasificación de los pacientes en grupos

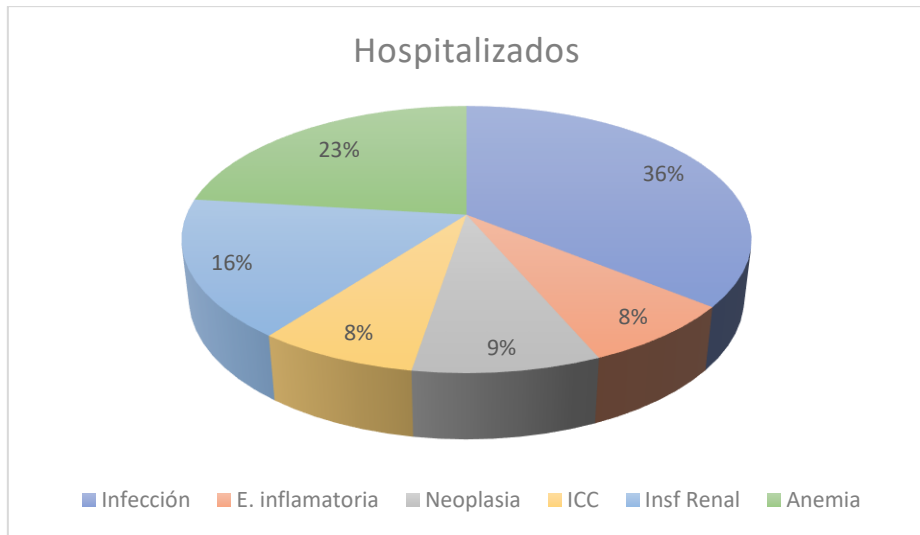


Figura 17. Pacientes pertenecientes al grupo 1 según juicio clínico de ingreso.

1 ANTECEDENTES PERSONALES

La edad media del grupo de pacientes ingresados fue de 73 años, frente a 47 años en los pacientes con hemocromatosis ligada a HFE, 54 años en los pacientes del grupo 3. La edad media en los controles fue de 42 años. Se realizó una prueba T de Student para comparar las medias de edad entre los diferentes grupos y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y cualquiera de los otros grupos ($p < 0,01$). Los pacientes pertenecientes al grupo de ingresados fueron más añosos que en los grupos de ambulatorios. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 2 y 3 ($p = 0,9$) o entre los controles y los grupos 2 y 3 ($p = 0,2$).

Hubo más pacientes varones en todos los grupos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexos entre los grupos ($p = 0,26$) (figura 18).

La incidencia de consumo tabáquico en los diferentes grupos de pacientes fue similar, tanto consumo activo como exfumadores. Respecto al consumo de alcohol, el 25 % ($n = 3$) de los pacientes del grupo de hemocromatosis clásica reconocían consumo perjudicial de alcohol. En el grupo 1 8,7 % ($n = 4$) lo reconocían y en el grupo 3, 9,5 % ($n = 2$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los hábitos tóxicos entre grupos ($p = 0,58$).

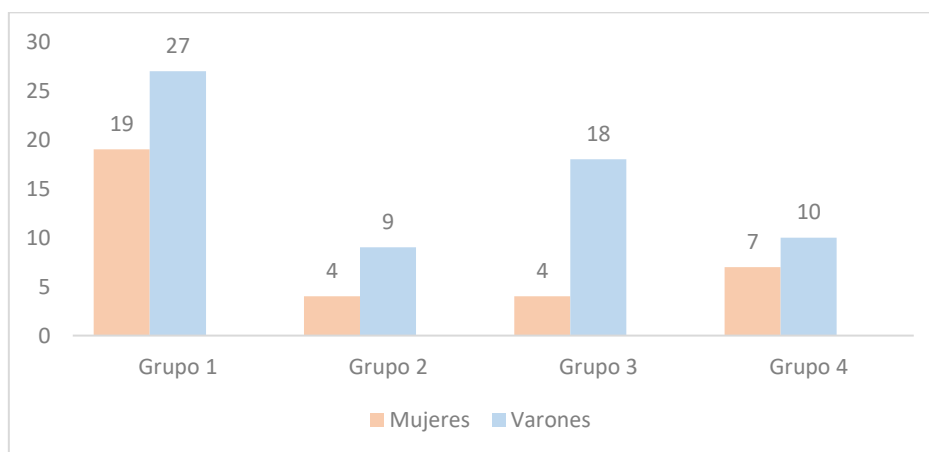


Figura 18. Distribución por sexos de la muestra

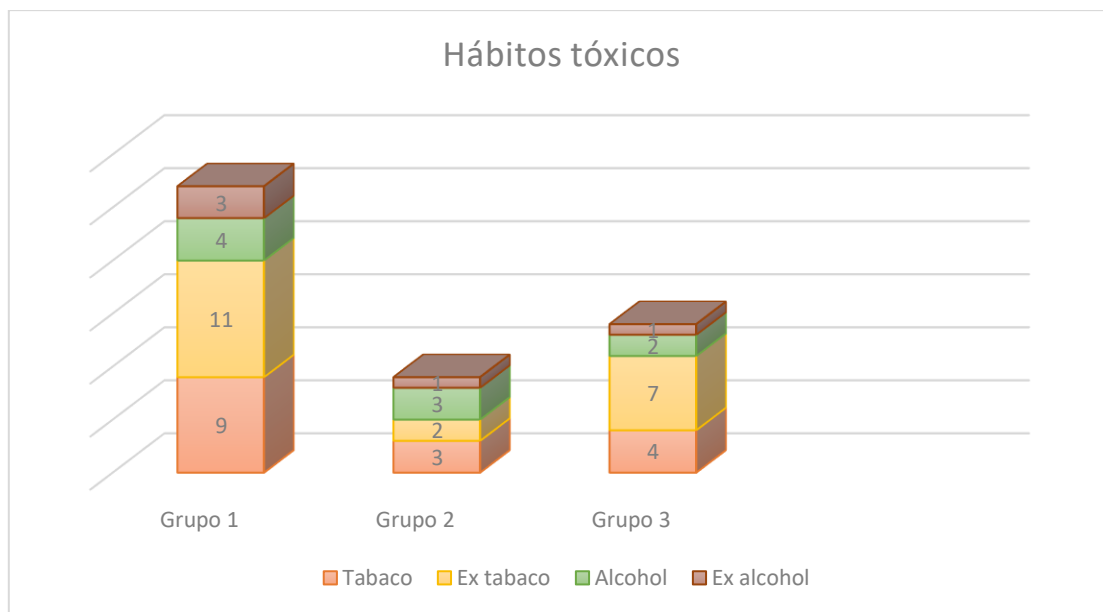


Figura 19. Hábitos tóxicos en los diferentes grupos

Se analizaron diferentes patologías previas que constaban en los antecedentes personales de los pacientes. El grupo control no se incluye en los datos ya que se trata de población sana (tabla 3). Para el análisis comparativo de las comorbilidades entre grupos se ha utilizado el test estadístico Chi Cuadrado.

Factores de riesgo cardiovascular

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad en los pacientes de los diferentes grupos ($p < 0,05$).

El 68,3 % ($n=28$) de los pacientes pertenecientes al grupo de ingresados presentaban hipertensión arterial tratada previa a su ingreso, frente a 25 % ($n=3$) de los pacientes del grupo 2 o 40 % ($n= 8$) en los del grupo 3.

El 39% de los pacientes ingresados presentaban diabetes mellitus tipo 2, frente a 0 % de los pacientes con hemocromatosis clásica y 20 % de los pacientes con hemocromatosis no clásica. El 13,9 % de los pacientes presentaban obesidad de diferente grado.

Se encontraron más pacientes obesos en los grupos 2 y 3 que en el grupo 1; 33 % en pacientes del grupo 2 y 19 % en pacientes del grupo 2 frente a 6,5 % en el grupo 1. Estas diferencias van en consonancia con los pacientes con esteatosis hepática no

alcohólica. El 28,6 % de pacientes del grupo 3 presentaban esteatosis hepática. No había pacientes con EH diagnosticada en el grupo 2 y sólo 4,6 % en el grupo 1.

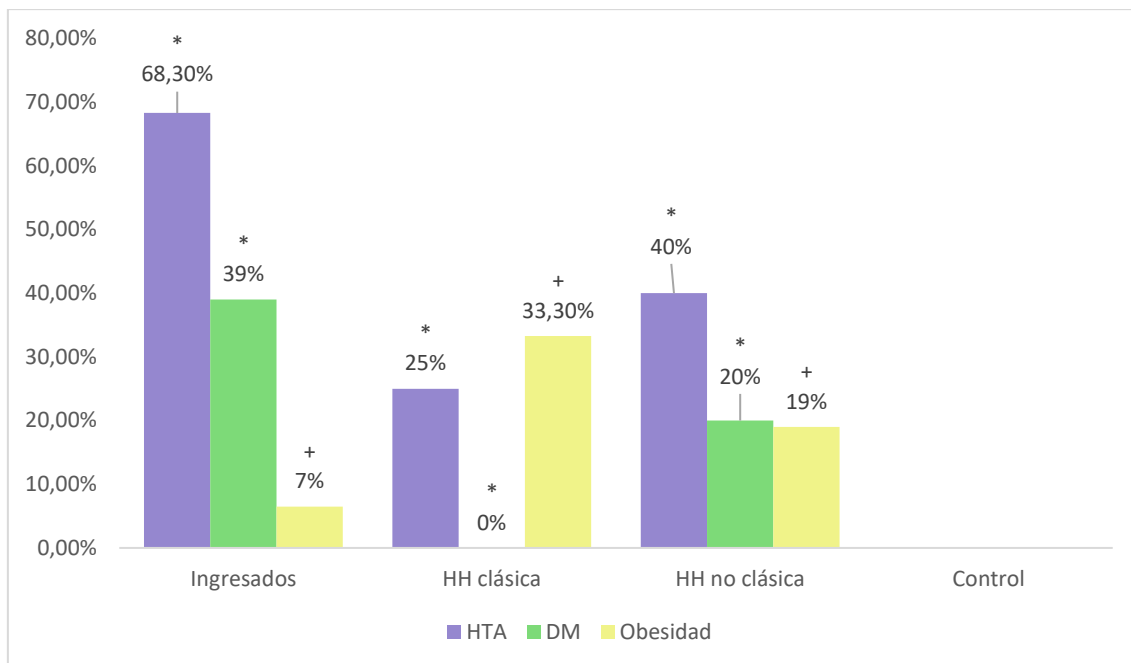


Figura 20. Factores de riesgo cardiovascular que demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

* $p < 0,05$ comparando HTA y DM entre ingresados, HH clásica y HH no clásica.

+ $p < 0,01$ comparando la obesidad entre ingresados, HH clásica y HH no clásica.

Otras patologías previas

El 19,9 % de los pacientes ingresados tenían neoplasias activas en el momento del estudio. No había pacientes con neoplasias en el resto de los grupos de estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la prevalencia de neoplasias entre los diferentes grupos ($p < 0,05$).

Casi un 35 % de los pacientes del grupo 1 presentaban enfermedad renal crónica frente a ninguno de los pacientes los pacientes del grupo 2 y 4,8 % en los pacientes pertenecientes al grupo 3 ($p < 0,05$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en cuanto a la prevalencia de enfermedades inflamatorias previas conocidas o tratamiento con hierro oral.

	Ingresados (46)	HH clásica (13)	HH no clásica (21)	Total (98)
HTA No (%)	28 (68,3)	3 (25)	8 (40)	39 (53,4)
DM No (%)	16 (39)	0 (0)	4 (20)	20 (27,4)
DL No (%)	20 (48,8)	6 (50)	13 (65)	39 (53,4)
Obesidad No (%)	3 (6,5)	4 (33,3)	4 (19)	11 (13,9)
Esteatosis hepática No(%)	2 (4,3)	0 (0)	6 (28,6)	8 (10,1)
Hepatitis vírica				
VHB No (%)	2 (4,)	0 (0)	1 (4,)	4 (3,8)
VHC No (%)	3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	3 (3,8)
Neoplasia activa No (%)	9 (19,6)	0 (0)	0 (0)	9 (11,4)
Enf. Inflamatoria activa No (%)	6 (13)	1 (8,3)	1 (4,8)	8 (10,1)
IR previa No (%)	16 (34,8)	0 (0)	1 (4,8)	17 (21,5)
Tto OCD No (%)	9 (19,6)	0 (0)	0 (0)	9 (11,4)
Tto. Hierro oral No (%)	4 (8,9)	0 (0)	0 (0)	4 (5,1)

Tabla 3: Antecedentes personales de la muestra

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. DL: Dislipemia. VHB: Virus de hepatitis B. VHC: Virus de hepatitis C. Enf. Inflamatoria: enfermedad inflamatoria. IR previa: insuficiencia renal previa. OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria. Tto: tratamiento. No: Número

2 VALORES ANALÍTICOS DE LA MUESTRA

Hemoglobina y anemia

La mediana de hemoglobina en el grupo 1 fue significativamente más baja con valores de 11 g/dl (RIQ 9,9-13), frente a 15,5 g/dl (RIQ 14,3-16,8) en el grupo 2 y de 15 g/dl (RIQ 14,1-16) en el grupo 3. Se objetivó anemia en 65 % de los pacientes ingresados a pesar de que, según el motivo de ingreso, sólo 39 % de los pacientes

figuraba como juicio clínico que originó el ingreso. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la prevalencia de anemia entre grupos, ya que no se objetivaron casos de anemia en los pacientes ambulatorios (grupos 2 y 3) ($p < 0,05$).

Dislipemia

La mediana de colesterol en la muestra fue 173,2 mg/dl. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de colesterol entre los diferentes grupos. Se hallaron cifras de colesterol significativamente mayores en el grupo 2 frente a los otros grupos de pacientes ($p < 0,05$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cifras de triglicéridos entre grupos.

Reactantes de fase aguda

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los reactantes de fase aguda medidos. Se objetivaron niveles más altos de PCR, VSG y fibrinógeno en los pacientes del grupo 1, independientemente el motivo de ingreso frente a los otros grupos ($p < 0,05$) (Figura 21).

Función renal

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los valores de creatinina entre los pacientes de diferentes grupos.

Metabolismo férrico

Para el análisis de ferritina hubo que descartar dos valores extremos debido a un alto índice de dispersión de los datos. Ambos pacientes presentaban síndrome hiperferritinémico; el primero de ellos secundario a un síndrome de activación macrofágica por una primoinfección por citomegalovirus (ferritina 58.000 ng/l). El segundo de ellos fue un paciente diagnosticado de síndrome de Still del adulto, presentaba una ferritina de 14.583 ng/l.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de ferritina, IST, RsTrf y hierro plasmático entre los diferentes grupos. Los pacientes del grupo 3 tenían niveles de ferritina significativamente más elevados que los otros dos, con ferritina 328 ng/l, IST de 33 % y hierro plasmático de 106 mcg/dl. Los pacientes del grupo 2 presentaban ferritina 127 ng/l, IST 42 % y hierro plasmático 126 mcg/dl y los pacientes del grupo 1 ferritina 134 ng/l, IST 16 % y hierro plasmático 36 mcg/dl ($p < 0,05$).

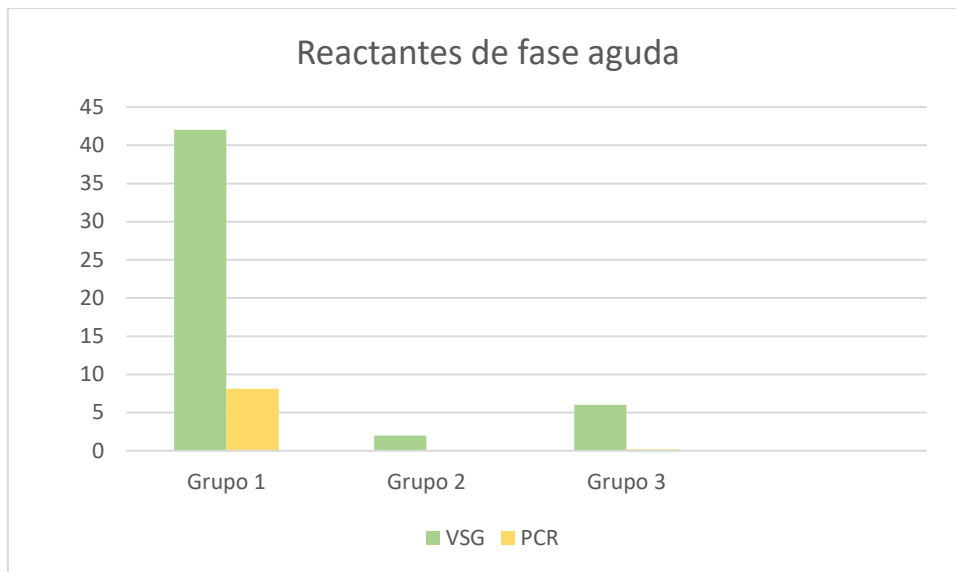


Figura 21. Reactantes de fase aguda (VSG y PCR) entre grupos

Diferencias estadísticamente significativas.

Comparación VSG entre grupos $p=0,02$

Comparación PCR entre grupos $p=0,05$

	Grupo 1 (46)	Grupo 2 (13)	Grupo 3 (21)	P<0.05
Hemoglobina (gr/dl) (RIQ)	11 (9,9-13)	15,5 (14,3-16,8)	15 (14,1-16)	0,000
Colesterol T (mg/dl) (RIQ)	155,5 (123,3-179,3)	208 (168-241)	187 (161,5-207,5)	0,009
Triglicéridos (mg/dl)(RIQ)	126 (82-164,3)	91 (16,5-257)	110 (70-152)	0,63
PCR (RIQ) (mg/dl)	8,1 (1-16,1)	0,1 (0,1-0,1)	0,2 (0,1-1,5)	0,007
VSG (RIQ) (mm/h)	42,4 (14,5-68,5)	2 (2-9)	6 (2,5-15)	0,002
Fibrinógeno (mg/dl) (RIQ)	504 (428-701)	323 (296-374)	365 (339-466)	0,003
Creatinina (mg/dl) (RIQ)	0,9 (0,6-1,4)	0,83 (0,80-1,1)	0,9 (0,8-0,9)	0,19
Ferritina (ng/l) (RIQ)	134 (63,8-462,5)	127 (76,5-521,5)	328 (243,5-647)	0,09
IST (%) (RIQ)	16 (10-29)	47 (27-65)	33 (25-48)	0,005
RsTRF (mg/dl) (RIQ)	1,5 (1,09-3,28)	1 (0,9-1,4)	2,5 (2,2-2,8)	0,000
Hierro (mcg/dl) (RIQ)	36 (26-58,5)	126 (88-175)	106 (80,3-127,8)	0,000

Tabla 4: Valores analíticos de la muestra.

La p hace referencia a la significación estadística de la comparación entre grupos (test Kruskal Wallis).

Colesterol T: Colesterol total. IST: Índice de saturación de transferrina. RsTRF: Receptor soluble de transferrina.

3 VALORES DE HEPCIDINA EN LOS DIFERENTES GRUPOS

3.1 Hepcidina y sexo

Se analizaron los niveles de hepcidina en función del sexo de los pacientes. Los varones presentaban niveles de hepcidina (mediana) de 12 ng/l (RIQ 8-21). Las mujeres presentaban niveles de hepcidina de 9 ng/l (RIQ 4-20). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los niveles de hepcidina en función del sexo (Test U de Mann Whitney) ($p= 0,25$).

No se analizaron en función de la edad, ya que en nuestra muestra había pocas mujeres en edad premenopáusica.

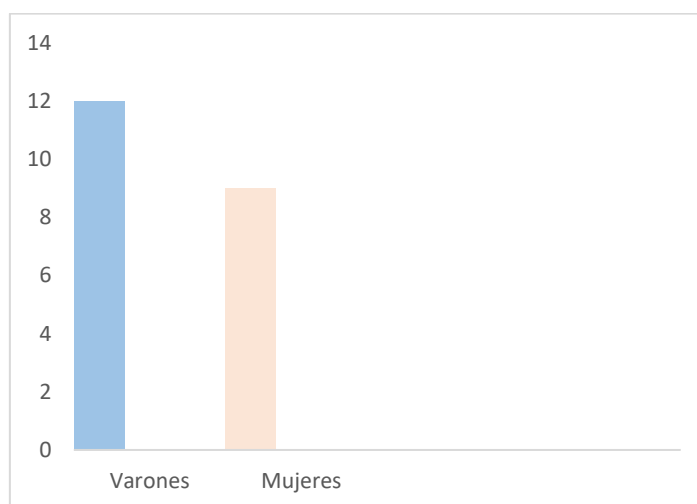


Figura 22. Niveles de hepcidina según el sexo (ng/l)

Para la comparación de niveles de hepcidina entre los diferentes grupos de pacientes se utilizó el test de Kruskal Wallis. Los valores de hepcidina se presentan como medianas.

3.2 Hepcidina en pacientes ingresados

En el grupo de pacientes hospitalizados la mediana de hepcidina fue 13 ng/l (RIQ 5,5-23) ($p<0,05$). Así como hubo que excluir del análisis estadístico los niveles de ferritina en 2 pacientes (comentado en punto 3), hubo que excluir los valores de hepcidina en los mismos pacientes, con niveles de 59 ng/l y 35 ng/l respectivamente.

3.2.1 Hepcidina según el motivo de ingreso en grupo 1

Para la comparación de los valores de hepcidina en el grupo de pacientes ingresados (grupo 1) según el motivo de ingreso, se utilizó el test estadístico de Kruskal Wallis (distribución no normal).

Únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en pacientes que ingresaban por anemia de cualquier etiología ($p < 0,05$). Se encontraron niveles de hepcidina más elevados en pacientes que ingresaban por procesos infecciosos (hepcidina 16,5 ng/l (RIQ 6,3-33) y en pacientes que ingresaban por una enfermedad inflamatoria aguda (hepcidina 24 ng/l (RIQ 6,5-62,3), aunque no se pudo demostrar significación estadística (Tabla 5).

Grupo 1 (ingresados)		Hepcidina (ng/l) Mediana (RIQ)	Valor de la p
Infección activa	Si	16,5 (6,3-33)	0,146
	No	8,5 (3,5-15,5)	
Enfermedad inflamatoria	Si	24 (6,5-62,3)	0,30
	No	12 (5,7-21,3)	
Neoplasia activa	Si	9 (6-14)	0,43
	No	14 (5,5-26)	
Insuficiencia cardiaca	Si	15 (12,3-39)	0,21
	No	10 (5-22,5)	
Insuficiencia renal aguda	Si	19 (7,5-32)	0,11
	No	10,5 (3-21,3)	
Anemia	Si	7 (2,8-19,5)	0,035
	No	16 (8,5-32,3)	

Tabla 5. Hepcidina en las diferentes categorías de pacientes ingresados.

Test Kruskal Wallis.

3.2.2 Comparación de hepcidina con comorbilidades en pacientes ingresados

Para intentar aclarar la posibilidad de que ciertos antecedentes personales pudieran actuar como factores de confusión, se realizó un análisis comparativo utilizando la prueba de U de Mann Whitney para correlacionar los niveles de hepcidina con las comorbilidades de los pacientes en los diferentes grupos de estudio (Tabla 6).

Hepcidina y factores de riesgo cardiovascular

Se han analizado los valores de hepcidina en función de factores de riesgo cardiovascular; hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y síndrome metabólico. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaban dichas patologías y los que no las presentaban en cuanto a sus niveles de hepcidina (figura 23).

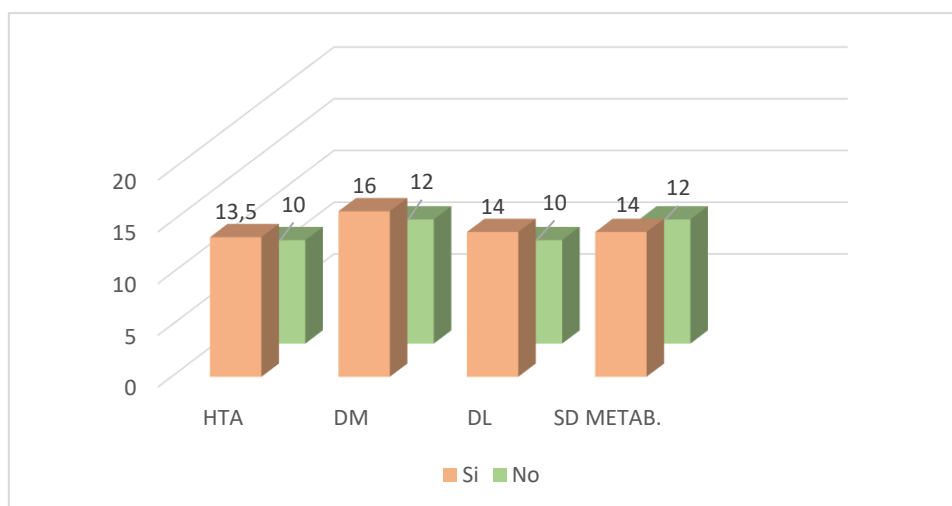


Figura 23. Hepcidina y factores de riesgo cardiovascular.

Niveles de hepcidina medidos en ng/l

p no significativa

Hepcidina y alcohol

A pesar de que no se ha podido demostrar significación estadística, la tendencia demostró niveles de hepcidina más elevados en pacientes que reconocían consumo perjudicial de alcohol versus los que no presentaban dicho consumo, aunque no se pueden sacar conclusiones definitivas debido al escaso número de pacientes con dicho antecedente.

Hepcidina y esteatosis hepática

Los pacientes con esteatosis tenían hepcidina de 19 ng/l (RIQ 8,3- 27,3), frente a 12 ng/l (RIQ 5-20) los que no la padecían. Si bien es cierto que no se demostró significación estadística debido probablemente a la recortada muestra de pacientes que lo presentaban, la tendencia va en consonancia con los datos de la bibliografía con valores más elevados de hepcidina en pacientes con esteatosis ($p= 0,15$).

Hepcidina y metabolismo férrico

Se analizaron los valores de hepcidina en pacientes que tenían antecedentes de sobrecarga férrica y ferropenia. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes que presentaban ferropenia, con mediana de hepcidina de 7 ng/l (RIQ 2,8-10,3) frente a pacientes que no la presentaban, hepcidina 12 ng/l (RIQ 6-21) ($p<0,05$). En cambio, no se encontraron diferencias respecto a la sobrecarga de hierro (*figura 24*).

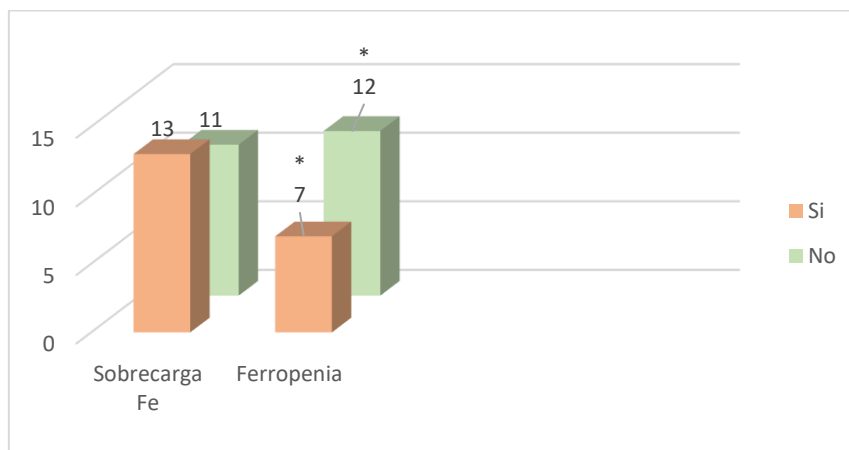


Figura 24. Hpcidina y metabolismo férrico

* $p < 0,05$

Antecedentes personales		Hepcidina (ng/l) Mediana (RIQ)	Valor de la p
Hipertensión arterial	Si	13.5 (7,8-21,3)	0,16
	No	10 (5-20)	
Síndrome metabólico	Si	14 (6,5-24,3)	0,33
	No	12 (5-20)	
Diabetes mellitus	Si	16 (6-28)	0,56
	No	12 (6-20)	
Dislipemia	Si	14 (8,7-21)	0,15
	No	10 (6-20)	
Alcoholismo	Si	8,5 (4,5- 20,5)	0,37
	No	12 (6-20,5)	
Esteatosis hepática	Si	19 (8,3- 27,3)	0,15
	No	12 (5-20)	
Insuficiencia renal	Si	13 (6-25)	0,62
	No	12 (5-20)	
Sobrecarga férrica	Si	13 (8,3-20,3)	0,28
	No	11 (5-21)	
Ferropenia	Si	7 (2,8-10,3)	0,032
	No	12 (6-21)	

Tabla 6: Niveles de hepcidina según los antecedentes personales.

Test estadístico U de Mann Whitney.

Ante estos resultados se concluye que únicamente la ferropenia pudo actuar como factor de confusión en nuestra población. Ningún otro antecedente demostró con significación estadística interferir en los niveles de hepcidina.

3.3 Hepcidina en pacientes con hemocromatosis asociada al gen HFE

En el grupo de hemocromatosis clásica los niveles fueron de 9 ng/l (RIQ 4-16). Los niveles de hepcidina en el grupo control fueron de 9 ng/l (RIQ 3,5-12,5). Teniendo en cuenta estas cifras, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hepcidina entre estos dos grupos.

3.4 Hepcidina en pacientes con hemocromatosis no HFE

En los pacientes con hiperferritinemia secundaria o formas no clásicas de hemocromatosis la mediana de hepcidina fue de 16 ng/l (RIQ 11,3-21,3). En este grupo sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control ($p < 0,05$).

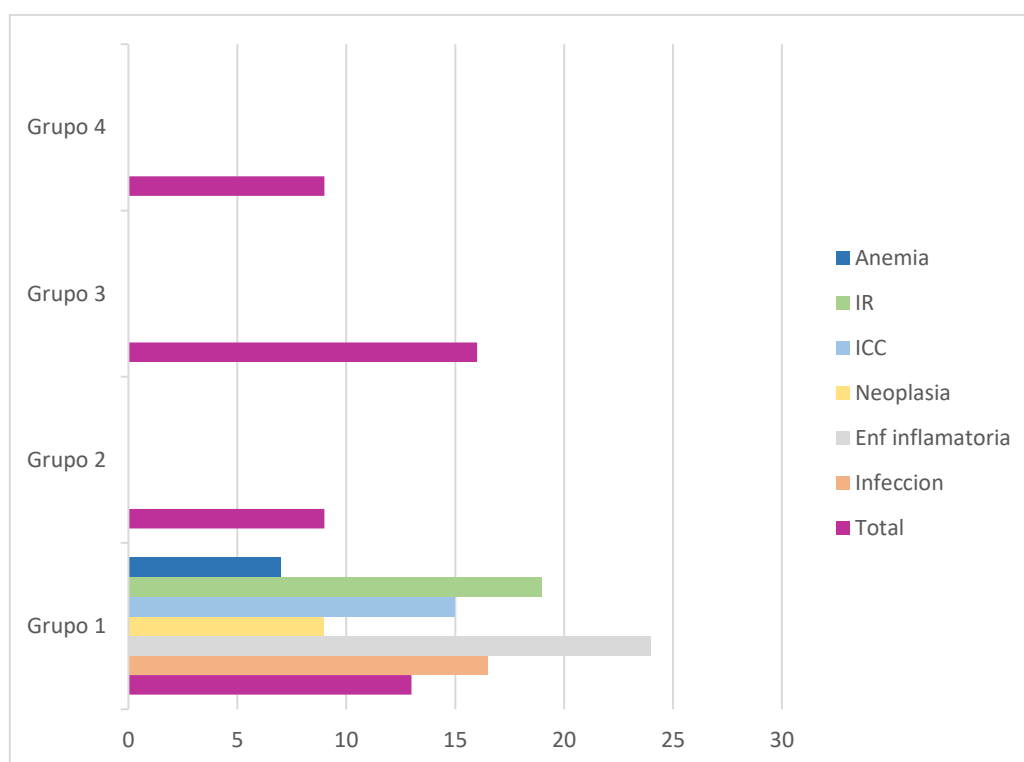


Figura 25. Niveles de hepcidina en los diferentes grupos y subgrupos (ng/l)

IR: Insuficiencia renal. ICC: Insuficiencia cardiaca descompensada. Enf. Inflamatoria: Enfermedad inflamatoria

3.5 Comparación de hepcidina entre los diferentes grupos (figura 26)

Se realizó un análisis posterior entre los diferentes grupos por separado. Se compararon los niveles de hepcidina (mediana) entre grupo de hospitalizados y el resto, el grupo de HH HFE y el resto y el grupo de HH no HFE y el resto. Estos análisis se realizaron mediante el test de U de Mann Whitney. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de hepcidina entre el grupo 2 y el grupo 3 y entre el grupo 3 y el grupo 4 con niveles más altos de hepcidina en el grupo 3 en ambos casos ($p < 0,05$).

Rozó la significación estadística la comparación entre los grupos 1 y 4 ($p = 0,08$), con valores de hepcidina más elevados en los pacientes ingresados por cualquier motivo que en los controles.

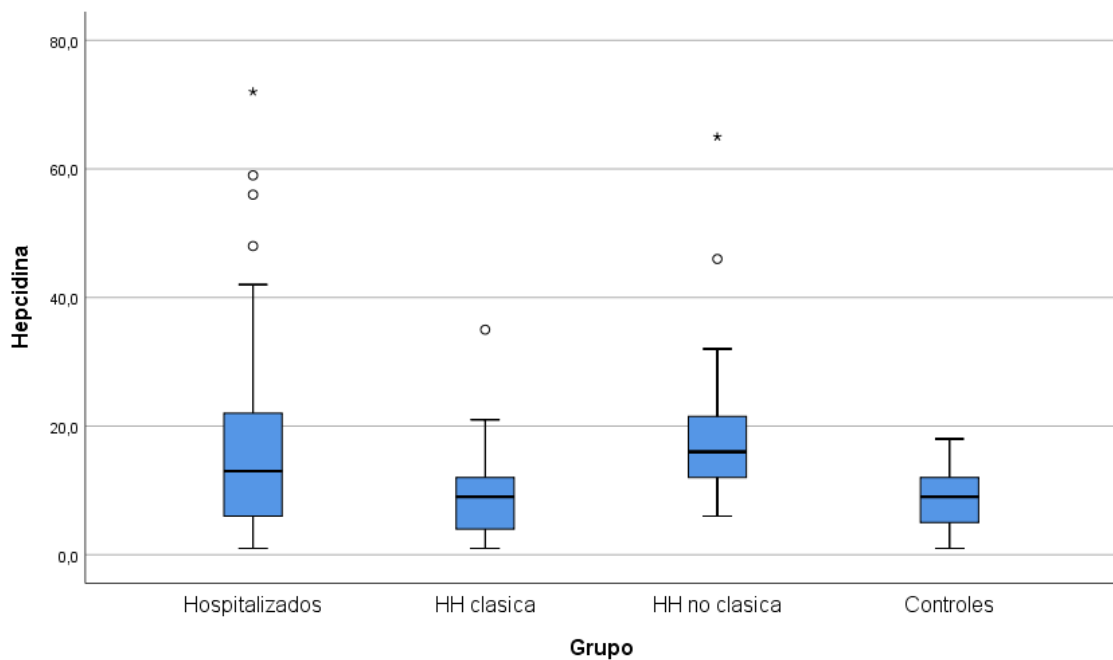


Figura 26. Comparación de niveles de hepcidina entre los grupos ($p < 0,05$)

4 HEPCIDINA Y OTROS VALORES ANALÍTICOS

Para establecer una posible relación entre hepcidina y otros parámetros analíticos tales como función renal, dislipemia, etc, se realizó el test de Rho de Spearman para test no paramétricos.

4.1 Hepcidina y ferritina.

Se realizó una comparación de los niveles de hepcidina con los de ferritina en los sujetos de nuestra muestra mediante coeficiente de correlación de *Rho de Spearman*. Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,62 ($p < 0,05$) (*figura 27*).

4.2 Hepcidina y otros valores analíticos

Se realizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman para relacionar hepcidina con hemoglobina, colesterol, triglicéridos, hierro, receptor soluble de transferrina, IST, reactantes de fase aguda como PCR, VSG y fibrinógeno y función renal (creatinina y urea). Se demostró una correlación negativa débil entre hepcidina e índice de saturación de transferrina ($p < 0,05$). Los pacientes con HH asociada a HFE tienen hepcidina disminuida e IST elevado como signo de sobrecarga férrica. Por tanto, una correlación negativa. Probablemente la explicación de que dicha correlación sea débil se deba a que la mayoría de los pacientes en seguimiento por HH son pacientes con buen control, por lo que la ferritina y el IST suelen ser más próximos a los pacientes que no presentan dicha patología.

Sí rozó la significación estadística la correlación positiva débil entre PCR y hepcidina ($p = 0,06$). No se pudo demostrar correlación entre el resto de las variables anteriores y hepcidina con significación estadística ($p > 0,05$) (tabla 7).

	HB	PCR	VSG	Fibrinógeno	Fe	RsTrf	IST	Col T	TG	Crea
Hepcidina	0,1	0,28	0,11	0,21	0,17	-0,2	0,3	-0,3	0,05	0,07
Valor de p	0,8	0,06	0,5	0,4	0,3	0,1	0,02	0,8	0,7	0,5

Tabla 7. Coeficiente de correlación *Rho de Spearman* entre hepcidina y los valores analíticos

Hb: Hemoglobina. PCR: Proteína C reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Fe: Hierro. RsTrf: receptor soluble de transferrina. IST: Índice de saturación transferrina. Col T: Colesterol total. TG: Triglicéridos. Crea: Creatinina

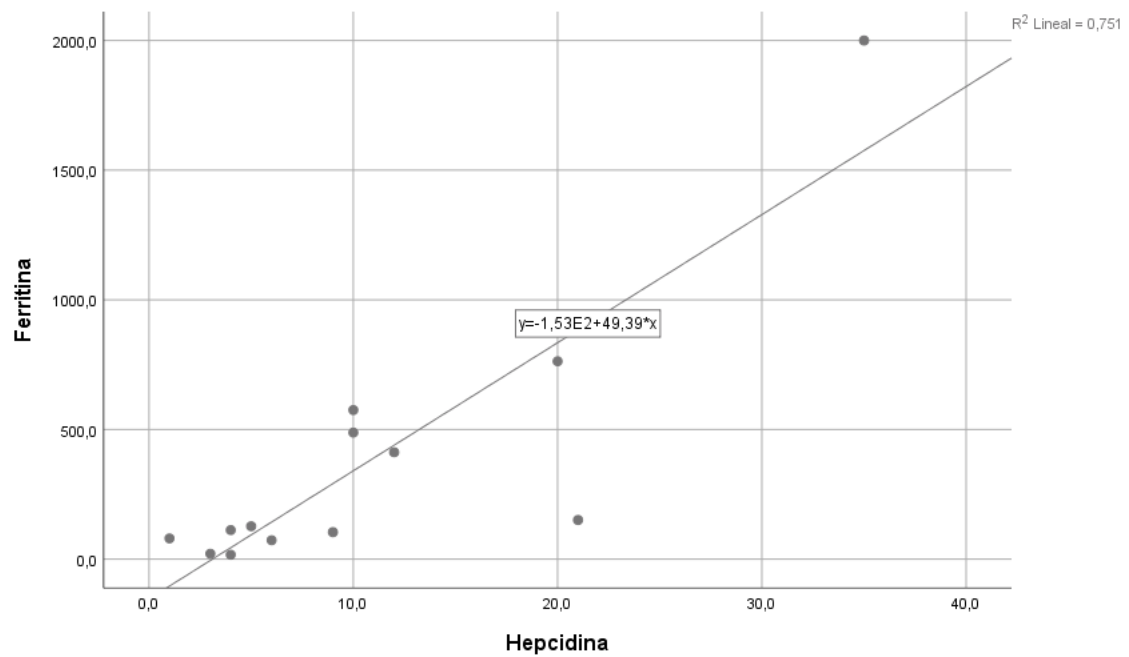


Figura 27. Coeficiente de correlación *Rho de Spearman* entre niveles de ferritina y hepcidina

DISCUSIÓN

La hepcidina es la principal hormona reguladora del metabolismo del hierro a través del sistema hepcidina-ferroportina. La hepcidina se une a la ferroportina produciendo un cambio conformacional que hace que ésta se degrade intracelularmente, lo que tiene un efecto directo en la obtención del hierro en el organismo. La hepcidina está inhibida por la eritroferrona y es estimulada en diferentes situaciones, como en la inflamación sistémica. Esto hace que la hepcidina aumente en situaciones proinflamatorias, lo que la convierte en un reactante de fase aguda (figura 28) (114). La hepcidina tiene por tanto una doble función, en la regulación de la homeostasis del hierro y como mediador inflamatorio e inmunológico.

El conocimiento que se tiene de la hepcidina es en modelos experimentales. Hay pocos estudios a cerca de esta hormona en pacientes. Se requieren de más estudios clínicos para evaluar su aplicación a este nivel.

Existen diferentes sistemas de medición de hepcidina. La falta de homogeneidad entre estas pruebas hace que los valores de esta hormona no sean comparables entre muchos estudios, lo que dificulta extraer conclusiones definitivas.

Por otro lado, hay algunos factores fisiológicos que pueden actuar como factores de confusión en la medición de esta hormona. La hepcidina tiene un ritmo circadiano; sus niveles son más bajos a primera hora de la mañana y van aumentando con el paso del día. Además, el sexo influye en sus niveles, de manera que mujeres en edad fértil tienen niveles de hepcidina más bajos que mujeres en edad menopáusica, cuando se equiparan a los niveles en varones (65).

Para aclarar alguna de estas cuestiones hemos realizado este trabajo, en el que se recogieron niveles de hepcidina en dos grupos de pacientes bien diferenciados. Por un lado, en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Gregorio Marañón, y por otro, pacientes ambulatorios que realizaban seguimiento en la consulta de Ferropatología, para hacer un estudio del comportamiento de la hepcidina en diferentes situaciones clínicas.

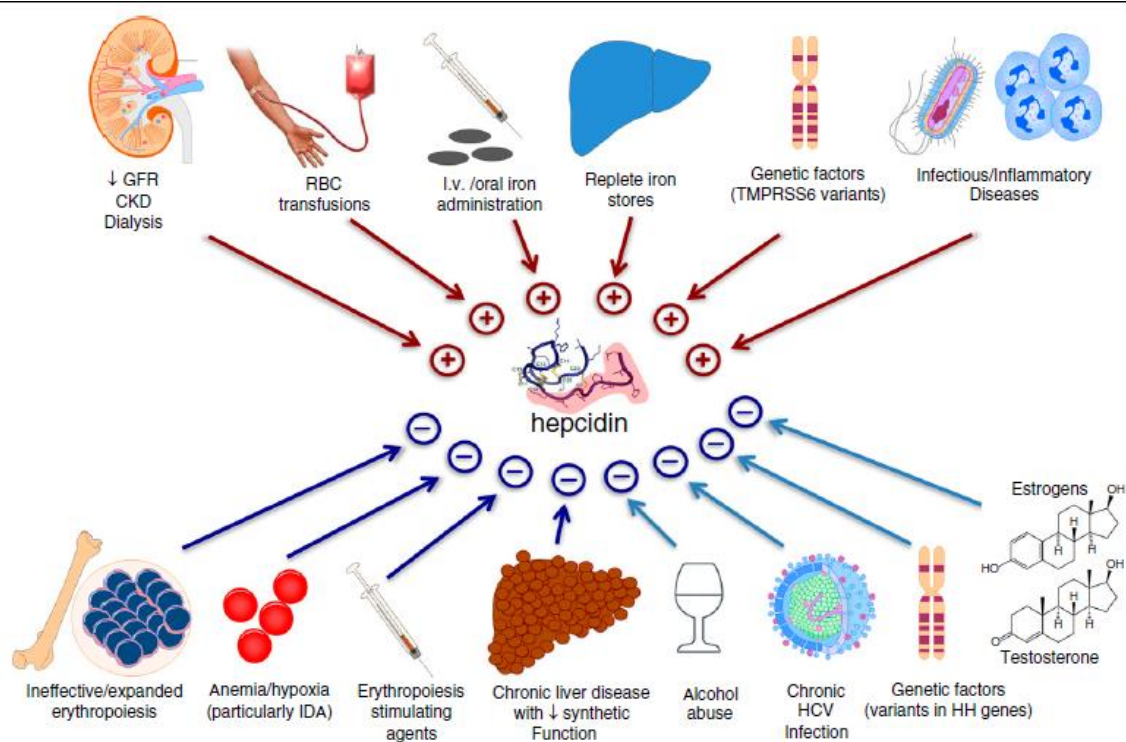


Figura 28. Estimulación e inhibición de hepcidina

Modificado de Domenico Girelli, Elizabeta Nemeth, Dorine W. Swinkels. *Hepcidin in the diagnosis of iron disorders.* *Blood* 2016;127:2809-13 (114).

1 ANTECEDENTES PERSONALES

1.1 Sexo y edad

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre los diferentes grupos. La edad media en el grupo 1 fue de 73 años, en el grupo 2 de 48 y en el grupo 3 de 55 años. La edad media en los controles fue de 42 años ($p < 0,05$).

Los pacientes que ingresan en el hospital, en concreto en un servicio de medicina interna, suelen ser individuos con más comorbilidades, más añosos y con patologías más graves. A medida que se avanza en edad, se avanza en patologías concomitantes y es más probable el ingreso hospitalario. Por otro lado, en la consulta de Ferropatología y radicalosis, los pacientes son más jóvenes. Muchos de ellos forman parte de estudios familiares de pacientes con hiperferritinemia.

En un estudio epidemiológico sobre los pacientes ingresados en medicina interna realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, se realizó un registro de la edad

media en los pacientes ingresados en medicina interna desde 1990 hasta 2010. La edad media de los pacientes ingresados en medicina interna durante los últimos años era de 79,9 años, dato similar al de nuestra muestra (115).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexos.

1.2 Hábitos tóxicos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de tabaco y alcohol en nuestra muestra. No obstante, 25 % de pacientes con HH HFE reconocían consumo perjudicial de alcohol, frente a 8,7 % de los pacientes del grupo 1 y 9,7 % de los pacientes del grupo 3. Esta diferencia en el consumo enólico puede ser debida a que los pacientes de este grupo eran más jóvenes que el resto. El consumo repetitivo y perjudicial de alcohol se asocia a sobrecarga hepática de hierro (116).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de tabaco entre los grupos.

1.3 Patologías previas

Factores de riesgo cardiovascular

El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la hipertensión arterial, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el grupo 1, el 68,3 % de los pacientes padecía hipertensión arterial, mientras que en los grupos de pacientes ambulatorios se encontró en 25 % de pacientes con HH HFE y en 40 % en HH no HFE. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la diabetes mellitus, que fue más prevalente en el grupo 1 (39 %). No se encontraron pacientes diabéticos en el grupo 2 y en el grupo 3 presentaba DM 14 % ($p < 0,05$). En un estudio epidemiológico de pacientes ingresados en medicina interna realizado por Cinza et al. (117) en el año 2006, donde se realizó un estudio epidemiológico sobre pacientes ingresados en medicina interna, la prevalencia de diabetes fue de 55 %, mucho mayor que en nuestra muestra. Según datos del Ministerio de Sanidad, en 2017 la prevalencia global de diabetes en nuestro país rondaba el 7 %, pero ajustando por edad, entre los 75-80 años oscilaba entre 24 y 29 % (figura 29). Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) la prevalencia de diabetes mellitus en la población general en España en 2021 rondaba el 10,3 %, por lo que ha ido incrementando con el paso de los años.

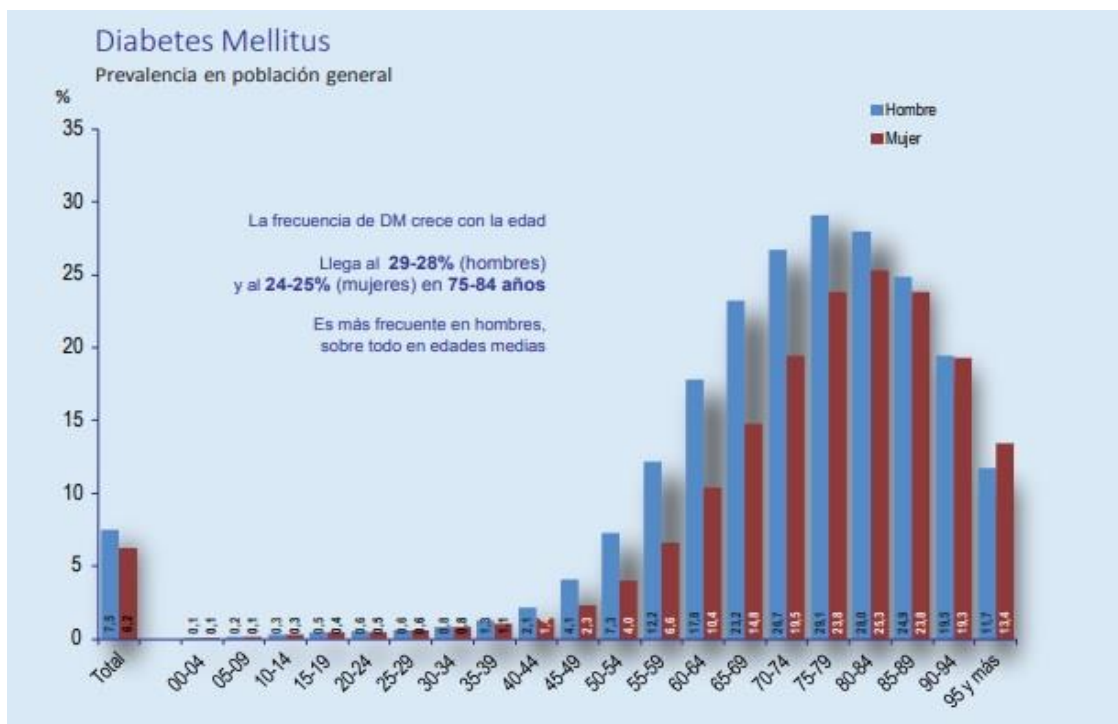


Figura 29. Prevalencia de diabetes mellitus en España ajustada por edad (2017)

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/3Prev_diabetes_mellitus.

Se objetivaron más pacientes obesos en los grupos de pacientes ambulatorios con hemocromatosis de cualquier origen (33 % en grupo 2 y 19 % en grupo 3) que en pacientes del grupo 1 (6,5 %) ($p < 0,05$). Este hecho puede ser debido a que la obesidad predispone a cierto grado de sobrecarga férrica en el hígado (118). Este puede ser el motivo por el que los pacientes con obesidad pueden tener más hiperferritinemia que no la padecen (como se ha mencionado anteriormente, en la hemocromatosis hereditaria influyen factores ambientales, uno de ellos la obesidad) (119).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dislipemia entre grupos.

Este hecho podría explicar también las diferencias encontradas en la prevalencia de esteatosis hepática entre los diferentes grupos, aunque no se ha alcanzado la significación estadística. Se objetivó mayor prevalencia de esteatosis en los pacientes con HH de cualquier tipo que en pacientes ingresados. Esto podría explicarse, tanto porque la esteatosis hepática no alcohólica produce cierto grado de sobrecarga hepática de hierro, como por el infradiagnóstico de esta enfermedad (120).

En los pacientes en seguimiento por sobrecarga de hierro, parte del estudio incluye una prueba de imagen hepática, por lo que la tasa de diagnósticos en este grupo es mayor que en pacientes que no realizan este seguimiento. La prevalencia global de esteatosis hepática en Europa se cree, según algunos estudios, que ronda el 25 % de la población con una incidencia creciente debido al aumento de obesidad y síndrome metabólico en la población infantil y adulta. No obstante, es una patología altamente infradiagnosticada (108).

Otras patologías

El 19 % de pacientes del grupo 1 padecían una neoplasia. No se encontró esta patología en el resto de los grupos ($p < 0,05$). Los pacientes hospitalizados eran mayores, por lo que el riesgo de padecer neoplasias era mayor. Además, los pacientes con enfermedad oncológica activa, debido a la condición de fragilidad, a la situación de inmunosupresión crónica, déficits nutricionales, etc, tienen más riesgo de ingreso hospitalario que pacientes que no padecen una enfermedad neoplásica.

Insuficiencia renal crónica

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de insuficiencia renal crónica. De los pacientes del grupo 1, 34,8 % presentaban dicha patología, mientras que, de los otros grupos sólo un paciente del grupo 3 presentaba dicho antecedente. Como se ha mencionado anteriormente, a diferencia de los otros grupos, los pacientes que requerían ingreso eran pacientes más añosos, con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (que tienen una alta asociación con enfermedad renal crónica) (121) y mayor complejidad, lo que explicaría la mayor prevalencia de enfermedad renal crónica que en los otros grupos.

2 VALORES ANALÍTICOS DE LA MUESTRA

Hemoglobina y anemia

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de hemoglobina entre grupos. La mediana de Hb en el grupo 1 fue de 11 gr/dl (RIQ 9,9-13), mientras que en el grupo 2 fue de 15,5 gr/dl (RIQ 14,3-16,8) y en el grupo 3 de 15 gr/dl (RIQ 14,1-16) ($p < 0,05$). De los pacientes ingresados, 65 % presentaban anemia, no se objetivaron casos de anemia en los pacientes ambulatorios con sobrecarga férrica.

La hemocromatosis hereditaria no se asocia a anemia. En casos de anemia asociada a HH habría que descartar un exceso de flebotomías o patología concomitante. En un estudio realizado en West Virginia University acerca de los valores de hemoglobina en pacientes con hemocromatosis, la hemoglobina media en estos pacientes era de 15 gr/dl, valores muy similares a nuestro estudio (122). No existen registros recientes fiables en España acerca de la prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados en medicina interna.

Dislipemia

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de colesterol entre grupos. Se hallaron cifras de colesterol total superiores en el grupo 2 frente a los otros grupos. Si bien es cierto que en los antecedentes personales de la muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que presentaban dislipemia conocida, probablemente por un infradiagnóstico de dicha patología. Como se ha mencionado en apartados anteriores, la dislipemia, al igual que la obesidad, suponen un estado proinflamatorio, por lo que es factor de riesgo cierto grado de sobrecarga férrica (52).

Reactantes de fase aguda

Se encontraron niveles más altos de PCR, VSG y fibrinógeno en el grupo 1 respecto al resto ($p < 0,05$). Esto se explica porque los pacientes del grupo 1 eran pacientes ingresados, muchos de ellos por patología inflamatorio/infecciosa, lo que conlleva un aumento de los marcadores inflamatorios.

Metabolismo férrico

Para el análisis estadístico hubo que descartar dos valores de ferritina y hepcidina debido a que sus valores extremos provocaban alto grado de dispersión.

El primero de ellos se trataba de un paciente con síndrome hiperferritinémico secundario a Enfermedad de Still del adulto, en el cual se objetivaron niveles de ferritina de 14583 ng/l y niveles de hepcidina de 35 ng/l (veremos más adelante que los niveles medios de hepcidina en el grupo control fueron de 9 ng/l). El segundo de ellos fue un paciente con ferritina de 58.000 ng/l y hepcidina de 59 ng/l secundario a un síndrome de activación macrofágica por una primoinfección por citomegalovirus. El síndrome hiperferritinémico, caracterizado por niveles de ferritina superiores a 10.000 ng/l clásicamente puede ser causado por cuatro entidades fundamentales, el síndrome de activación macrofágica, la enfermedad de Still del adulto, el shock séptico y el lupus

catastrófico (123) (102). Recientemente se ha identificado la infección grave por SARS COV2 como posible nueva causa de síndrome hiperferritinémico (124).

En ambos pacientes, los niveles de hepcidina fueron muy elevados en comparación con la mediana de hepcidina en nuestra población control. Este hallazgo va en consonancia con lo descrito en la literatura; la hepcidina es estimulada a través de la vía JAK2-STAT3 con la IL6 como principal inductor de la hepcidina en casos de inflamación sistémica (39), por lo que es de esperar la elevación de los niveles de hepcidina en patologías con importante sustrato inflamatorio, como ha sido en estos dos casos (figura 30).

Respecto a los niveles de ferritina entre grupos, el grupo 3 tiene niveles de ferritina más elevados que los otros dos grupos 328 ng/ml (RIQ 243,5-647). Llama la atención, que en el grupo 1 se hallaron niveles de ferritina discretamente más elevados que en el grupo de HH asociado al gen HFE. Esto puede ser debido a que en los pacientes con HH asociada con HFE, hay pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, hay pacientes con HH potencial en seguimiento, así como pacientes bien controlados con flebotomías. Por el contrario, el grupo de ingresados es muy heterogéneo, por lo que los pacientes con situaciones proinflamatorias (infecciones, síndromes inflamatorios o neoplasias) pueden aumentar significativamente la media de estos valores. Las diferencias rozaron la significación estadística. Hay que destacar los rangos intercuartílicos muy amplios, debido a que existe dispersión de datos (a pesar de haber eliminado los dos valores extremos comentados anteriormente).

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros del metabolismo férrico. Se objetivó índice de saturación de transferrina más elevado en pacientes con hemocromatosis (ambos grupos) que en los pacientes ingresados ($p < 0,05$). El IST es el primer marcador analítico que se eleva en situaciones de sobrecarga férrica. Cuando el IST supera el 45 % comienza a producirse lesión celular por producción del hierro libre no unido a proteínas. Posteriormente se elevan los niveles de ferritina, que se utilizan como objetivo terapéutico en pacientes con hemocromatosis hereditaria (4). Esto mismo ocurre con las concentraciones de hierro plasmático, que son más elevadas en ambos grupos de pacientes con HH vs pacientes ingresados. Respecto al receptor soluble de transferrina, se hallaron niveles más bajos en pacientes del grupo 2 frente al grupo 1. No obstante, en el grupo 3 se objetivaron niveles más elevados, probablemente por la heterogeneidad de las causas de sobrecarga férrica en dicho grupo (HH no asociada con el gen HFE) ($p < 0,05$).

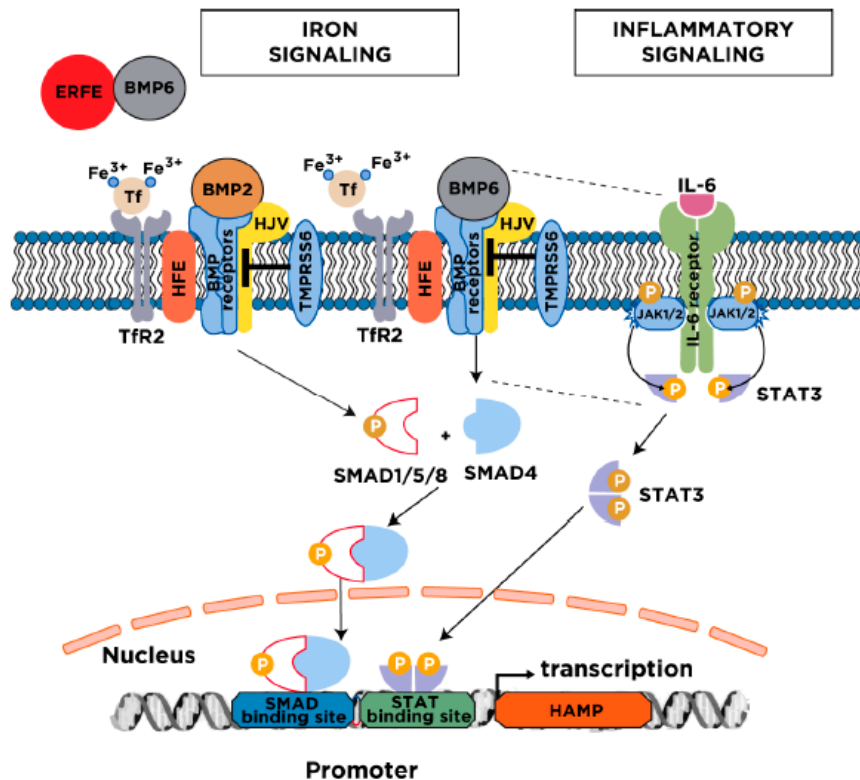


Figura 30. Mecanismos de regulación de hepcidina.

Modificada de Katsarou A, Pantopoulos K. Hepcidin Therapeutics (65). Pharmaceuticals. 2018. 9;11.

3 VALORES DE HEPCIDINA SEGÚN LOS GRUPOS

Se analizaron los niveles de hepcidina en función del sexo. En mujeres premenopáusicas los niveles de hepcidina tienden a ser más bajos que en mujeres postmenopáusicas tanto por la ferropenia asociada a la menstruación, como por el efecto estrogénico sobre la misma. En nuestra muestra los niveles de hepcidina fueron mayores en varones respecto a mujeres con valores de 12 ng/l (RIQ 8-21) y 9 ng/l (RIQ 4-20) respectivamente. No se realizaron análisis en función de las edades debido a que en nuestra muestra había muy pocas mujeres en edad premenopáusica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuando a los niveles de hepcidina en función de la edad. En un estudio realizado por *the Department of Epidemiology, Biostatistics, and HTA and the Department of Laboratory Medicine of the Radboud University Nijmegen Medical Center* (Holanda), se midieron los niveles de hepcidina en 2998 individuos a diferentes horas del día y divididos por sexo y franjas de

edad cada 5 años. Se demostró el papel circadiano de la hepcidina, donde los niveles eran inferiores por la mañana y la diferencia de sus niveles por edades y sexo. Este estudio también se realizó mediante ELISA competitivo. La mediana de hepcidina en varones a cualquier edad fue de 7,8 ng/l (RIQ 0,6-23,3). En mujeres los niveles cambiaban en función de la edad. En mujeres premenopáusicas la mediana fue 4,1 ng/l (0,4-19,7) y en mujeres postmenopáusicas 8,5 ng/l (1,2-24,8) ($p < 0,05$) (125). Los valores en mujeres postmenopáusicas observados en este estudio son similares a los encontrados en nuestra población, no obstante, habría que tener precaución a la hora de compararlos, ya que nuestra muestra no se trataba de población sana, sino de pacientes con patología que modifica los niveles de hepcidina. En nuestro trabajo no se ha podido demostrar la diferencia de hepcidina entre sexos probablemente por las características de nuestra muestra, en la que hay pocas mujeres en edad premenopáusica y un mayor número de pacientes varones en todos los grupos.

La comparación de niveles de hepcidina entre grupos se llevó a cabo trabajando con la mediana de los valores. La mediana de hepcidina del grupo control fue de 9 ng/l (RIQ 3,5- 12,5).

3.1 Hpcidina en pacientes ingresados

La mediana de hepcidina en el grupo 1 fue de 13 ng/l (RIQ 5,5-23).

Se encontraron hallazgos interesantes en cuanto los niveles de hepcidina según el motivo de ingreso, aunque no se pudo demostrar significación estadística, probablemente debido a la heterogeneidad del grupo y el escaso número de pacientes en cada uno de los subgrupos (tabla 5).

En los pacientes cuyo motivo de ingreso fue un proceso infeccioso activo la mediana de hepcidina fue de 16,5 ng/l (RIQ 6,25-33), niveles superiores a la mediana de los controles. En un estudio realizado en el hospital de Helsingborg (Suecia), entre los años 2014-2020, la hepcidina demostró ser un buen predictor de sepsis en pacientes que ingresaban en UCI. Se analizaron los niveles de hepcidina en pacientes ingresados por procesos sépticos y pacientes con procesos no infecciosos pero el mismo grado de gravedad según la escala SOFA. La hepcidina fue significativamente más alta en pacientes sépticos y su descenso fue más rápido en este grupo de pacientes con la misma gravedad, pero que ingresaban por cualquier otro motivo, lo que sería indicativo de que la hepcidina es un buen marcador sérico en pacientes con infecciones graves

(126). Estos mismos hallazgos se objetivaron en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad en el Alkmaar Medical Center, en Holanda. Se midieron los niveles de hepcidina en 25 pacientes que ingresaban por neumonías adquiridas en la comunidad, y se comparó con hepcidina en sujetos sanos. Se objetivó que la mediana de hepcidina en esos pacientes era superior a la objetivada en controles sanos ($14,6 \pm 6,9$ nmol/l frente a $4,2$ nmol/l en los pacientes sanos) (127). Es difícil comparar los valores de hepcidina entre diferentes estudios, ya que, al no disponer de una técnica de laboratorio estandarizada, las metodologías de medición son diferentes, y por tanto los valores no son comparables. No obstante, lo que sí coincide en diferentes estudios, es que la hepcidina es un buen marcador de procesos infecciosos.

La hepcidina tiene un papel en la defensa del huésped contra determinados patógenos extracelulares. Al aumentar los niveles de hepcidina se produce un secuestro periférico de hierro, y con ello una disminución del hierro libre plasmático disponible. Los patógenos necesitan hierro para reacciones de oxidación reducción y con ello para su crecimiento y multiplicación, por lo que una disminución del hierro circulante constituye un factor protector contra determinadas infecciones (128).

En pacientes que ingresaban por un proceso inflamatorio activo la mediana de hepcidina fue de 24 (RIQ 6,5-62,3) ng/l, niveles muy superiores a lo objetivado en controles (aunque no se ha podido demostrar significación estadística). Existen escasos estudios clínicos en los que se han medido niveles de hepcidina en patología inflamatoria. Se realizó un estudio en el Nizam's Institute of Medical Sciences, Hyderabad (India), en el que se midieron niveles de hepcidina en pacientes que ingresaban en hospitalización por un brote de lupus eritematoso sistémico y se comparaban con controles sanos. La técnica de medición de la hepcidina fue mediante ELISA tipo sándwich, la misma técnica que se utilizó en nuestro estudio. La mediana de hepcidina en estos pacientes fue de 28 (RIQ 21,3- 62,5) ng/l ($p < 0,05$). Si se comparan estos valores con los hallados en nuestra muestra de pacientes ingresados por procesos inflamatorios agudos, la tendencia de nuestra muestra va en consonancia con estos hallazgos (129).

En cuanto a los pacientes que ingresaban por neoplasia activa, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles. La mediana de hepcidina en estos pacientes fue 9 ng/l (RIQ 6-14). Varios estudios han demostrado que los niveles de hepcidina tienen correlación positiva con la gravedad de algunos tumores, como próstata, pulmón o páncreas, no obstante, no hay estudios clínicos en los que se evalúe la hepcidina como marcador diagnóstico de procesos

neoplásicos (130-132). En nuestro estudio no se hizo distinción entre tipo de tumor o estadiaje, por lo que no se pudo demostrar que la hepcidina tuviera un valor diagnóstico o pronóstico en este tipo de enfermedad.

En los pacientes que ingresaron debido a descompensación de insuficiencia cardiaca la mediana de hepcidina fue 15 ng/l (RIQ 12,2-39). Un estudio realizado en Japón (universidad de Niigata) se analizaron los niveles de hepcidina en 45 pacientes con insuficiencia cardiaca y congestión hepática secundaria. Los niveles de hepcidina fueron superiores en los pacientes que presentaban congestión hepática que en los que no la presentaban ($p < 0,05$) (133). En nuestra muestra no se diferenció entre pacientes con congestión y pacientes que no la presentaban, no obstante, la mayoría de los pacientes que ingresan en medicina interna en nuestro centro son con insuficiencia cardiaca congestiva. No hay estudios publicados acerca del comportamiento de la hepcidina en diferentes formas clínicas de insuficiencia cardiaca, no obstante, la tendencia en nuestro estudio parece indicar la presencia de niveles más elevados de hepcidina en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca descompensada.

En pacientes cuyo motivo de ingreso fue la insuficiencia renal aguda, la mediana de hepcidina fue de 19 ng/l (RIQ 7,5-32). Los escasos estudios acerca del papel de la hepcidina y el metabolismo del hierro en insuficiencia renal aguda avalan el papel protector de la hepcidina en esta entidad. La nefrona tiene una alta capacidad de reabsorber hierro a nivel tubular. En situaciones de exceso de hierro se produce una alta toxicidad a nivel renal con muerte celular y, en situaciones de sobrecarga mantenida, insuficiencia renal aguda. Cuando los niveles de hepcidina aumentan, se produce una disminución del hierro disponible, y con ello, se reduce la toxicidad renal de la sobrecarga (134). Estos hallazgos discordantes obligaron a revisar los pacientes con esta patología; se objetivó que varios de estos pacientes presentaban concomitantemente alguna otra patología que no siempre estaba recogida en el motivo de ingreso (como insuficiencia renal aguda prerrenal secundaria a cuadros infecciosos concomitantes, por ejemplo). Además, en nuestra muestra no se recogió la etiología de la insuficiencia renal, lo que puede dar lugar a confusión a cerca de los hallazgos obtenidos. En pacientes con una patología inflamatoria primaria renal (por ejemplo, glomerulonefritis aguda), cabría esperar encontrar niveles más elevados de hepcidina por el sustrato inflamatorio, a diferencia de otras causas. Se necesitarían estudios más detallados en pacientes con insuficiencia renal para obtener conclusiones más definitivas.

Sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que ingresaron por anemia. En este subgrupo de pacientes la mediana de hepcidina fue 7 ng/l (RIQ 2,7-19,5), niveles más bajos que la mediana de los controles ($p < 0,05$). Si bien es cierto que en los juicios clínicos no había especificación del tipo de anemia, sí existe una clara relación en pacientes que presentaban ferropenia (ferritina e IST disminuidos), los niveles de hepcidina eran más bajos. La mayoría de los casos de anemia en nuestra muestra fueron anemias ferropénicas. En situaciones de déficit de hierro los niveles de hepcidina bajan, para liberar el eje hepcidina-ferroportina y así aumentar la obtención de hierro de los depósitos y aumentar la absorción de hierro intestinal (6). No existen estudios publicados de niveles de hepcidina en pacientes con diferentes tipos de anemia, por lo que no se pudieron comparar nuestros resultados con los de otros autores, aunque nuestros hallazgos van en consonancia con la teoría.

3.1.1 Hpcidina y comorbilidades en pacientes del grupo 1

Para descartar la posibilidad de que algunas comorbilidades actuaran como factores de confusión, se realizó el test de U de Mann Whitney en este grupo de pacientes.

No se encontró significación estadística en la relación entre niveles de hepcidina en los pacientes que presentaban factores de riesgo cardiovascular, consumo perjudicial de alcohol, esteatosis hepática, insuficiencia renal o sobrecarga férrica como comorbilidad asociada (antecedentes personales), por lo que no podemos considerarlos factores de confusión. Sí se encontró significación estadística en los pacientes que presentaban ferropenia o estaban en tratamiento con hierro en el momento del ingreso. En este grupo de pacientes la mediana de hepcidina fue 7 ng/l (RIQ 2,8-10,3) ($p < 0,05$), por lo que habría que tener precaución en la interpretación de los resultados en este grupo de pacientes. Llama la atención que sí se haya encontrado significación estadística en la ferropenia como posible factor de confusión en nuestra muestra y no lo haya hecho la sobrecarga férrica. En un estudio realizado por la Dirección General de Salud Pública Catalana y el Hospital de L'Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet, Barcelona) en el año 2004 acerca de la prevalencia de ferropenia y sobrecarga férrica en la población catalana, se realizó un estudio del perfil ferrocínético en 1296 individuos. Se objetivó sobrecarga férrica en 9,3 % de los participantes, la mayoría de los cuales desconocían este hecho (135). En la cohorte del estudio Framingham también se estudió el perfil ferrocínético de los pacientes, y se objetivó sobrecarga férrica por cualquier causa en el 13% de los individuos (136).

Llama la atención que, en nuestra muestra de pacientes ingresados, solo 4 (4%) reconocían sobrecarga férrica como antecedente personal. Estos hallazgos son indicativos del infradiagnóstico a consecuencia de la ausencia de programas de cribado para esta entidad (independientemente de la causa subyacente), por lo que sería importante llamar la atención sobre posibles programas de cribado a nivel poblacional dadas las implicaciones clínicas de esta patología.

3.2 Hecpidina en pacientes con hemocromatosis asociada al gen HFE

En el grupo de pacientes clasificados como hemocromatosis asociada al gen HFE la mediana de hepcidina fue de 9 ng/l (RIQ 4-16). Cifra similar a la mediana en los controles sanos. En la consulta de Ferropatología se realiza estudio y seguimiento a pacientes con hiperferritinemia y se realizan estudios familiares de pacientes con hemocromatosis hereditaria. Algunos de estos individuos padecen hemocromatosis potencial pero no han desarrollado la enfermedad, ésta podría ser una explicación de los valores de hepcidina encontrados. En la hemocromatosis hereditaria hay una gran discrepancia entre la prevalencia genotípica y la fenotípica; 1 de cada 100-200 individuos de raza caucásica pueden padecer alguna alteración genética compatible, no obstante, la prevalencia de la enfermedad se estima en 1 de cada 10.000 individuos aproximadamente. Esto se debe a que la penetrancia de la alteración genética es muy baja (61). Esta heterogeneidad en los pacientes (pacientes con hemocromatosis manifiesta, HH potencial, estudios familiares, etc) puede ser una explicación a que los niveles de hepcidina sean similares a los del grupo control (aunque no se ha demostrado significación estadística). Por otro lado, muchos de los pacientes con HH clínica asociada con HFE se encuentran bien controlados con tratamiento con flebotomías, con ferritinemias normales. Esta podría ser otra causa que explica el hallazgo de valores de hepcidina similares a los controles sanos.

Por otro lado, pacientes con hiperferritinemia y trastornos genéticos podrían dar lugar a diagnóstico de atesoramiento de hierro, no obstante, la hiperferritinemia puede estar en relación con otras causas (sobrecarga férrica por síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias o neoplasias no diagnosticadas, etc). Los niveles de hepcidina discriminan esos pacientes, ya que la hepcidina determina el riesgo de que haya o no sobrecarga férrica. Mutaciones genéticas con valores normales de hepcidina suponen un riesgo bajo de desarrollar HH clínica. Su determinación, por tanto, podría

evitar errores o retrasos diagnósticos de otras patologías con hiperferritinemia secundaria en pacientes con hepcidina normal o elevada.

3.3 Hepcidina en pacientes con hemocromatosis no HFE

La mediana de hepcidina en pacientes con hiperferritinemia secundaria o hemocromatosis no asociada al gen HFE fue de 16 ng/l (RIQ 11,3-21,3). En este grupo se incluyen pacientes con hiperferritinemia sin trastorno genético conocido, así como formas raras de hemocromatosis. Todos estos trastornos no cursan con déficit de hepcidina.

Esto apoya la utilidad diagnóstica de la hepcidina en la valoración de pacientes con trastornos del metabolismo del hierro.

3.4 Hepcidina en el grupo control

La mediana de hepcidina en nuestro grupo control fue de 9 ng/l (RIQ 3,5-12,5). Dado que existen diferentes técnicas de medición de hepcidina, es difícil comparar los niveles de hepcidina entre diferentes estudios. En el estudio realizado en India donde se medían niveles de hepcidina en pacientes con lupus eritematoso sistémico, se realizaron niveles de hepcidina en 21 controles sanos mediante técnica ELISA competitivo, al igual que nuestro estudio. En estos individuos la mediana de hepcidina fue de 9,8 ng/l (RIQ 8,4-10,4) ($p < 0,05$) (129).

En varios artículos referentes a esta cuestión, ya se hace referencia a la necesidad de encontrar una prueba estandarizada para la medición de hepcidina que permita comparar los diferentes estudios clínicos. En un estudio realizado por Itkonen et al. en el que comparan los niveles de hepcidina medidas mediante las dos principales técnicas de medición de hepcidina (espectrofotometría de masas y ELISA) demuestran que no existe correlación entre ambas pruebas diagnósticas en un estudio realizado en 231 individuos sanos (137).

3.5 Comparación de hepcidina entre los diferentes grupos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles de hepcidina del grupo 3 respecto de los controles sanos, con niveles de hepcidina más elevados. Esto probablemente se deba a que entre los pacientes con hiperferritinemia secundaria se encuentran pacientes con DIOS, con trastornos inflamatorios, etc, que habitualmente cursan con niveles de hepcidina más elevados que en la población sana. También se demostraron diferencias con significación estadística en la comparación de los niveles de hepcidina de este grupo respecto al grupo 2 (en los cuales cabría esperar niveles más bajos de hepcidina puesto que la HH asociada con el gen HFE cursa con hipohepcidinemia) ($p < 0,05$). No existen estudios clínicos para comprar estos hallazgos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el resto de grupos en cuanto a los niveles de hepcidina, probablemente por la heterogeneidad de los pacientes en los grupos. El grupo de pacientes hospitalizados, por ejemplo, es un grupo de pacientes con patologías muy variadas y muchas comorbilidades.

Probablemente se requeriría de un tamaño muestral más grande para alcanzar la significación estadística.

No existen estudios clínicos similares con los que poder comparar estos resultados.

4 HEPCIDINA Y OTROS VALORES ANALÍTICOS

Para evaluar la posible correlación entre hepcidina y otros valores analíticos se realizó el coeficiente de correlación de Rho de Spearman.

El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre ferritina y hepcidina en nuestro trabajo salió positivo, con un coeficiente de correlación 0,62 ($p < 0,05$). Esto demuestra una correlación positiva fuerte. En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes presentan hiperferritinemia secundaria (bien a procesos inflamatorio-infecciosos como ocurre en el grupo 1, o por hiperferritinemia secundaria a trastornos metabólicos, neoplasias ocultas, formas no clásicas de hemocromatosis etc ... en el grupo 3).

Esto explica la correlación positiva entre los niveles de hepcidina y los de ferritina. Probablemente, el haber incluido un grupo de pacientes con HH asociada a HFE hace

que el índice de correlación no haya sido más alto. Esto confirma el papel de la hepcidina como marcador inflamatorio.

Este hallazgo se ha objetivado en varios trabajos. En un trabajo realizado en Poznan University of Medical Sciences, Polonia, se midieron los niveles de hepcidina en pacientes con tiroiditis aguda pre y post tratamiento corticoideo y se correlacionaron los niveles de hepcidina con ferritina. La correlación fue de 0,82. El índice de correlación es más alto que en nuestro estudio, ya que los sujetos estudiados padecían un trastorno inflamatorio puro y no se incluyeron pacientes con déficit primario de hepcidina (138).

Se realizó el coeficiente de correlación con otros marcadores inflamatorios como la VSG, PCR o fibrinógeno. Si rozó la significación estadística ($p= 0,06$) una correlación débil con la PCR (índice de correlación 0,3). En un estudio ya mencionado anteriormente donde se comparan niveles de hepcidina en pacientes sépticos y no sépticos ingresados en UCI, sí se encontró una correlación positiva con los niveles de PCR. No obstante, esa correlación sólo existe durante unas horas, ya que el comportamiento de ambos marcadores inflamatorios es diferente. En dicho estudio se objetivó que los niveles de hepcidina eran máximos el primer día de ingreso en UCI con una fuerte caída de sus niveles las primeras 24h y un descenso más paulatino durante los siguientes 7 días. Sin embargo, la PCR alcanzaba los niveles máximos a las 24-48 horas de ingreso y posteriormente descendía paulatinamente (125). En nuestro estudio, no hemos discriminado entre los días de ingreso o evolución de los pacientes en el momento de la extracción del suero, ya que había pacientes que se incluyeron en el estudio una vez obtenido el diagnóstico definitivo, o incluso pacientes que tardaban más de 24 horas en subir a planta de hospitalización, lo que podría ser uno de los principales motivos por los cuales no se ha encontrado una correlación fuerte entre estos dos marcadores.

La PCR es una proteína de síntesis hepática de la familia de las pentraxinas. Se conoce como reactante de fase aguda, debido al poder estimulador del sistema inmune, fundamentalmente de los macrófagos y de la estimulación del complemento, como principales vías de estimulación de la inflamación (139). Su síntesis está estimulada mediante la interleuquina 6 (IL6), a través de la vía STAT3 (140). Si recordamos la síntesis y regulación de la hepcidina, observamos que comparten esta vía común de regulación.

No se pudo demostrar correlación positiva con el resto de marcadores inflamatorios. No existen estudios que relacionen la hepcidina con la velocidad de sedimentación globular o el fibrinógeno.

FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO

Tras realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica no tenemos constancia de estudios en España donde se hayan analizado los niveles de hepcidina en pacientes en cualquier situación clínica o incluso en individuos sanos.

No existen estudios similares nacionales ni internacionales en pacientes con diferentes tipos de hemocromatosis, ni existen estudios publicados a cerca del comportamiento de la hepcidina en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna, por lo que este sería un estudio pionero en pacientes de estas características.

Esta escasez de estudios hace que los hallazgos de este trabajo sean difícilmente comparables con otros. No obstante, los hallazgos concordantes con los modelos experimentales llevan a pensar que la hepcidina puede tener un papel diagnóstico en patología humana.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de la clasificación de pacientes en diferentes grupos, se trataba de grupos muy heterogéneos. En el grupo 1, se clasificaron según diferentes motivos de ingreso, por lo que, quizá un mayor número de pacientes en cada grupo, hubiese ayudado a alcanzar la significación estadística en algunas variables en las que nuestro trabajo sólo se logró mostrar una tendencia no significativa, como por ejemplo los niveles de hepcidina en procesos inflamatorios e infecciosos.

Por otro lado, dada la complejidad de nuestros pacientes, algunos de ellos presentaban más de una condición que podía influir en los niveles de hepcidina. Si bien es cierto que en el análisis estadístico no demostraron ser factores de confusión, podría existir cierta influencia de la situación clínica en los valores obtenidos.

Los datos clínicos de los pacientes se recogieron de la historia clínica, por lo que se pudo cometer algún sesgo en la información recogida, tanto por parte del clínico en la recogida de diagnósticos (por ejemplo, de comorbilidades, o antecedentes personales) o bien en la recogida de variables para la base de datos.

No se ha alcanzado la significación estadística en algunas determinaciones. Aunque aumentando el tamaño muestral probablemente esta limitación podría haber quedado resuelta.

El escaso número de estudios de análisis de los niveles de hepcidina en pacientes hace difícil la comparación de los resultados obtenidos, dado que hay una amplia variabilidad entre los trabajos realizados, una falta de homogeneidad en los datos, tipos de estudio y valores de referencia de hepcidina.

APLICACIONES PRÁCTICAS

A pesar de sus limitaciones, este estudio pone de manifiesto el papel de la hepcidina como marcador diagnóstico en patología inflamatoria y en el diagnóstico diferencial de los pacientes con hiperferritinemia.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con hemocromatosis no asociada al gen HFE o pacientes con atesoramiento de hierro secundario a otras causas presentaron niveles más elevados de hepcidina que el grupo control, hallazgos no demostrados clínicamente en otros estudios.
2. Los pacientes del grupo 2 o hemocromatosis HFE presentaron niveles más bajos de hepcidina que los pacientes del grupo 3 (pacientes con hiperferritinemia o formas no clásicas de hemocromatosis).
3. No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los niveles de hepcidina entre los pacientes con hemocromatosis HFE y el grupo control, probablemente por la heterogeneidad de los pacientes de ese grupo y que los pacientes se encontraban en tratamiento activo.
4. Rozó la significación estadística la comparación de niveles de hepcidina en los pacientes ingresados (independientemente del motivo de ingreso) respecto a los controles, con niveles de hepcidina más elevados en el primer grupo.
5. Los pacientes que ingresaron por procesos infecciosos e inflamatorios tendían a tener niveles de hepcidina más elevados que los pacientes que ingresaban por otras causas, sin alcanzar la significación estadística.
6. Se encontraron niveles extremos de hepcidina en pacientes ingresados por trastornos inflamatorios graves (hepcidina 59 ng/l y 35 ng/l). La hepcidina puede tener un papel como marcador inflamatorio en pacientes que ingresan por procesos infecciosos/inflamatorios al igual que otros reactantes de fase aguda como la PCR.
7. Se objetivaron niveles de hepcidina más bajos en los pacientes que ingresaban por anemia de cualquier causa en comparación con otros motivos de ingreso, hallazgos no publicados en otros estudios.
8. Los pacientes con ferropenia tuvieron niveles de hepcidina más bajos que pacientes que no la padecían.

9. Los pacientes con anemia de cualquier etiología presentaron niveles de hepcidina más bajos que el grupo control.
10. La tendencia de nuestra muestra parece indicar que los pacientes con esteatosis hepática tienen niveles de hepcidina más elevados por tratarse de un estado proinflamatorio.
11. No se pudo demostrar relación con significación estadística entre los niveles de hepcidina y otros motivos de ingreso, como insuficiencia renal o neoplasias.
12. Se objetivó una correlación positiva fuerte entre hepcidina y ferritina.
13. No se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hepcidina en función del sexo.
14. La hepcidina es un parámetro analítico que, por lo demostrado en nuestro estudio, puede tener interés diagnóstico en diversas patologías; como marcador de inflamación, en algunos tipos de anemia y en trastornos del metabolismo del hierro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crichton R. Solution chemistry of iron in biological media. *En: Iron metabolism*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. pp. 1-16.
2. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;202:199-211.
3. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344-61.
4. Clavero Olmos M, García-Espona Pancorbo A, López Aparicio A, Del Castillo Rueda A. Evaluación del paciente con hiperferritinemia. Hemocromatosis. En: *Práctica Clínica en Medicina Interna*. Madrid: CTO Editorial; 2015. pp. 431-45.
5. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11:88.
6. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30-9.
7. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:1347-59.
8. Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms I: Structure–function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Archi Physiol and Biochem* 2007;113:30-54.
9. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt, S. J, Moynihan, J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000; 403: 776-781.
10. Drakesmith, H, Nemeth, E, & Ganz, T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab*; 22: 777-787.
11. Yang F, Haile DJ, Wang X, Dailey LA, Stonehuerner JG, Ghio AJ. Apical location of ferroportin 1 in airway epithelia and its role in iron detoxification in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 289:L14–L23.
12. Yang F, Wang X, Haile DJ, Piantadosi CA, Ghio AJ. Iron increases expression of iron-export protein MTP1 in lung cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002; 283:L932–L939.
13. Wolff NA, Liu W, Fenton RA, Lee WK, Thevenod F, Smith CP. Ferroportin 1 is expressed basolaterally in rat kidney proximal tubule cells and iron excess increases its membrane trafficking. *J Cell Mol Med*. 2011; 15:209–19.
14. Zhang DL, Hughes RM, Ollivierre-Wilson H, Ghosh MC, Rouault TA. A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. *Cell Metab*. 2009; 9:461–73.

15. Canonne-Hergaux F, Donovan A, Delaby C, Wang HJ, Gros P. Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290:G156–G163.
16. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, Gitschier J, Anderson GJ. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999;21:195–9.
17. Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport. *Biofactors*. 2014;40:206–14.
18. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
19. Ganz T, Jung G, Naeim A, Ginzburg Y, Pakbaz Z, Walter P B., et al. Immunoassay for human serum erythroferrone. *Blood* 2017; 130, 1243–46.
20. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol* 2021;236:4888-901.
21. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147-50.
22. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
23. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-5.
24. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
25. Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol* 2008;197:241-9.
26. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematology*. 2008;93:90-7.
27. Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, Hrdy I, Halada P, Kuchel PW, et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood. *Blood* 2009;113:6225-36.
28. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112:4292-7.
29. Ganz T. NE. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1834-43.

30. Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM, Bjorkman PJ, Andrews C. Transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab.* 2009;7:205-14.
31. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang A-S, Enns CA. Interaction of the Hereditary Hemochromatosis Protein HFE with Transferrin Receptor 2 Is Required for Transferrin-Induced Hepcidin Expression. *Cell Metab.* 2009;9:217-27.
32. Ramey G, Deschemin J-C, Vaulont S. Cross-talk between the mitogen activated protein kinase and bone morphogenetic protein/hemojuvelin pathways is required for the induction of hepcidin by holotransferrin in primary mouse hepatocytes. *Haematologica.* 2009;94:765-72.
33. Wu XG, Wang Y, Wu Q, Cheng WH, Liu W, Zhao Y, et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood* 2014;124: 1335–43.
34. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition: An International Review Journal.* 2017;8:126-36.
35. Wahedi M, Wortham A, Kleven MD, Zhao N, Jue S, Enns CA, et al. Matriptase-2 suppresses hepcidin expression by cleaving multiple components of the hepcidin induction pathway. *J Biol Chem.* 2017;292:18354-71.
36. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genetics.* 2014;46:678-84.
37. Goodnough JB, Ramos E, Nemeth E, Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology* 2012;56:291–9.
38. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–6.
39. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461–3.
40. Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, Bertrand J, Ganz T, Roth MP, Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood* 2012;120:431–9.
41. Chung B, Verdier F, Matak P, Deschemin JC, Mayeux P, Vaulont S. Oncostatin M is a potent inducer of hepcidin, the iron regulatory hormone. *FASEB J* 2010;24:2093–103.

42. Kanda J, Uchiyama T, Tomosugi N, Higuchi M, Uchiyama T, Kawabata H. Oncostatin M and leukemia inhibitory factor increase hepcidin expression in hepatoma cell lines. *Int J Hematol* 2009;90:545–52.
43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
44. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.*2002; 110: 1037–44.
45. Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest.* 2012;122:4635-44.
46. Ravasi G, Pelucchi S, Buoli Comani G, Greni F, Mariani R, Pelloni I, et al. Hepcidin regulation in a mouse model of acute hypoxia. *Eur J Haematol.* 2018;100:636-43.
47. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2008;67:437 – 50.
48. Choi JW, Im MW, Pai SH. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clin Chem* 2000;46:725 – 7.
49. Van Santen S, Kroot JJC, Zijdeveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman MEA, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:1395-401.
50. Yang Q, Jian J, Katz S, Abramson SB, Huang X. 17beta-Estradiol inhibits iron hormone hepcidin through an estrogen responsive element half-site. *Endocrinology* 2012;153:3170– 8.
51. Hou Y, Zhang S, Wang L, Li J, Qu G, He J, et al. Estrogen regulates iron homeostasis through governing hepatic hepcidin expression via an estrogen response element. *Gene.* 2012;511:398–403.
52. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology.* 2006;131:788-96.
53. Ruivard M, Lainé F, Ganz T, Olbina G, Westerman M, Nemeth E, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol.* 2009;50:1219-25.
54. Amato A, Santoro N, Calabrò P, Grandone A, Swinkels DW, Perrone L, et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:1772-4.

55. Dahlfors G, Stål P, Hansson EC, Bàràny P, Sisowath C, Onelöv L, et al. Validation of a competitive ELISA assay for the quantification of human serum hepcidin. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75:652-8.
56. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, Tienoven D van, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood.* 2011;117:218-25.
57. Manolov VE, Atasanova BD, Velizarova MG, Vasilev VG, Tzatchev KN. Serum Hepcidin levels in Bulgarian population. *Clin Lab.* 2014;60:2001-6.
58. Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, Jansen RT, Hendriks JC, Swinkels DW. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol.* 2012; 87:977-983.
59. Kulaksiz H, F Theilig F, S Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol.* 2005;184:361-70.
60. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2383-2397.
61. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Official journal of the American College of Gastroenterology | *Am Coll Gastroenterol.* 2019;114:1202-18.
62. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022;139:3018-29.
63. Del Castillo Rueda A. Hemochromatosis: The new Heidelberg classification of 2019. *Med Clin.* 2022;159:30-1.
64. Altés A, Sanz C, Bruguera M. Hereditary hemochromatosis. Problems in diagnosis and treatment. *Med Clin.* 2015;144:424-8.
65. Katsarou A, Pantopoulos K. Hepcidin Therapeutics. *Pharmaceuticals.* 2018. 9;11.
66. Adams P. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatol. Int* 2018;4.
67. Papanikolaou, G.; Pantopoulos, K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life* 2017, 69, 399–413.
68. Bataller R, Brenner DA, Hughes N, O'Brien P, Rodes J. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209–18.
69. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011;141:1572–85.

70. Costa-Matos L, Batista P, Monteiro N, Simões M, Egas C, Pereira J, et al. Liver hepcidin mRNA expression is inappropriately low in alcoholic patients compared with healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1158–65.
71. Harrison-Findik DD, Klein E, Crist C, Evans J, Timchenko N, Gollan J. Iron-mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. *Hepatology*. 2007;46:1979–85.
72. Heritage ML, Murphy TL, Bridle KR, Anderson GJ, Crawford DHG, Fletcher LM. Hepcidin regulation in wild-type and Hfe knockout mice in response to alcohol consumption: evidence for an alcohol-induced hypoxic response. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33:1391–400.
73. Liu H, Trinh TL, Dong H, Keith R, Nelson D, Liu C. Iron regulator hepcidin exhibits antiviral activity against hepatitis C virus. *PLoS One*. 2012;7:46631
74. Aoki CA, Rossaro L, Ramsamooj R, Brandhagen D, Burritt MF, Bowlus CL. Liver hepcidin mRNA correlates with iron stores, but not inflammation, in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:71–4.
75. Sebastiani G, Tempesta D, Alberti A. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients coinfecting with hepatitis D virus. *J Viral Hepat*. 2012;19:170–6.
76. Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, Cole S, Spottiswoode N, Selvakumar TA, et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011;118:4129–39.
77. Huang Y H, Chuang J H, Yang Y L, Huang C C, Wu C L, Chen C L. Cholestasis downregulate hepcidin expression through inhibiting IL-6-induced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *Lab Investig*. 2009;89:1128–39.
78. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2014;28:637-52.
79. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Eng J Med*. 2019;381:1148-57.
80. Stefanova D, Raychev A, Deville J, et al. Hepcidin protects against lethal *Escherichia coli* sepsis in mice inoculated with isolates from septic patients. *Infect Immunol* 2018; 86:00253-18.
81. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz B. Inhibition of human erythroid colonyforming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. *J Cell Physiol* 1992;150: 59-64.
82. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: Suppl 11:39-43.

83. Mitylmg BL, Singh JA, Furne JK, Ruddy J, Levitt MD. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *Am J Hematol* 2006; 81:432-8.
84. Aher A, Udhwani T, Khandelwal R, Limaye A, Hussain T, Nayarisseri A, et al. In silico insights on IL-6: A Potential target for Multicentric Castleman Disease. *Curr Comput Aided Drug Des* 2020;16:641-653.
85. Screpanti I, Musiani P, Bellavia D, Cappelletti M, Aiello F B, Maroder M, et al. Inactivation of the IL-6 gene prevents development of multicentric Castleman's disease in C/EBP beta-deficient mice. *J. Exp Med* 1996;184:1561-1566.
86. Torti SV, Manz DH, Paul BT, Blanchette-Farra N, Torti FM. Iron and Cancer. *Annu. Rev. Nutr.* 2018;38:97–125.
87. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005;123:1293-305.
88. Schonberg DL, Miller TE, Wu Q, Flavahan WA, Das NK, Hale JS, et al. Preferential Iron Trafficking Characterizes Glioblastoma Stem-like Cells. *Cancer Cell* 2015;28:441-55.
89. Ganz T. Iron in innate immunity: starve the invaders. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:63–7.
90. Neuberger A, Okebe J, Yahav D, Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;2-006589.
91. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr Clin Micro Rpt* 2020;7:13–19
92. Olinder J, Börjesson A, Norrman J, West T, Carlström J, Gustafsson A, et al. Hepcidin discriminates sepsis from other critical illness at admission to intensive care. *Sci Rep* 2022;12:14857.
93. Stefanova D, Raychev A, Arezes J, Ruchala P, Gabayan V, Skurnik M, et al. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing non–transferrin-bound iron. *Blood.* 2017;130:245-257.
94. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and Causes of Death in Cirrhotic and in Noncirrhotic Patients with Primary Hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-62.
95. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-Talk between Available Guidelines for the Management of Patients with Beta-Thalassemia Major. *AHA* 2013;130:64-73.

96. Finberg KE, Whittlesey RL, Andrews NC. Tmprss6 is a genetic modifier of the Hfe-hemochromatosis phenotype in mice. *Blood* 2011;117:4590-9.
97. Nai A, Pagani A, Mandelli G, Lidonnici MR, Silvestri L, Ferrari G, et al. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2012;119:5021-9.
98. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014;28:637-52.
99. Theurl M, Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Asshoff M, Haschka D, et al. Heparin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats. *Haematologica* 2014;99:1516-24.
100. Michels KR, Zhang Z, Bettina AM, Cagnina RE, Stefanova D, Burdick MD, et al. Heparin-mediated iron sequestration protects against bacterial dissemination during pneumonia. *JCI Insight* 2017;2:92002.
101. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim. Biophys. Acta* 2012;1820:403-10.
102. Aparicio AL, García-Espona-Pancorbo A, Clavero-Olmos M, Muñoz-Roldán I, Castillo-Rueda A del. Heparin and Ferritin Levels in Fever of Unknown Origin: Is There a New Biomarker? *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*.2015.
103. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 97:303-305.
104. Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between heparin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biol Direct* 2020;15:19.
105. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
106. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA* 2014;312:943-52.
107. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida. Parte 1. Actualización de los límites de consumo de bajo riesgo de alcohol. 2020; <https://www.sanidad.gob.es/>
108. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. «Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline» *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:328-349.

109. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:302-16.
110. Organization WH. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. World Health Organization; 2020.
111. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. . *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1167.
112. Mehta RL, Chertow GM: Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-87.
113. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1450:15-31.
114. Domenico Girelli, Elizabeta Nemeth, Dorine W. Swinkels. Hcpidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127:2809-13.
115. Casademont J, Francia E, Torres O. La edad de los pacientes atendidos en los servicios de medicina interna en España: una perspectiva de 20 años. *Med Clin* 2012;138:289-92.
116. Ferrao K, Ali N, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in alcohol consumers: cellular and clinical aspects. *J Mol Med* 2022;100:1673-89
117. Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Nieto Pol E, Lorenzo Zúñiga V. Análisis epidemiológico de los pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna. *Anales de Medicina Interna* 2006;23:411-5.
118. Moore Heslin A, O'Donnell A, Buffini M, Nugent AP, Walton J, Flynn A, et al. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health. *Nutrients* 2021;13:1539.
119. Valenti L, Corradini E, Adams LA, Aigner E, Alqahtani S, Arrese M, et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2023;1-12.
120. Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2017;42:173-83.
121. Ballarín JA, García F, Ibeas J, Juárez R, Ortega MM, Pequeño S. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica 1.a ed. *GuíaSalud*; 2016.
122. Khan AA, Hadi Y, Hassan A, Kupec J. Polycythemia and Anemia in Hereditary Hemochromatosis. *Cureus* 2020;12:7607.

123. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185.
124. Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, Cipriani P, Iagnocco A, Shoenfeld Y, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to Alleviate the Storm. *Front Immunol* 2020;11:1130.
125. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, Tienoven D van, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011;117:218-25.
126. Olinder J, Börjesson A, Norrman J, West T, Carlström J, Gustafsson A, et al. Hepcidin discriminates sepsis from other critical illness at admission to intensive care. *Sci Rep* 2022;12:148-57.
127. Schoorl M, Snijders D, Schoorl M, Boersma WG, Bartels PCM. Transient impairment of reticulocyte hemoglobin content and hepcidin-25 induction in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:54-60.
128. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015;15:500-10.
129. Kunireddy N, Jacob R, Khan SA, Yadagiri B, Sai Baba KSS, Rajendra Vara Prasad I, et al. Hepcidin and Ferritin: Important Mediators in Inflammation Associated Anemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Indian J Clin Biochem* 2018;33:406-13.
130. Toshiyama R, Konno M, Eguchi H, Asai A, Noda T, Koseki J, et al. Association of iron metabolic enzyme hepcidin expression levels with the prognosis of patients with pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2018; 15:8125–33.
131. Tesfay L, Clausen KA, Kim JW, Hegde P, Wang X, Miller LD, et al. Hepcidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. *Cancer Res* 2015; 75:2254–63.
132. Ward DG, Roberts K, Brookes MJ, Joy H, Martin A, Ismail T, et al. Increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1339–45.
133. Ohno Y, Hanawa H, Jiao S, Hayashi Y, Yoshida K, Suzuki T, et al. Liver congestion in heart failure contributes to inappropriately increased serum hepcidin despite anemia. *Tohoku J Exp Med* 2015;235:69-79.

134. Choi N, Rigatto C, Zappitelli M, Gao A, Christie S, Hiebert B, et al. Urinary hepcidin25 is elevated in patients that avoid acute kidney injury following cardiac surgery. *Can J Kidney Health Dis* 2018 Jan 24;5.
135. Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Iron deficiency and iron overload in an adult population in Catalonia, Spain. *Med Clin* 2004;123:131-3.
136. Fleming DJ, Jacques PF, Tucker KL, Massaro JM, D'Agostino RB, Wilson PW, et al. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001;73:638-46.
137. Itkonen O, Parkkinen J, Stenman UH, Hämäläinen E. Preanalytical factors and reference intervals for serum hepcidin LC-MS/MS method. *Clin Chim Acta* 2012;413:696-701.
138. Hernik A, Szczepanek-Parulska E, Filipowicz D, Czarnywojtek A, Wrotkowska E, Kramer L, et al. Hepcidin and Iron Homeostasis in Patients with Subacute Thyroiditis and Healthy Subjects. *Mediators Inflamm* 2019;2019:5764061.
139. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology* 2001;38:189-97.
140. Agrawal, A., Cha-Molstad, H., Samols, D., Kushner, I., 2001a. Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) and Rel p50. *J. Immunol.* 166, 2378–84.

ANEXOS

ANEXO I – Publicaciones relacionadas con este trabajo

Aparicio AL, García-Espona-Pancorbo A, Clavero-Olmos M, Muñoz-Roldán I, Castillo-Rueda A del. Hepcidin and Ferritin Levels in Fever of Unknown Origin: Is There a New Biomarker? *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*.2015.



Hepcidin and Ferritin Levels in Fever of Unknown Origin: Is There a New Biomarker?

Ana López-Aparicio¹, Alejandro García-Espona-Pancorbo¹, Marta Clavero-Olmos¹,
Inmaculada Muñoz-Roldán¹, Alejandro del Castillo-Rueda²

¹Servicio Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Unidad de Ferropatología y Radicales, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Doi: 10.12890/2015_000240 - *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* - © EFIM 2015

Received: 02/06/2015

Accepted: 23/08/2015

Published: 21/09/2015

How to cite this article: Lopez-Aparicio A, Garcia-Espona-Pancorbo A, Clavero-Olmos M, Muñoz-Roldán I, del Castillo-Rueda A. Hepcidin and ferritin levels in fever of unknown origin: is there a new biomarker?. *EJCRIM* 2015;2:doi:10.12890/2015_000240

Conflicts of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Patient's Consent: The authors declare they obtained patient's consent for publication.

This article is licensed under a [Commons Attribution Non-Commercial 4.0 License](#)

ABSTRACT

Background and objectives: Significantly elevated serum ferritin levels are associated with both iron overload and some inflammatory conditions. Hepcidin is a protein that interferes with iron absorption in inflammatory states and acts as an acute-phase reactant.

Materials and methods: Here we report the case a 33-year-old patient who presented with high fever, skin lesions and arthralgia lasting for 2 weeks. His ferritin level was 13,800 µg/l and his hepcidin level was 61 ng/dl.

Results: The final diagnosis was adult onset Still's disease. The condition evolved satisfactorily with steroid treatment, but after several weeks the patient presented with an unexpected recurrence.

Conclusions: Hepcidin is a good inflammatory marker that could be useful in the differential diagnosis of hyperferritinaemia.

LEARNING POINTS

- There are no specific markers for adult onset Still's disease, but hyperferritinaemia is a characteristic laboratory finding.
- Hepcidin, as an inflammatory marker, might be useful in the diagnosis of this disorder.
- Some factors, such as infections or vaccination, could cause recurrence when steroid doses are being tapered.

KEYWORDS

Still's disease, hyperferritinemia, hepcidin.

INTRODUCTION

Adult onset Still's disease (AOSD) is an inflammatory disorder characterized by fever, arthralgia and an evanescent rash^[1]. Hyperferritinaemia is one of the most characteristic laboratory findings^[2]. Recurrences have been related to treatment disruption or improper tapering of steroid doses. However, very few cases of AOSD recurrence due to influenza vaccination have been reported.

CASE REPORT

A 33-year-old man was admitted to the emergency department (ED) complaining of skin lesions, fever and migratory arthralgia lasting for 2 weeks. He had no previous illnesses and was not taking any medication. He was a prisoner in a penitentiary.

Physical examination showed high fever and pruritic erythematous macula on the trunk and extremities and worsened by scratching (Fig. 1).

DOI: 10.12890/2015_000240

European Journal of Case Reports in Internal Medicine © EFIM 2015

No other remarkable findings on physical examination were found. Laboratory tests revealed normocytic and normochromic anaemia, leukocytosis with neutrophilia, mild hypertransaminasemia and a remarkable acute-phase reactant elevation (PCR 30.8 mg/dl, procalcitonin 2.08 µg/l). Urine investigation and chest radiography conducted in the ED did not show any pathological findings.



Figure 1: Erythematous maculopapular rash on the trunk and extremities (evanescent rash) worsened by scratching (Koebner phenomenon).

The patient's rash worsened and he was very ill during his first days in hospital due to persistent high fever which kept him bed-ridden. Additional tests confirmed the abnormalities first observed, and revealed a serum ferritin level of 13,800 µg/l. All immunity markers as well as blood cultures and serological tests were negative (HIV, Epstein-Barr virus, syphilis, hepatotropic viruses, cytomegalovirus, B19 parvovirus, *Leishmania*). We determined serum hepcidin concentrations using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit (DRG Instruments, Marburg, Germany)^[2] that demonstrated a level of 61 ng/dl (normal range 2–20 ng/dl). Complete body computed tomography showed multiple intrathoracic, mediastinal and intra-abdominal nodes with splenomegaly and mild bilateral pleural effusion. A skin biopsy was taken.

Due to the clinical suspicion, treatment with steroids was initiated. The initial dose of prednisone 30 mg per day had an excellent response. The skin biopsy was compatible with AOSD (Fig. 2). The patient was asymptomatic when he was discharged from hospital on a slowly tapering dose of steroids.

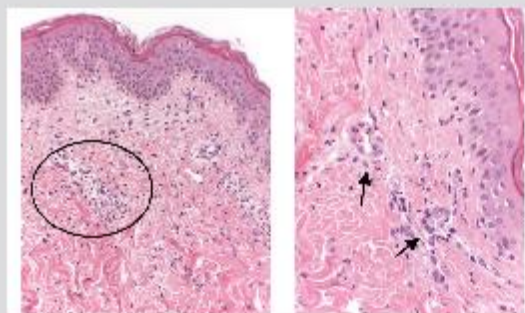


Figure 2: Cutaneous histopathology revealed mild epidermal oedema and a perivascular acute inflammatory infiltrate (mostly neutrophils) in conserved dermis; although these are non-specific findings, they are suggestive of adult onset Still's disease.

Six weeks after hospital discharge, the patient represented with a recurrence of his Still's disease (fever, skin rash and arthralgia). It is of note that the patient was taking a very low dose of steroids, and had also received the influenza vaccine 4 days before the new symptoms started. Acute-phase reactants were elevated (fibrinogen >1,000 mg/dl, PCR 30.4) and ferritin level was 1454 µg/l. Serology revealed the same results as previously. Initial therapy with oral steroids (prednisone 60 mg per day) produced no response. An intravenous steroid bolus (methylprednisolone 250 mg for 3 days) was administered twice with poor response. Due to the steroid resistance, immunomodulator therapy was initiated with methotrexate 20 mg (plus oral steroids) but symptoms persisted. A decision to initiate tocilizumab 8 mg/kg was made. After 72 h, symptoms had disappeared and blood tests had returned to normal. A few days after becoming asymptomatic the patient was discharged from hospital. His condition showed favourable evolution in the following check-ups.

DISCUSSION

Serum ferritin levels reflect both an acute-phase response and an inflammatory state in the organism. Pro-inflammatory cytokines regulate ferritin secretion. It is believed that very high ferritin levels may have a specific pathogenic role in some diseases, so some authors refer to a "hyperferritinaemic syndrome" found in AOSD, macrophage activation syndrome, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome¹¹. Hepcidin is a hormone synthesized in the liver and controls iron homeostasis. Its antimicrobial activity is due to the fact that it eliminates plasma iron so that intestinal absorption is avoided and iron is deposited in macrophages. This protein acts in inflammatory states and in anaemia of chronic inflammation by blocking ferroportin (the sole known cellular iron exporter and the hepcidin receptor), resulting in decreased iron absorption in enterocytes and preventing the release of iron from stores¹¹. Hepcidin synthesis decreases in anaemia, hypoxia and haemochromatosis with iron overload, and increases in inflammatory disorders causing inflammatory anaemia. Hepcidin plays an important role in the differential diagnosis in hyperferritinaemic illnesses that present with anaemia or other unspecific symptoms. As there are no standardized laboratory tests that correlate clinical features with hepcidin levels, we analyzed our patient's hepcidin levels to check for any association with the diagnosis of AOSD¹⁵.

There is no evidence that hepcidin discriminates infectious from non-infectious fevers of unknown origin (FUOs). However, it plays an important role in patients with hyperferritinaemia by discriminating high ferritin levels due to an inflammatory state from those caused by iron overload.

We decided to measure hepcidin levels in our patient because of his extremely high ferritin levels (13,800 µg/l); hepcidin is currently a biomarker of interest in the medical community and studies on it are periodically published in the medical literature.

Our group is especially interested in the role of hepcidin in inflammatory states, its potential role in these pathologies and its antimicrobial function. Funded by a medical scholarship, we therefore measure hepcidin levels in patients with hyperferritinaemia to study its behaviour in different pathologies. We conclude that hepcidin interferes with iron absorption and also acts as an acute-phase reactant. This new biomarker may in future be routinely measured in daily clinical practice to discriminate infectious from non-infectious FUOs.

Regarding AOSD recurrence, very few cases related to influenza vaccination have been described in the scientific literature. In our patient, two factors (low steroid dose and influenza vaccination) were probably responsible for the recurrence of AOSD, although we cannot reliably demonstrate the role of the vaccine.

REFERENCES

1. Kadavath S, Eftimion P. Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations and new treatment options. *Ann Med* 2015;47:6-14.
2. Moore C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical centre. *J Clin Rheum* 2013;19:224-248.
3. Del Castillo-Rueda A, Mastkiiv N, Moreno-Carralero MI, Morán-Jiménez MJ. Serum hepcidin levels in hospitalized patients. A pilot study. *Am J Hematol* 2013;88:E226.
4. Picirangolo A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol* 2011;54:173-181.
5. Mecklenburg I, Ryzniak D, Fasler-Kan E, Drews J, Belginger C, Hruz P. Serum hepcidin concentrations correlate with ferritin in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:392-397.

Carta al Editor

Hecpídina y ferritina en la enfermedad de Still

Hepcidin and ferritin levels in Still's disease

Sr. Editor:

En relación con el trabajo publicado recientemente en MEDICINA CLÍNICA acerca del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto¹, creemos necesario realizar una observación acerca de la hiperferritinemia y la anemia de trastorno crónico, referidas como hallazgos de laboratorio, para resaltar el papel de la hepcidina y la importancia de su determinación, aspecto que no se recoge en dicha revisión.

La ferritina es una proteína que interviene en el metabolismo del hierro, regulado por una hormona de síntesis hepática que es la hepcidina. Tanto la ferritina como la hepcidina aumentan en procesos inflamatorios, asociando anemia y encontrándose una correlación entre ambos valores en tal situación². Las cifras elevadas de ferritina, cuando se asocian con un aumento de hepcidina, evidencian inflamación y anemia por disminución de la absorción intestinal de hierro y depósito en los macrófagos, mientras que los niveles bajos de hepcidina, también con ferritina elevada, demuestran sobrecarga férrica por aumento de la absorción intestinal de hierro y su liberación desde los macrófagos.

La hepcidina es una hormona que sintetiza el hígado y que regula el metabolismo del hierro a través del control de su absorción intestinal y su movilización de los depósitos para conseguir una eritropoyesis eficaz². En todo proceso infeccioso/inflamatorio se generan citocinas que, a su vez, son responsables de la elevación de los reactantes de fase aguda, entre ellos, la ferritina. Algunas de las citocinas inflamatorias liberadas, en especial la interleucina 6, tienen la capacidad de inducir la síntesis de hepcidina. Ello comporta la inmovilización del hierro en la mucosa intestinal y en los depósitos, con el desabastecimiento de la médula ósea³.

La ferritina es una proteína que almacena hierro, pero también es un reactante de fase aguda y, por tanto, los niveles elevados de ferritina pueden tener un significado de sobrecarga de hierro o de reactante de fase aguda; en el primer caso se asocia con hemocromatosis, y en el segundo, principalmente, con enfermedades

inflamatorias^{2,3}. Cuando las cifras de ferritina alcanzan mayores niveles, hasta llegar a superar los 10.000 µg/ml, se define el síndrome hiperferritinémico, dentro del que se incluye la enfermedad de Still⁴.

Actualmente se dispone de kits comerciales para la determinación de hepcidina, con lo que podemos realizar un diagnóstico diferencial de las hiperferritinemias y distinguir entre sobrecarga de hierro o anemia inflamatoria⁵. Además, se encuentran en fase de investigación y desarrollo diversos fármacos, tanto agonistas como antagonistas de la hepcidina, que nos permitirán tratar de forma específica estos procesos.

Por tanto, consideramos de gran utilidad determinar los niveles de hepcidina en los procesos inflamatorios que cursan con hiperferritinemia y anemia de trastorno crónico por su aplicación en el conocimiento tanto de su etiopatogenia como de su diagnóstico, y en un futuro próximo, ante la posibilidad de poder realizar un tratamiento específico con los nuevos fármacos.

Bibliografía

1. Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA. Enfermedad de Still del adulto. Med Clin (Barc). 2016;147:217-22.
2. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood. 2016;127:2809-13.
3. Albés A, Pérez-Lacena MJ, Bruguera M. Sistemática diagnóstica en la hiperferritinemia. Med Clin (Barc). 2013;142:412-7.
4. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. BMC Med. 2013;11:185.
5. Del Castillo-Rueda A, Mastkiv N, Moreno-Carralero MI, Morán-Jiménez MJ. Serum hepcidin levels in hospitalized patients. A pilot study. Am J Hematol. 2013;88:E226.

Ana López-Aparicio y Alejandro del Castillo-Rueda *

Unidad de Ferropatología y Radicalosts, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandro.castillo@salud.madrid.org
(A. del Castillo-Rueda).

López-Aparicio A, Pulfer D, Lillo-Triguero L. Hepato-cerebral hereditary hemochromatosis in a patient with restless legs syndrome. Med Clin. 2019;153:260-1.

Carta al editor

Hemocromatosis genética hepato-cerebral en un paciente con síndrome de piernas inquietas

Hepato-cerebral hereditary hemochromatosis in a patient with restless legs syndrome

Sr. Editor:

El estudio del metabolismo del hierro (Fe) en un paciente con síndrome de piernas inquietas (SPI), hecho habitual por la conocida asociación con el déficit de Fe, nos llevó al diagnóstico fenotípico y genotípico de hemocromatosis hereditaria (HH) con sobrecarga de Fe tanto hepática (H) como cerebral en ganglios basales (GB), circunstancias no descritas previamente, y que justificaron un tratamiento con flebotomías con lo que se obtuvieron mejoras clínica y analítica.

Se trata de un paciente de 69 años de edad, que acudió a consulta por empeoramiento progresivo de los síntomas asociados al diagnóstico previo de SPI. Los primeros datos analíticos con hemograma y bioquímica tan solo mostraron como alteraciones

valores de ferritina de 547 $\mu\text{g/dl}$ (VN: 26-370 $\mu\text{g/dl}$), índice de saturación de transferrina del 50% (VN: 20-45%) y receptor soluble de transferrina 2 mg/l (VN: 2,20-5,00), todo ello en relación con el fenotipo de sobrecarga de Fe, sin que el paciente tuviera antecedentes asociados ni ingesta de Fe. Ante estos hallazgos se amplió el estudio; el análisis de mutaciones del gen HFE demostraron heterocigosis compuesta C282Y/H63D y la resonancia magnética nuclear (RMN) hepática (depósito de Fe de 55 $\mu\text{mol/g}$; VN: < 36 $\mu\text{mol/g}$) y cerebral mostraron aumento de los depósitos de Fe (fig. 1). El paciente no tomaba tratamiento previo para el SPI. Dada la evidencia de sobrecarga férrica en los GB, en ese momento se instauró únicamente tratamiento de flebotomías, programadas en el banco de sangre hasta ver respuesta terapéutica. El paciente presentó mejoría clínica de los síntomas asociados al SPI y normalización de las pruebas analíticas.

En contra de lo que se podría esperar, ya que si los pacientes con SPI tienen algún trastorno del metabolismo del Fe es habitualmente en relación con su déficit —aun sin anemia—, lo que les lleva a iniciar un tratamiento con Fe debido a su menor contenido descrito en GB¹. Nuestro paciente presentaba un fenotipo de sobrecarga de

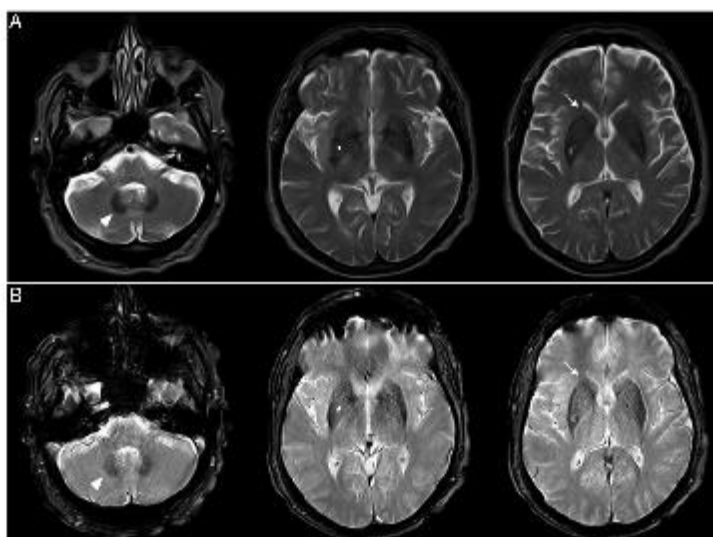


Figura 1. Imagen por resonancia magnética: A) Cortes axiales en secuencia SE potenciadas en T2 (A) y EG potenciadas en T2*. B) Marcada hiposeñal, debido al incremento de los depósitos de Fe en los núcleos dentados (punta de flecha) lentículoares (asterisco) y cabeza de ambos caudados (flecha).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.001>
0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: López-Aparicio A, et al. Hemocromatosis genética hepato-cerebral en un paciente con síndrome de piernas inquietas. Med Clin (Barc). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.001>

Fe con depósito aumentado en GB, poco habitual pero ya descrito en pacientes con SPI². Aunque se ha relacionado la HH con SPI^{3,4}, tampoco en estos casos se ha demostrado sobrecarga de Fe en GB. Este último sí se ha descrito, pero sin depósito en otros órganos ni asociado al diagnóstico de HH, en procesos neurodegenerativos y trastornos del movimiento^{1,5}, pero en estos casos tampoco asociado al SPI.

En resumen, presentamos el primer caso de sobrecarga de Fe en GB e hígado en un paciente con SPI y HH. En consecuencia, consideramos que se debe incluir el estudio del metabolismo del Fe en los pacientes diagnosticados de SPI para evitar tratamientos con Fe en pacientes cuyo beneficio se obtiene mediante flebotomías, o en su caso, con fármacos quelantes del Fe.

Agradecimientos

A Pilar Fernández García, del Servicio de Neurorradiología por su colaboración en la descripción de los hallazgos en resonancia, y a los miembros del Grupo de Investigación del Instituto Gregorio Marañón por su apoyo en la elaboración de esta publicación.

Bibliografía

1. Snyder AM, Connor JR. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:606-14.

2. Lillo-Triguero I, del Castillo A, Morán-Jiménez MJ, Guzmán-de Villoria JA, Guillem A, Peraita-Adrados R. Brain iron accumulation in dysmetabolic iron overload syndrome with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2014;15:1004-5.
3. Shaughnessy P, Lee J, O'Keefe ST. Restless legs syndrome in patients with hereditary hemochromatosis. *Neurology*. 2005;28:2158.
4. Haba-Rubio J, Staner I, Petiau C, Erb G, Schunck T, Macher JP. Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1009-10.
5. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2001;5:277-86.

Ana López-Aparicio^{a,c,*}, Dolores Pulfer^{a,c} y Laura Lillo-Triguero^{b,c}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

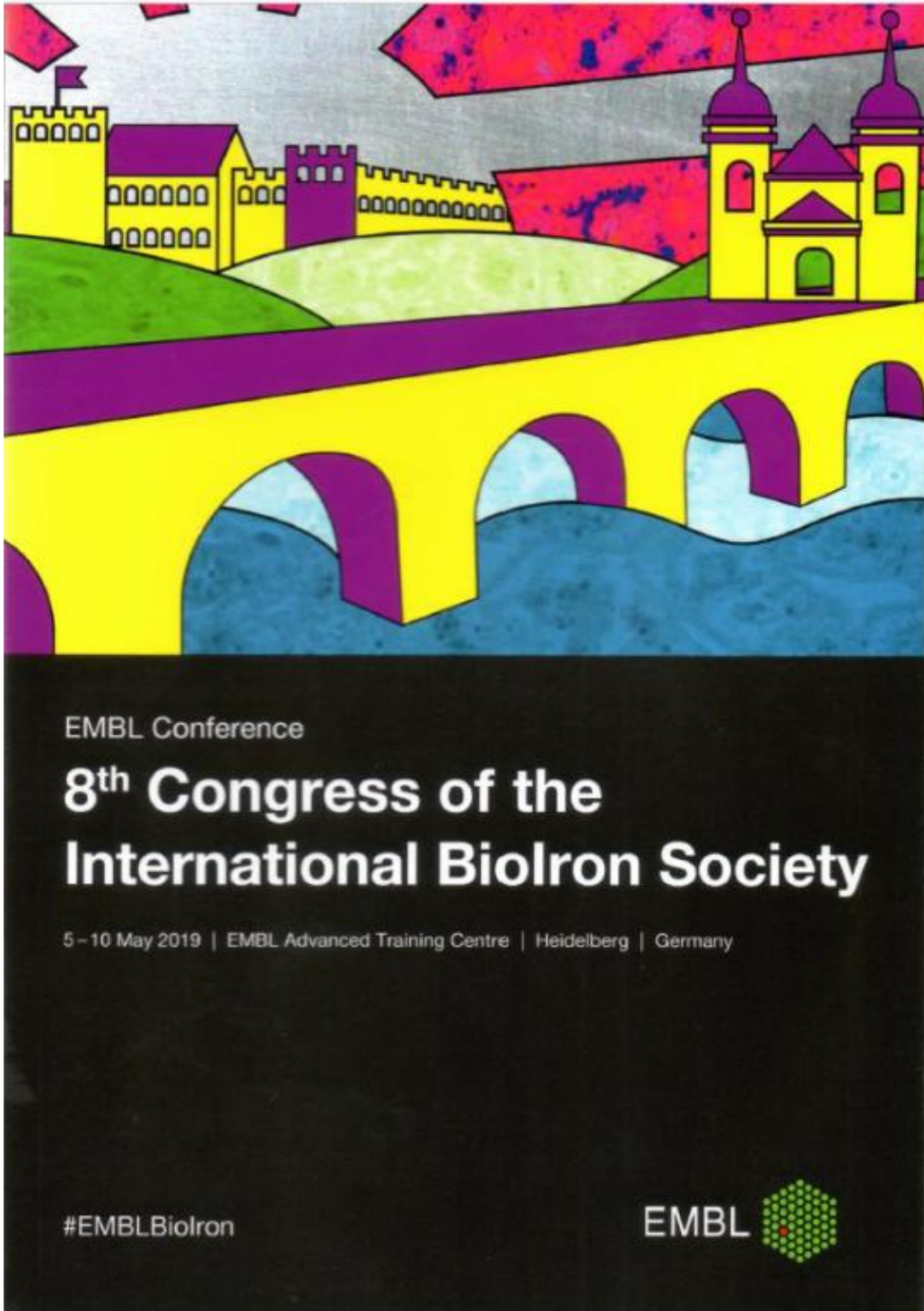
^c Grupo de Investigación de Trastornos del Metabolismo del Hierro, Instituto de Investigación Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.lopezaparicio@gmail.com (A. López-Aparicio).

Cómo citar este artículo: López-Aparicio A, et al. Hemocromatosis genética hepato-cerebral en un paciente con síndrome de piernas inquietas. *Med Clin (Barc)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.001>

Comunicación poster en 8th Congress of the International Biolron Society. 5-10 Mayo 2019 EMBL Advanced Training Centre, Heidelberg – Germany.



261

Non-HFE mutations in patients with hemochromatosis

Ana López-Aparicio, Marta Clavero-Olmos, María Dolores Pulfer, Alejandro Del Castillo-Rueda

Hospital Gregorio Marañón, Spain

Presenter: Alejandro Del Castillo-Rueda

Hereditary hemochromatosis (HH) causes iron overload. This entity is associated with a wide variety of genetic and phenotypic conditions. Most patients are homozygous for the c.845G>A (p.C282Y) mutation in the HFE gene (chromosome 6), however, rare forms (or non-classic forms) of genetic iron overload must be diagnosed using a specific genetic analysis. Furthermore, secondary causes of hyperferritinemia must be dismissed in an accurate iron overload study. One of the most frequent entities is the dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). This pathology is more and more frequent in population of developed countries. We made a descriptive study. We studied the genotype of 35 patients who presented in our consultation with hyperferritinemia and an iron overload phenotype but non-classic mutations in the HFE gene. Genomic DNA was extracted from whole blood samples and polymerase chain reaction (PCR) was performed using specific oligonucleotides to amplify exons, exon-intron boundaries and 5' and 3' untranslated regions (UTR) of HFE, HJV, HAMP, TFR2 and SLC40A1. In our sample 74.3 % (26) of our patients were men and 22.9% were women. Mean age was 52 years old and mean ferritin levels were 372.41 µg/l. Genetic mutations were found in five patients (14.2%: 3 patients in the TFR2 gene (TFR2-related HH) and 2 of them in the SLC40A1 (ferroportin-associated iron overload). The rest of our sample (30 patients: 85.7%) did not present genetic mutations; they were diagnosed with secondary iron overload disorders. The most frequent disorder was the one associated with metabolic syndrome (15 patients with dysmetabolic iron overload syndrome -DIOS-). We conclude in our study that HFE hemochromatosis differs clinically and pathologically from rare primary iron overload disorders and secondary iron overload ones, so a certain diagnosis and an appropriate iron metabolism study is essential in a correct management of these patients.

Clavero Olmos M, García-Espona Pancorbo A, López Aparicio A, Del Castillo Rueda A. Evaluación del paciente con hiperferritinemia. Hemocromatosis. En: Práctica Clínica en Medicina Interna. Madrid: CTO Editorial; 2015. pp. 431-45.



31

Evaluación del paciente con hiperferritinemia. Hemocromatosis

Marta Clavero Olmos*
Alejandro García-Espona Pancorbo*
Ana López Aparicio*
Alejandro del Castillo Rueda**

* MIR de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

** Consultor de Medicina Interna. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Unidad de Ferropatología y Radicales. Servicio de Medicina Interna A. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

31.1. Introducción

La ferritina es una proteína que almacena hierro (Fe) en el citoplasma celular para evitar su toxicidad y permitir su disponibilidad inmediata. Por ello es un marcador indirecto de los depósitos corporales de hierro y el parámetro más solicitado para el estudio de su metabolismo. Aun así, la alteración de sus niveles séricos no resulta completamente específica ya que, mientras los valores bajos de ferritina implican un déficit de hierro, la hiperferritinemia se correlaciona de manera mucho menos fiable con sobrecarga férrica, debido a que esta proteína funciona también como reactante de fase aguda, traduciendo la presencia de enfermedades muy variadas.

La hiperferritinemia es habitualmente un hallazgo casual que se detecta hasta en un 13% de la población adulta asintomática. Puede ser debida a un trastorno del metabolismo del hierro, con sobrecarga o no, o ser reactiva a un proceso inflamatorio o metabólico.

!! RECUERDA. La hiperferritinemia no siempre traduce un estado de sobrecarga férrica sino que se asocia más frecuentemente con procesos inflamatorios o metabólicos y menos a hemocromatosis.

Perspectiva histórica

La ferritina fue descrita en 1937 por el científico francés Lanfberger que aisló una nueva proteína en el bazo de caballo con más

del 25% de peso seco de hierro, aunque la detección de la ferritina en suero no fue documentada hasta varios años después. En 1972, Addison, *et al.*, demostraron que la ferritina sérica está elevada en pacientes con sobrecarga de hierro y disminuida en pacientes con déficit de hierro. En 1975, Jacobs y Worwood sugieren que la ferritina sérica es un marcador del hierro almacenado. En la actualidad se sabe que algunos factores adicionales, como la inflamación, las infecciones o el cáncer, aumentan el nivel sérico de ferritina y, por tanto, son un factor de confusión y complican la interpretación de este valor.

Metabolismo del hierro: recuerdo fisiopatológico

La homeostasis del hierro se mantiene mediante la comunicación entre las células que lo absorben de la dieta (enterocitos duodenales), lo almacenan (hepatocitos y macrófagos) y lo consumen (precursores eritrocitarios). Además los macrófagos reciclan el hierro de los hematíes y los hepatocitos sintetizan la hepcidina. La homeostasis del hierro es prácticamente cerrada y está regulada sólo por la absorción intestinal, que aumenta en situaciones de déficit, pero falta un mecanismo excretor capaz de eliminar el exceso acumulado. Los elementos principales para el equilibrio metabólico y la comunicación celular son el hierro, la ferritina y la hepcidina, que se comenta brevemente a continuación (Figura 31.1).



Figura 31.1. Ciclo del metabolismo del hierro. Los enterocitos duodenales absorben 1-2 mg/día de hierro, que pasa al plasma a través de la ferroportina, regulado por la hepcidina. El hierro plasmático circula unido a la transferrina y es captado por los precursores eritroides de la médula ósea para formar eritrocitos. Los macrófagos del sistema reticuloendotelial fagocitan los eritrocitos maduros, reciclando el hierro y devolviéndolo a la circulación (de nuevo mediante la actuación de la ferroportina y la hepcidina) o almacenándolo en forma de ferritina. Los hepatocitos son el principal lugar de almacenamiento del hierro en forma de ferritina y son los productores de hepcidina.

Hierro

La presencia de hierro en la sangre fue descrita por primera vez en 1713, aunque tuvieron que transcurrir más de dos siglos hasta que se descubriera la ferritina y se comenzaron a conocer los principios básicos de su homeostasis. El contenido total de hierro del organismo es de aproximadamente 4 g en el adulto, localizándose el 70% (3 g) en los eritrocitos en forma de hemoglobina. Todas las células contienen hierro, necesario para distintos procesos metabólicos y de producción energética (citocromos y enzimas), lo que supone otro 10-20%. El resto se almacena en forma de ferritina en los hepatocitos y macrófagos.

Los aportes alimentarios de hierro representan alrededor de 10-20 mg/día, de los cuales habitualmente sólo se absorbe 1 mg. Una vez que el hierro ha entrado en el organismo, es reutilizado en un circuito cerrado y la absorción intestinal constituye la única diana regulable del balance del hierro, sobre la cual actúa la hepcidina. Las pérdidas diarias son limitadas (alrededor de 1 mg diario) y sin relación con sus depósitos, procediendo la mayoría de la descamación celular intestinal. En condiciones normales los depósitos de hierro se mantienen constantes, ya que la absorción diaria es equivalente a las pérdidas. Las necesidades férricas de las diferentes células, especialmente de los hematíes, son cubiertas por los macrófagos que diariamente destruyen los eritrocitos envejecidos. El hierro procedente de ellos puede pasar a la sangre

(a través de la ferroportina) o almacenarse en forma de ferritina. El transporte de hierro en la sangre se realiza fundamentalmente mediante la transferrina, cuya saturación normal es del 20-40%, y define el índice de saturación de transferrina (IST).

Ferritina

Esta proteína es el principal almacén de hierro del organismo. Se compone de una capa proteica esférica constituida por 24 subunidades (apoferritina) y un núcleo férrico que puede contener hasta 4.500 átomos de hierro (Fe^{+2}), y que se libera en forma ferrosa (Fe^{+2}) cuando existe un aumento de sus necesidades.

Las 24 subunidades proteicas son de 2 tipos: H (heavy: pesada) y L (light: ligera), con diferentes funciones en el proceso de mineralización del hierro. La subunidad básica H, localizada fundamentalmente en corazón, páncreas, riñones, hematíes, linfocitos, monocitos, y tejidos tumorales, funciona como ferroxidasa facilitando la conversión del Fe^{+2} en Fe^{+3} para su almacenaje y regula su biodisponibilidad. La subunidad básica L se encuentra fundamentalmente en hígado, bazo, médula ósea y granulocitos, siendo responsable del depósito de hierro a largo plazo. Se conoce una tercera subunidad, sólo presente en la ferritina extracelular (suero y otros líquidos biológicos), que es el tipo G, o ferritina glicosilada, y que deriva de la subunidad L. Así pues, la ferritina tisular tiene proporciones variables de las subunidades H y L, mientras que la ferritina sérica tiene las subunidades L y G. Los niveles de séricos de ferritina traducen los depósitos de hierro y el estado de sus reservas corporales, de tal manera que 1 ng/ml de ferritina se corresponden, aproximadamente, con 8 mg de hierro almacenado.

A parte de su relación con la ferritina tisular, se desconoce la función de la ferritina circulante que se encuentra en sangre como un elemento traza, y difiere de la tisular en que es glicosilada y tiene un menor contenido de hierro. En suero, la fracción glicosilada debe ser mayor del 50%, siendo menor del 20% en la enfermedad de Still del adulto y en enfermedades neoplásicas, mientras que en enfermedades por sobrecarga de hierro aumenta la fracción glicosilada.

La ferritinemia aumenta desde la infancia hasta la edad adulta, y se estabiliza, alcanzando unos valores normales de 10-200 $\mu g/l$ en mujeres y de 30-300 $\mu g/l$ en varones. Mientras que en los hombres esta meseta se alcanza en la tercera década de la vida, en las mujeres permanecen dichos valores en el límite inferior de la normalidad hasta la menopausa, cuando se incrementan de manera gradual.

Hepcidina

Es un péptido de 25 aminoácidos de origen hepático considerado como la hormona reguladora de la homeostasis del hierro. Además de ser un reactante de fase aguda, representa el mayor

modulador de la absorción intestinal del hierro y especialmente de la liberación al plasma desde los enterocitos, macrófagos y otros tipos celulares. Su ausencia induce sobrecarga férrica, mientras que su exceso provoca una disminución de hierro plasmático por secuestro intracelular. La hepcidina interactúa directamente con la ferroportina, la molécula exportadora de hierro presente en la membrana de los enterocitos y macrófagos, bloqueando la liberación del hierro al plasma desde estas células.

La síntesis de la hepcidina disminuye en situaciones como la anemia, la hipoxia y determinadas alteraciones genéticas (p. ej., hemocromatosis hereditaria); y su producción aumenta cuando existe exceso de hierro plasmático (p. ej., diseritropoyesis) y/o trastornos inflamatorios (mediado por el aumento de Interleucina 6).

!! RECUERDA. El metabolismo del hierro es austero porque ahora y recicla. Está regulado por la hepcidina que representa para el hierro lo que la insulina para la glucosa. Los déficits hormonales respectivos provocan la acumulación de dos micronutrientes: hierro y glucosa.

Causas de hiperferritinemia

Numerosas patologías pueden acompañarse de hiperferritinemia (Tabla 31.1) y, de hecho, hasta en un 40-50% de los casos diagnosticados se asocian varias etiologías que justifican la elevación sérica.

	Frecuentes	Infrecuentes
Genéticas	Hemocromatosis hereditaria* (mutaciones de los genes HFE, TFR-2, HJV y HAMP)	<ul style="list-style-type: none"> Mutación de la ferroportina* Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas (mutación de la L-ferritina) Aceruloplasminemia* Enfermedad de Gaucher Talasemias Atransferrinemia*
Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> Alcoholismo crónico Trastornos inflamatorios Síndrome metabólico* Hepatopatías 	<ul style="list-style-type: none"> Transfusiones crónicas* Enfermedad Still Síndrome hemofagocítico Neoplasias sólidas Hemopatías malignas Anemia hemolítica, megaloblástica, diseritropoyética Endocrinopatías: diabetes mellitus e hipertiroidismo Porfiria cutánea tarda

* Enfermedades que en la mayoría de los casos implican sobrecarga férrica

Tabla 31.1. Causas de hiperferritinemia

Principales causas de hiperferritinemia

El 90% de los casos de hiperferritinemia se pueden explicar por una de las cuatro etiologías más importantes: a) el consumo ex-

cesivo de alcohol, b) las enfermedades hepáticas que producen citolisis, c) la inflamación y d) el síndrome metabólico. Una quinta etiología genética, la hemocromatosis, será estudiada más adelante en la segunda parte de este capítulo.

Alcohol y ferritina

La ferritina se eleva en el 40-70% de los alcohólicos, su incremento no es proporcional a la cantidad de etanol ingerida, aunque suele normalizarse tras el abandono de su consumo. La ingesta crónica excesiva provoca hiperferritinemia por dos motivos: citolisis hepática y efecto directo del alcohol sobre el metabolismo del hierro, con aumento de la síntesis de ferritina y disminución de la producción de hepcidina. Los niveles de ferritina suelen ser inferiores a 1.000 µg/l, con IST habitualmente normal y escasa sobrecarga férrica.

Enfermedades hepáticas y citolisis

Dado que los hepatocitos son las células que almacenan principalmente el hierro de reserva, su destrucción provoca liberación importante de ferritina al plasma, incrementándose sus valores. Es importante esclarecer siempre si la hiperferritinemia es causa o consecuencia de la lesión hepática. Las hepatitis tanto agudas como crónicas, pueden causar hiperferritinemia, incluso con valores por encima de 10.000 µg/l, aunque la sobrecarga de hierro hepático es rara. En otros tipos de enfermedades hepáticas de evolución más lenta, como la porfiria cutánea tarda o las hepatitis autoinmunitarias, el incremento de ferritina suele ser menor.

Otras causas de citolisis, como la muscular, también pueden elevar la ferritina, lo que resulta de especial interés en los síndromes antisintetasa (miositis asociadas a neumopatía intersticial), en las que es un factor pronóstico.

Trastornos inflamatorios

En los procesos inflamatorios se generan citoquinas, especialmente la interleucina 6, que aumentan los denominados reactantes de fase aguda, entre los que se sitúan la ferritina y la hepcidina. Ello conlleva la inmovilización del hierro en los depósitos y el subsiguiente desabastecimiento de la médula ósea, mecanismo responsable de la anemia asociada a la inflamación típica en estos pacientes. En la mayoría de los casos la elevación de la ferritina suele ser moderada, siendo mayor en infecciones que en trastornos autoinmunes. Valores superiores a 10.000 µg/l son característicos de ciertas patologías inflamatorias como la enfermedad de Still y el síndrome hemofagocítico o síndrome de activación macrófaga que se incluyen, junto al shock séptico y al síndrome antifosfolípido primario catastrófico, en el denominado "síndrome hiperferritínico" o hiperferritinemia extrema.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es la principal causa de hiperferritinemia en los países desarrollados. Se define por la presencia de cuatro elementos: hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad central e intolerancia a la glucosa (Tabla 31.2).

Definición de consenso del síndrome metabólico	
	Valores de referencia
Obesidad central	Perímetro abdominal: hombre \geq 94 cm; mujer \geq 80 cm
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos \geq 150 mg/dl
Colesterol	HDL $<$ 40 mg/dl o tratamiento hipolipemiante
Hipertensión arterial	PAS \geq 130 mm Hg, TAD \geq 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo
Intolerancia a la glucosa	Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo 2

Se requiere la presencia de tres o más criterios para el diagnóstico. Adaptado de: Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480

Tabla 31.2. Definición de consenso del síndrome metabólico

En 1997, Moirand, et al., describieron la asociación existente entre hiperferritinemia, síndrome metabólico y esteatosis hepática no alcohólica, conociéndose esta entidad como DIOS (acrónimo en inglés de *Dysmetabolic Iron Overload Syndrome*). El síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico pueden asociarse con sobrecarga de hierro hasta en el 30% y 50% de los casos, respectivamente, lo que parece incrementar el riesgo cardiovascular ya de por sí elevado en estos sujetos.

Se ha comprobado que el aumento de las reservas de hierro ejerce un efecto perjudicial sobre el curso clínico de afecciones relacionadas con la obesidad y que la quelación del hierro mejora la sensibilidad a la insulina y retrasa la aparición de la diabetes tipo 2. Por otro lado, la deficiencia de hierro es un hallazgo frecuente en las etapas más avanzadas de la obesidad. En esta situación se ha demostrado que el tejido adiposo visceral de los pacientes obesos es capaz de producir hepcidina, lo que explicaría el aumento de sus niveles séricos encontrados en el síndrome metabólico.

!! RECUERDA. La causa más frecuente de hiperferritinemia en los países desarrollados es el síndrome metabólico. Hasta un tercio de los pacientes presentan sobrecarga de hierro, lo que define el síndrome dísmetabólico con sobrecarga de hierro y, por consiguiente, la necesidad de su quelación.

La patogénesis del DIOS posee un mecanismo semejante al de la anemia ferropénica asociada a obesidad, ya que en ambos procesos participan la disregulación del transporte de hierro (hepcidina elevada y déficit de ferroportina y de absorción de hierro), la resistencia a la insulina, y cierto grado de inflamación subclínica o estado proinflamatorio. El índice de saturación de la transferrina está bajo o normal y la ferritina se eleva en grado leve-moderado

(no suele superar los 500 μ g/l), y tiene un componente dual en relación con el trastorno inflamatorio/metabólico al que se añade la sobrecarga de hierro debido fundamentalmente a la afectación hepática y la síntesis de hepcidina.

Causas menos frecuentes de hiperferritinemia

Anemias y transfusiones sanguíneas

La sobrecarga férrica en el contexto de una anemia puede deberse al propio proceso patológico y/o a las transfusiones sanguíneas que ha recibido el paciente (sobrecarga secundaria). Además, algunos cuadros de disritropoyesis compensada sin anemia también pueden provocar sobrecarga de hierro.

Las anemias que cursan con hiperferritinemia, pueden ser tanto regenerativas (hemolíticas adquiridas o congénitas) como arregenerativas (anemia asociada a la inflamación, enfermedad renal crónica, síndromes mielodisplásicos y anemia aplásica).

La sobrecarga de hierro en todos estos trastornos depende de la intensidad de la disritropoyesis (que provoca una disminución de la síntesis de hepcidina), del grado de anemia y de la frecuencia de las transfusiones recibidas (un concentrado de hematíes contiene 200 mg de hierro elemento).

Neoplasias

La hiperferritinemia de los pacientes oncológicos puede deberse a las alteraciones inflamatorias asociadas a necrosis tumoral espontánea o al daño producido por los tratamientos antineoplásicos, con la consiguiente liberación de ferritina al plasma. No hay que olvidar la sobrecarga férrica secundaria a las numerosas transfusiones sanguíneas en pacientes oncohematológicos. Si bien los tumores localizados elevan poco la ferritina sérica, los metastásicos pueden acompañarse de niveles de ferritina superiores a 1.000 μ g/l. Las neoplasias que más frecuentemente provocan hiperferritinemia son el cáncer de mama, el de pulmón, el de hígado, el neuroblastoma y los tumores hematológicos.

El síndrome de activación macrofágica o linfohistiocitosis hemofagocítica es una entidad poco frecuente, en ocasiones secundaria a un trastorno inflamatorio y en otras con un sustrato oncológico primario. Produce valores tan elevados de ferritina ($>$ 10.000 μ g/l) que este parámetro se considera actualmente un criterio diagnóstico.

Endocrinopatías

En el hipertiroidismo la hiperferritinemia es, en general, moderada y no siempre existen diferencias con los sujetos eutiroideos. El tratamiento antitiroideo suele conllevar un descenso progresivo de la ferritina hasta los valores normales.

En el caso de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico es probable que la sobrecarga de hierro no sea sólo una consecuencia, sino que a su vez empeora la resistencia a la insulina y contribuya a perpetuar un estado de hiperglucemia.

Porfiria cutánea tarda

Se trata de la porfiria más frecuente y puede ser adquirida (80% de los casos) o hereditaria (20%). Para que exista una sobrecarga de hierro en estos pacientes deben estar presentes otros factores adicionales como el consumo de alcohol o la hepatitis C.

Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas

El síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas (SHHC) es una entidad genética rara (prevalencia menor de 5 casos por 10.000 personas), debida a distintas mutaciones del gen de la L-ferritina. El depósito de esta molécula en el cristalino provoca el desarrollo de cataratas de manera precoz. Cursa con hiperferritinemia (habitualmente mayor a 1.000 µg/l) pero a diferencia de la hemocromatosis, presenta un IST normal y no se produce sobrecarga hepática de hierro, por lo que están contraindicadas las sangrías.

Aceruloplasminemia

La mutación del gen de la ceruloplasmina produce depósito importante de hierro en hígado, páncreas y ganglios basales. Al

igual que el SHHC es un raro trastorno genético que cursa con IST normal e hiperferritinemia, pero su herencia es autosómica recesiva.

Enfermedad de Gaucher

Es otra enfermedad genética rara de transmisión autosómica recesiva, debido al déficit de glucocerebrosidasa. La clínica más frecuente consiste en hepatoesplenomegalia y dolores óseos, y analíticamente presentan trombopenia y anemia con hiperferritinemia leve-moderada (en torno a 500 µg/l) pero con IST normal. En general no entraña riesgo de sobrecarga de hierro hepático, pero los pacientes esplenectomizados deben ser revisados periódicamente por riesgo aumentado de hepatocarcinoma.

Hiperferritinemias (Figura 31.2)

El estudio del metabolismo de hierro debe incluir:

- Índice de saturación de transferrina (IST), que expresa el porcentaje de hierro presente en el plasma, en relación con todo el que puede asumir el sistema.
- Ferritina, que varía según la edad y el sexo, es un buen reflejo de los depósitos de hierro del organismo y es útil y sensible, pero no específica para determinar sobrecarga de hierro.
- Receptores séricos de transferrina (RST), cuyos niveles son normales o bajos en sobrecarga, elevados en la anemia por déficit de hierro y talasemia, y normales en las anemias asociadas a procesos crónicos o inflamatorios.

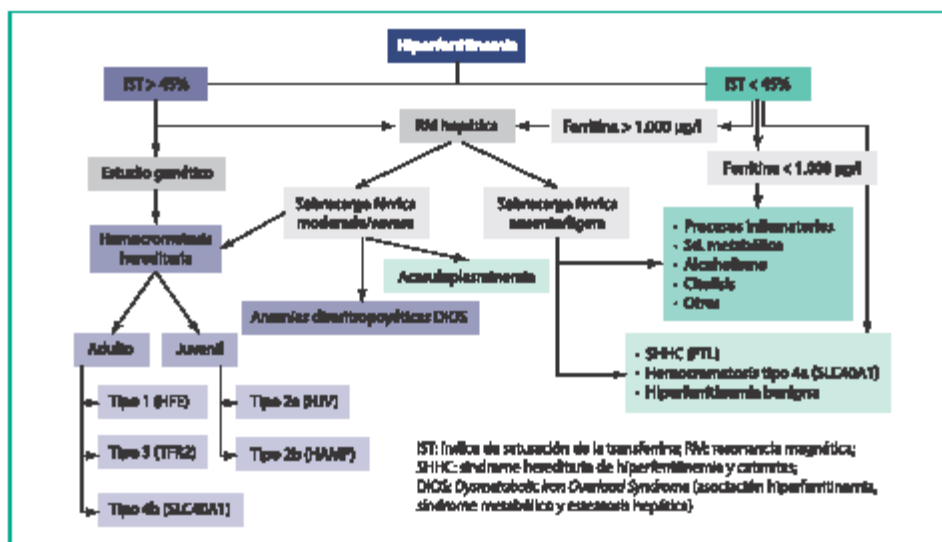


Figura 31.2. Algoritmo diagnóstico de la hiperferritinemia. Sobre fondo azul, las patologías que suelen cursar con IST elevado. En fondo verde las que se presentan con IST normal o bajo. El estudio genético sólo está indicado de inicio ante sospecha de hemocromatosis hereditaria por IST elevado

En primer lugar, ante el hallazgo de hiperferritinemia, se debe confirmar en una segunda ocasión para evitar posibles interferencias con procesos agudos que justifiquen un aumento transitorio. Posteriormente, junto con una detallada anamnesis y exploración física se debe realizar un estudio analítico inicial determinando la sideremia, la transferrina, el IST, los receptores séricos de transferrina (RST) y los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR], fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular [VSG]...). Además, en el primer escalón diagnóstico deben solicitarse hemograma, reticulocitos, haptoglobina, enzimas hepáticas y musculares, hormonas tiroideas, perfil lipídico y glucemia basal, lo que permitirá el diagnóstico de las causas más prevalentes. El hallazgo de alguna alteración en las determinaciones anteriores que demuestre una posible causa, no significa que esa sea la única etiología, pues muy a menudo coexisten varios procesos.

En caso de encontrar una ferritina superior a 1.000 µg/l, se debe descartar la presencia de sobrecarga de hierro solicitando una RM hepática. La cantidad de hierro demostrada en la RM hepática puede llevar a dos situaciones:

1. Sobrecarga férrica ausente o ligera. Se deben sospechar enfermedades como el alcoholismo, los procesos inflamatorios, síndrome metabólico y las enfermedades hepáticas. Descartadas las anteriores, se deben investigar las otras causas raras descritas previamente (véase **Tabla 31.1**).
2. Sobrecarga férrica moderada o grave. Para determinar la etiología se debe conocer el IST. Con IST elevado se podría encontrar ante una hemocromatosis (tipos 1, 2 y 3) o bien enfermedades que produzcan diseritropoyesis. Si el IST es normal o bajo se deberá descartar una aceruloplasminemia o una enfermedad de la ferroportina.

En ocasiones no se logra llegar al diagnóstico etiológico de la hiperferritinemia a pesar de todos los estudios previos. En estos casos, se debe actuar según los niveles de ferritina sérica. Si éstos son menores de 1.000 µg/l se tiene una probabilidad muy baja de asociarse con una enfermedad grave por sobrecarga de hierro, por lo que se aconseja únicamente seguimiento clínico y analítico anual. En cambio, si se detecta ferritina mayor de 1.000 µg/l y/o existe aumento de transaminasas inexplicado (tras realización de serologías, autoinmunidad, etc.) habrá que plantear la realización de una biopsia hepática por el riesgo de asociación con cirrosis hepática.

El conocimiento de los niveles de hepcidina sérica, cuando su método de determinación esté implantado y validado universalmente, será de gran utilidad en la evaluación del paciente con alteración del metabolismo del hierro, tanto en su diagnóstico como en su tratamiento.

31.2. Hemocromatosis

Introducción

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación paulatina de hierro en el hígado y en otros tejidos, lo que conlleva la aparición de alteraciones en diversos órganos. La enfermedad aparece como consecuencia de un defecto genético en el control de la absorción intestinal de hierro de la dieta que se asocia con la mutación de algún gen que codifica proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro. Dichas mutaciones reducen la síntesis de hepcidina y sus valores bajos determinan que no se ejerza un freno de la absorción del hierro de la dieta en las células de la mucosa duodenal.

La hemocromatosis ligada al gen HFE es una de las enfermedades genéticas más frecuentes pero limitada a individuos caucásicos, mientras que las hemocromatosis no asociadas a mutaciones del gen HFE (hemocromatosis no HFE) son enfermedades raras pero sin restricción étnica.

Se distinguen dos grandes grupos de hemocromatosis, según su mecanismo fisiopatológico. El primero, con herencia autosómica recesiva, se define por un déficit de hepcidina que provoca una hiperactividad o sobreexpresión de la ferroportina, con un aumento de la salida de hierro celular desde los enterocitos y los macrófagos esplénicos, con lo que aumenta el hierro sérico y el índice de saturación de la transferrina (IST). Cuando la capacidad de fijación de la transferrina está superada, el hierro en exceso no ligado a la transferrina (NTBI: *non transferrin bound iron*) aparece en el plasma, penetra fácilmente en las células y contribuye a su sobrecarga y lesión. El NTBI aparece cuando el IST supera el 45%, pero cuando sobrepasa el 75% aparece el LPI (*labile plasma iron*) que es un componente NTBI, redox activo que favorece la formación de radicales libres de oxígeno que comprometen la función de los órganos y la supervivencia de los pacientes.

El déficit de hepcidina se produce en la hemocromatosis HFE (tipo 1), pero también de la juvenil, ligada a los genes de la hemocjuvelina (tipo 2a) o de la hepcidina (tipo 2b), y en la hemocromatosis tipo 3 (ligada al gen de la transferrina). En el subtipo más raro de hemocromatosis por mutaciones del gen de la ferroportina (tipo 4b), se produce un déficit funcional de la hepcidina, aunque sus niveles estén incluso aumentados, pero resulta inactiva por defecto en su receptor la ferroportina. Este último tipo, a diferencia del resto, posee una herencia autosómica dominante.

El segundo grupo de HH se debe a un defecto en el transporte celular del hierro ligado a mutaciones del gen de la ferroportina que, con herencia autosómica dominante, afectan a su función e interacción con la hepcidina. Se describen dos formas clínicas, una de ellas, ya descrita previamente, constituye el tipo 4b o tipo

hepático que produce una ferroportina resistente a la inhibición por la hepcidina, con lo que aumenta su capacidad de exportar hierro, en forma de ganancia de función, y provoca ferritina y hepcidina elevadas, aumento de IST y fenotipo semejante al tipo 1 con sobrecarga de hierro hepático, la cual es la enfermedad de la ferroportina tipo hepático. La otra es el tipo 4a (clásico o tipo macrófago) que provoca una pérdida de función de la ferroportina y el acúmulo de hierro en macrófagos, aumento de ferritina, IST normal o bajo, anemia leve y afectación orgánica leve. Por tanto, la hemocromatosis es una enfermedad del eje hepcidina-ferroportina con distintos tipos de herencia y fenotipos de sobrecarga de hierro hepático o en macrófagos, pero ligados más frecuentemente a déficit de hepcidina y al tipo 1 o clásico, siendo las otras formas enfermedades raras.

Perspectiva histórica

El síndrome clínico de diabetes, cirrosis e hiperpigmentación cutánea fue descrito inicialmente por Trousseau en 1865, pero el término de hemocromatosis no fue acuñado hasta 1889 por von Recklinghausen, al identificar el hierro como el pigmento que aparece en los órganos afectados. Durante años este síndrome fue atribuido a toxicidad alcohólica, hasta que Sheldon, en 1935, describió un aumento de la absorción del hierro y definió la enfermedad como familiar y causada por un error congénito del metabolismo del hierro. Su naturaleza genética se comprobó en 1977 por Simon, *et al*, y en 1996 Feder, *et al*, identificaron el gen responsable y describieron la mutación del gen HFE por una sustitución de tirosina por cisteína en el aminoácido en la posición 282. En la actualidad, se conocen diversas formas de hemocromatosis, asociando este término a sobrecarga de origen genético, las más frecuentes en relación con la mutación señalada, ya que las otras formas no asociadas a la mutación descrita son raras y no llegan al 10% de las hemocromatosis.

Definición

La hemocromatosis (H) pertenece a un grupo de enfermedades por sobrecarga de hierro (ESH) que incluye formas hereditarias, conocidas simplemente como hemocromatosis –antes hemocromatosis primaria (HP), genética (HG) o hereditaria (HH)– y formas adquiridas o secundarias denominadas sobrecargas o H secundarias.

Hoy día se asimila el término de hemocromatosis a la noción de sobrecarga de hierro de origen genético y se desaconseja el término de hemocromatosis secundaria, por lo que se utiliza en este caso el de enfermedad por sobrecarga de hierro (ESH) secundaria y sin causa genética conocida.

La hemocromatosis, sinónimo de hereditaria, genética o primaria, es una enfermedad genética autosómica recesiva, caracterizada por un aumento de la absorción intestinal del hierro de la

dieta, con sobrecarga y depósito lento y progresivo de este metal en las células parenquimatosas de diversos órganos, ocasionando un daño tisular, con alteraciones estructurales (fibrosis) o funcionales (insuficiencia), principalmente en el hígado, corazón, páncreas, articulaciones, hueso, piel e hipófisis.

Etiopatogenia

El carácter genético de la enfermedad se comprobó en 1977 al determinar su asociación con los antígenos HLA A3 y B14. El fallo genético se localizó muy próximo al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMHI), en el brazo corto del cromosoma 6. Durante casi 20 años se buscó el gen en esta región hasta que en 1996 se identificó mediante clonación posicional y se denominó inicialmente HLA-H y posteriormente HFE. El gen codifica una proteína MHC de clase I con 343 aminoácidos que, en condiciones normales, se une a la beta-2-microglobulina para interactuar con el receptor de la transferrina (TFR-1) en las células de la cripta duodenal (enteroblastos), con lo que el hierro penetra en dichas células y emigra hacia la vellosidad (enteroocito). En la membrana de los hepatocitos la proteína HFE interactúa con el receptor de la transferrina disminuyendo su afinidad con el hierro sérico transportado por la transferrina. Las mutaciones del gen HFE impiden la ubicación correcta de la proteína HFE en la membrana o su asociación con beta-2-microglobulina y, aunque se desconoce el mecanismo exacto, el resultado final es un aumento en la absorción intestinal y la acumulación de hierro intracelular.

Diagnóstico (Figura 31.4)

La hemocromatosis se diagnostica cada vez más como hallazgo incidental analítico y menos en función de criterios clínicos, por lo que se impone un elevado índice de sospecha y generalización del estudio del metabolismo del hierro, así como la búsqueda activa de casos en población de riesgo por razones familiares o por enfermedades asociadas a la sobrecarga de hierro.

En la población europea existe una discrepancia entre la prevalencia genotípica (1-10 casos por 1.000 ciudadanos) y la fenotípica (1 caso identificado por cada 10.000 ciudadanos). Este hecho puede explicarse por: 1) factores que modifican la expresión fenotípica (edad, sexo y hábitos dietéticos, alcohol, pérdidas hemáticas en relación con la menstruación, embarazo y hemodonación o con pérdidas patológicas); 2) baja penetrancia genética (sólo entre el 1-25% de homocigotos para el gen de la hemocromatosis desarrollarán la enfermedad); 3) polimorfismo genético ante la influencia de otros genes que regulan el metabolismo del hierro.

Diagnóstico clínico

La tríada clásica de hepatomegalia, diabetes e hiperpigmenta-

ción cutánea, típica de hemocromatosis, aparece ahora en menos del 8% de los casos, e incluso en algunas series sólo el 1% tiene algún síntoma al diagnóstico. La clínica inicial, o primeros síntomas de impregnación férrica, suele ser inespecífica: astenia, fatiga, debilidad, artralgias, dolor abdominal y pérdida de peso. En fases más avanzadas, en relación con cifras de ferritina superiores a 1.000 µg/l, aparecen hepatomegalia, aumento de la pigmentación cutánea, angiomias, esplenomegalia, artritis (típicamente de las articulaciones segunda y tercera metacarpofalángicas), ascitis, arritmias, insuficiencia cardíaca, pérdida de vello, atrofia testicular o ictericia (Figura 31.3).

Desde que se pueden determinar las mutaciones del gen HFE es posible diagnosticar de "hemocromatosis potencial" a individuos que, por presentar homocigosis C282Y, muestran un aumento clínicamente significativo del riesgo de atesorar hierro, pero al diagnóstico carecen del fenotipo de sobrecarga.

Se describen formas clínicas según se asocian o no a la mutación C282Y en el gen HFE (Tabla 31.3):

- Asociadas al gen HFE o clásica. La homocigosis C282Y es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad. La penetrancia bioquímica de la homocigosis C282Y es importante (de 36% a 76%), pero la penetrancia

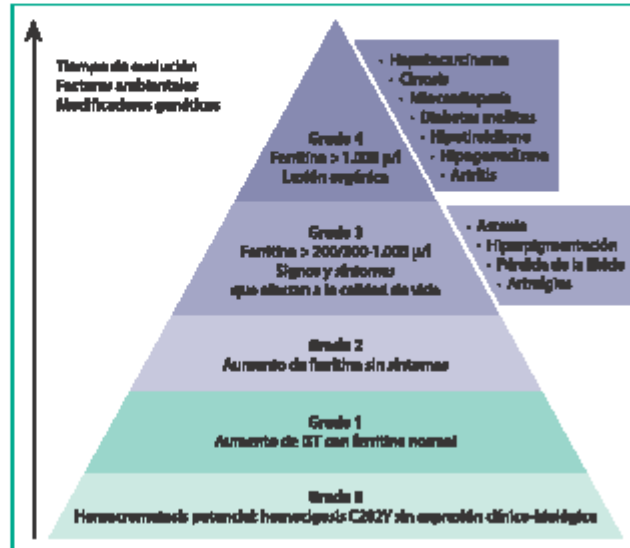


Figura 31.3. Historia natural de la hemocromatosis y signos y síntomas asociados. La evolución natural de la enfermedad a partir del diagnóstico genético, sin realizar intervenciones de prevención y/o tratamiento, según tiempo de evolución, factores ambientales y modificadores genéticos. De los pacientes en grado 0 (100%), el 75% desarrollarán grado 1; el 35%, grado 2; el 25%, grado 3, y el 7%, el grado 4 con lesión orgánica, llegando a hepatocarcinoma sólo el 1%

de la enfermedad es mucho menor (de 2% a 38% en hombres y de 1% a 10% en mujeres), ya que los polimorfismos en modificadores de genes y los factores ambientales, o ambos, influyen en el riesgo de la enfermedad. Sólo se admite el diagnóstico de hemocromatosis en su forma clásica (tipo 1)

Clasificación	Gen afectado	Tipo de herencia	Edad de presentación	Características clínicas
Tipo 1 o clásica	HFE	Autosómica recesiva	40-50 años	<ul style="list-style-type: none"> Afecta a caucásicos* Fatiga, hiperpigmentación, artralgia y/o hepatomegalia Aumento de IST y de ferritina Hepcidina baja
Tipos 2 o juvenil 2a 2b	HJV HAMP	Autosómica recesiva	15-20 años	<ul style="list-style-type: none"> Impotencia/amenorrea y/o miocardiopatía Aumento de IST y de ferritina Hepcidina baja
Tipo 3	TFR-2	Autosómica recesiva	30-40 años	<ul style="list-style-type: none"> Miocardiopatía, endocrinopatía y enfermedad hepática Aumento de IST y de ferritina Hepcidina baja
Tipo 4 o enfermedad de la ferroportina 4a clásica o tipo macrófago 4b o tipo hepático	SLC40A1	Autosómica dominante	10-80 años	<ul style="list-style-type: none"> IST variable (normal o bajo en tipo 4a y elevado en 4b), aumento de ferritina y, en ocasiones (tipo 4a) anemia Hepcidina elevada Ferroportina con pérdida de función (4a: depósito en macrófagos) o con ganancia de función (4b: depósito en hepatocitos)

HFE: gen de la hemocromatosis clásica; HJV: gen de la hemojuvelina; HAMP: gen de la hepcidina; TFR-2: gen del receptor 2 de la transferrina; SLC40A1: gen de la ferroportina; * Salvo el tipo 1 que afecta típicamente a individuos caucásicos o de raza blanca, el resto puede afectar a cualquier etnia o raza

Tabla 31.3. Tipos y características clínicas de las hemocromatosis hereditarias

en los pacientes con alteración C282Y homocigota del gen HFE y ferritina elevada. Las personas con otras mutaciones del gen HFE como la mutación C282Y en heterocigosis o la H63D, ya sea en homocigosis o en heterocigosis, no tienen la enfermedad ni tampoco riesgo de desarrollarla, salvo que se asocie a otra condición clínica. El genotipo HFE con heterocigosis compuesta C282Y/H63D (con la mutación C282Y en un alelo y la H63D en el otro) provoca en algunos casos sobrecarga pero de menor intensidad y gravedad que en homocigosis C282Y y se ha sugerido que no desarrollan enfermedad clínica progresiva ni fibrosis hepática, salvo que se asocien comorbilidades como exceso de consumo de alcohol, esteatosis o diabetes.

!! RECUERDA. Los pacientes diagnosticados de hemocromatosis clásica o tipo 1 presentan un genotipo HFE con homocigosis C282Y y un fenotipo con sobrecarga de hierro por déficit de hepcidina y con entropoyesis conservada. La presencia de ese genotipo sin fenotipo de sobrecarga de hierro se define como hemocromatosis potencial.

b. No asociadas al gen HFE:

1. Juvenil. La clínica es grave, precoz, rápida y progresiva. Afecta a menores de 30 años y por igual a ambos sexos. Es más frecuente el hallazgo de miocardiopatía e hipogonadismo que de hepatopatía. Los pacientes sin tratamiento mueren antes de los 30 años por insuficiencia cardíaca refractaria. El patrón de depósito de Fe y los órganos afectados son similares, aunque el curso es más grave en el tipo 2 asociado al gen de la hemojuvelina (tipo 2a) que en el de la hepcidina (tipo 2b).
2. Adulto o tipo 3. El fenotipo es de hemocromatosis clásica, o tipo 1, pero con mutaciones en el gen del receptor 2 de la transferrina (TFR-2). Afecta a pacientes más jóvenes que al tipo 1 y la sobrecarga de hierro suele ser de mayor intensidad.
3. Autosómico dominante o tipo 4. Es la enfermedad de la ferroportina, hemocromatosis atípica al ser autosómica dominante (mutación heterocigota del gen de la ferroportina) y cursar con aumento de ferritina, pero con IST normal o bajo, anemia leve y depósito de hierro en macrófagos más que en hepatocitos (tipo 4a). Existen casos aislados con fenotipo clásico que se deben a mutaciones específicas que confieren a la ferroportina una resistencia a ser degradada por la interacción con la hepcidina (tipo 4b).

Diagnóstico analítico

Ante la sospecha clínica de hemocromatosis, el primer paso para confirmar su diagnóstico es realizar un estudio del metabolismo del hierro en el que se determinará el índice de saturación de transferrina (IST), la ferritina plasmática y los receptores séricos de transferrina (RST), ya que la sideremia carece de sensibilidad

y especificidad.

El aumento de IST es la manifestación fenotípica más temprana de la hemocromatosis y la mejor prueba para un diagnóstico precoz, siendo más sensible que la ferritina. Para establecer el diagnóstico de sobrecarga de hierro se exige una elevación del IST superior al 45%, al menos en dos determinaciones en ayunas, pero tampoco un IST normal puede excluir el diagnóstico de hemocromatosis debido a formas no asociadas al gen HFE, en especial el tipo 4a.

La ferritina no se eleva hasta que hay un aumento neto de los depósitos de hierro y esto no ocurre hasta transcurridas las primeras décadas de la vida, habiéndose elevado previamente el IST.

En hemocromatosis los receptores séricos de transferrina están normales o bajos en relación con el grado de atesoramiento de hierro.

Diagnóstico genético

El diagnóstico genético no es suficiente para definir la enfermedad, ya que sólo se puede establecerse el diagnóstico cuando existe expresión fenotípica, es decir, sobrecarga de hierro, por lo que la presencia de genotipo de sobrecarga sin expresión fenotípica debe considerarse sólo como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (hemocromatosis potencial).

El estudio genético debe plantearse en tres situaciones clínicas (Figura 31.4):

1. Confirmación del diagnóstico ante marcadores biológicos o de imagen con sobrecarga de hierro por IST o ferritina elevada, o depósito de hierro en las tinciones específicas, biopsia hepática o RM.
2. Cribado familiar para realizar consejo genético a los familiares de primer grado del caso índice.
3. Cribado poblacional, que actualmente no se considera de utilidad ya que hay casos de hemocromatosis sin mutaciones detectables y, por el contrario, otros con mutaciones conocidas que cursan sin sobrecarga férrica.

Diagnóstico anatomopatológico

Aunque la biopsia hepática era considerada la "prueba reina" para el diagnóstico de hemocromatosis, actualmente no se precisa para diagnosticar la hemocromatosis clásica asociada al gen HFE. La biopsia hepática debe realizarse cuando, con fenotipo de sobrecarga de hierro, no existe un diagnóstico genético que la justifique.

El diagnóstico de hemocromatosis se realiza al detectar el depósito de hemosiderina en hepatocitos y epitelio biliar con las siguientes características:

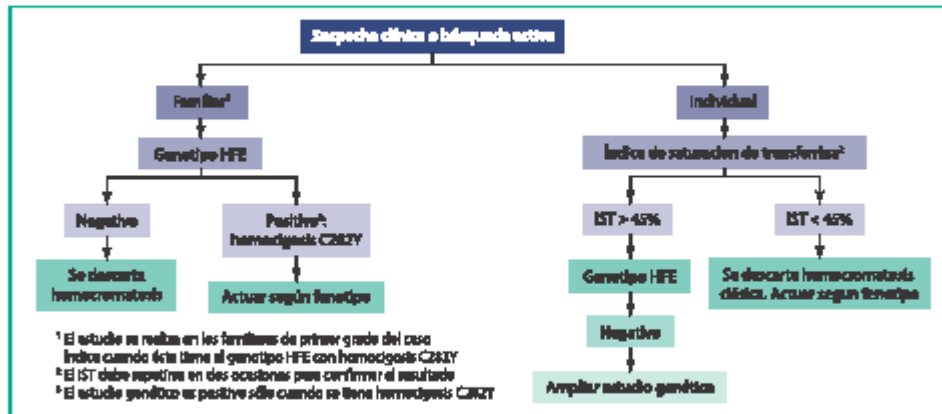


Figura 31.4. Algoritmo diagnóstico de la hemocromatosis

- Distribución del depósito de hierro con gradiente decreciente portocentral.
- Sideronecrosis (zonas de mayor sobrecarga) y focos libres de hierro (estado inicial de hepatocarcinoma).
- Fibrosis perportal con imagen en hoja de acedero.

Existe un rasgo diferencial en las formas de hemocromatosis recesivas y por déficit de hepcidina, y es que la sobrecarga parenquimatosa de hierro coexiste con deficiencia férrica en los eritrocitos y en el compartimento mononuclear-fagocítico.

La biopsia es una prueba invasiva y dolorosa que conlleva riesgo de sangrado e infección hasta en un 0,5% de los casos. Es más segura si se realiza con control ecográfico y las complicaciones mortales son muy raras. Sin biopsia hepática se puede pronosticar cirrosis en el 80% de los homocigotos C282Y que tengan ferritina superior a 1.000 µg/L, aspartato aminotransferasa mayor de 40 UI y plaquetas en valor inferior a 200.000/µl. La biopsia sólo se justifica para determinar si existe cirrosis hepática y se puede evitar si el diagnóstico de cirrosis es clínicamente obvio o si la ferritina es menor de 1.000 µg/L, especialmente en menores de 40 años, porque en esta situación raramente existe cirrosis.

Diagnóstico por imagen

Resonancia magnética

La RM es el método no invasivo de elección para medir el contenido hepático de hierro, ya que ofrece imágenes características de hemocromatosis debido a que la susceptibilidad magnética del hierro hace que se acorten los tiempos de relajación magnética, especialmente en T2* (medida indirecta que valora el efecto que tiene el hierro en disminuir el tiempo de relajación de protones), apareciendo una disminución de la intensidad de la señal

hepática. Se ha demostrado una relación entre la concentración intrahepática de hierro y la tasa de relajación T2, lo que permite utilizar este método no invasivo para el diagnóstico de las sobrecargas de hierro, su monitorización y la respuesta a la terapia quelante. También se puede realizar RM cardíaca con los mismos objetivos de cuantificar el depósito de hierro y estudiar la causa de la miocardiopatía.

!! RECUERDA. La RM es el método de elección no invasivo para medir el contenido de hierro visceral en hígado y corazón, principales órganos afectados en hemocromatosis. La sobrecarga férrica puede determinarse también en páncreas, bazo, hipófisis, riñón y ganglios basales, aunque en estos casos suele tratarse de sobrecargas secundarias.

Elastografía hepática (Fibroscan)

La elastografía hepática, técnica que utiliza un vibrador que emite una onda pulsátil vibratoria, adaptada a ecografía o RM, es un método no invasivo que mide el grado de rigidez o elasticidad del hígado y permite detectar la presencia de fibrosis hepática en distintos estadios evolutivos (ausente, leve, moderada, avanzada, grave y cirrosis), por lo que podría utilizarse para valorar la respuesta al tratamiento y evitar, en determinadas circunstancias, la biopsia hepática.

Diagnóstico ex juvantibus por requerimientos de flebotomías

Es un método retrospectivo de diagnóstico basado en determinar el número de sangrías necesarias para normalizar los depósitos de hierro sin anemizar al paciente. Ante la sospecha de sobrecarga de hierro, se pueden iniciar flebotomías al ser relativamente inocuas, y diagnosticar la sobrecarga según las necesidades: el paciente sin hemocromatosis se anemizará tras la extracción de 4-6 unidades de sangre (1-1,5 g de hierro). En cada unidad de

500 ml se extraen 225 mg de hierro, por lo que en la prueba o tratamiento de inducción se precisan de 20 a 22 sangrías en el hombre (extracción de 5 g de hierro) y de 12 a 14 sangrías en la mujer (extracción de 3 g de hierro).

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con las enfermedades que cursan con sobrecarga de hierro, considerando que el síndrome clínico de hemocromatosis clásica tiene seis características que lo definen frente a otras enfermedades que cursan con sobrecarga de hierro:

- Carácter hereditario.
- Exceso de hierro inicial en sangre por aumento de su absorción intestinal.
- Impregnación y depósito posterior de hierro en parénquimas.
- Deficiencia de hierro en los macrófagos y en enterocitos.
- Eritropoyesis conservada.
- Déficit de hepcidina.

En la hemocromatosis tipos 1, 2 y 3 la herencia es autosómica recesiva, pero en el tipo 4 es dominante. En el tipo 4a no existe exceso inicial de hierro en sangre, su depósito predomina en macrófagos y la hepcidina está elevada, pero la ferroportina no es capaz de realizar su función. En el 4b la ferroportina aumenta su función y la hepcidina, aunque elevada, es inactiva, por lo que se provoca el fenotipo clásico con depósito de hierro hepático.

Pronóstico

Los pacientes no tratados tienen unos índices de supervivencia a los 5 y 10 años tras el diagnóstico de sólo el 18% y el 6%, respectivamente. Considerados globalmente los pacientes con hemocromatosis tienen una expectativa de supervivencia inferior a la de la población general. Sin embargo, las únicas circunstancias clínicas responsables de este aumento de la mortalidad son la cirrosis (con o sin hepatocarcinoma sobreañadido), la diabetes y la miocardiopatía, de forma que en ausencia de cualquiera de ellas no se encuentran diferencias de supervivencia respecto a la población general.

El tratamiento con flebotomías previene la aparición de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad, especialmente las que llevan aparejadas disminución de la expectativa de vida: cirrosis, diabetes y miocardiopatía, aunque en ocasiones algunos síntomas como astenia, artralgias o impotencia pueden aparecer o empeorar después de iniciadas las sangrías. En cuanto a los síntomas establecidos, el tratamiento es muy efectivo en eliminar la astenia, hiperpigmentación cutánea y dolor abdominal y en normalizar la hipertransaminasemia, mientras que el efecto es menor sobre la artropatía, la diabetes, la miocardiopatía, el hipogonadismo y la impotencia. No existe respuesta en la cirrosis ni en la prevención del hepatocarcinoma cuando aquella está presente

al inicio del tratamiento, por lo que es preciso monitorizar a estos pacientes realizando cada 6 meses ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína, aunque se hayan normalizado los niveles de ferritina con tratamiento depletivo. Sin embargo, las flebotomías tienen un efecto beneficioso sobre la hipertensión portal que se traduce en una disminución del riesgo de hemorragia por varices esofágicas.

!! RECUERDA. El aumento de mortalidad de la hemocromatosis se debe a la aparición de cirrosis, diabetes y miocardiopatía, por lo que la quelación del hierro, preferentemente con sangrías, tiene como objetivo, tras un diagnóstico precoz, evitar estas complicaciones.

Estrategia terapéutica

Flebotomías o sangrías

La extracción de sangre mediante flebotomías es el tratamiento de elección para la hemocromatosis: es barato, sencillo y eficaz, tiene escasos efectos secundarios, detiene la progresión de la enfermedad y mejora su pronóstico. Además, con esa sangre se puede contribuir al banco de sangre para su utilización como donación.

La indicación de la flebotomía en el tratamiento de la hemocromatosis fue establecida en 1952 por Davis y Arrowsmith, aunque tres años antes Finch ya sugirió su efectividad.

Se debe comenzar –es el tratamiento de inicio o de inducción– con flebotomías semanales de 400-500 ml (el volumen debe adaptarse al peso: 7 ml/kg, no superando los 550 ml por flebotomía), lo que supone la eliminación de entre 200-250 mg de hierro en cada extracción. La hemoglobina debe verificarse antes de cada sangría, y el hierro sérico, el IST y la ferritina cada mes o cada 4 sangrías. Las flebotomías se mantienen hasta que se desarrolle una limitada eritropoyesis de hierro, que se manifiesta por un fracaso en la recuperación de los valores de hemoglobina o del hematocrito antes de la siguiente sangría, y se obtienen valores de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, IST inferior a 30 y ferritina menor de 50 µg/l. Una vez conseguidos estos niveles se inicia el tratamiento de mantenimiento: la mayoría de los pacientes requieren sangrías cada tres o cuatro meses de por vida para prevenir la reacumulación de hierro y se debe determinar anualmente IST y ferritina, modificando la frecuencia de sangrías para mantener valores de ferritina en torno a 50 µg/l. Excepcionalmente, y por causas desconocidas, algunos pacientes no vuelven a precisar sangrías.

Eritroaféresis

Los procedimientos de eritroaféresis terapéutica, descritos en 1992 por Kellner y Zoller, son una alternativa que permite la

retrada de mayores volúmenes de eritrocitos al tiempo que se preservan los factores de coagulación y proteínas, se mantiene la volemia y se reduce la incidencia de fenómenos hipotensivos o vasovagales. Sin embargo, actualmente, excepto en casos seleccionados, la sangría sigue siendo el tratamiento de elección por criterios de coste-efectividad y coste-beneficio. La asociación con eritropoyetina (EPO) permite realizar tanto sangrías como eritroaféresis en pacientes seleccionados con sobrecarga férrica y daño orgánico o en pacientes con sobrecarga de hierro asociada a anemia.

Quelación del hierro

Cuando no se pueden realizar sangrías, bien por la situación clínica (anemia, hipoproteïnemia, diátesis hemorrágica, insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática avanzada), dificultad para el acceso venoso, intolerancia (hipotensión o crisis vagales), o falta de adherencia al tratamiento (incumplimiento, creencias religiosas o desinterés) se dispone como alternativa con la quelación del hierro mediante el uso de desferroxamina (DFO) subcutánea [20-40 mg/kg/día por infusión continua (8-10 h) con bomba de infusión portátil o mediante infusión de bolos 2 veces/día], también utilizada por vía intramuscular, que puede ser eficaz, aunque no se consiga el mismo resultado porque el hierro se moviliza mucho más lentamente (10-20 mg/día).

La reciente introducción de quelantes orales (deferastrox) y su demostrada eficacia en el tratamiento de la sobrecarga secundaria ha permitido comprobar su utilidad y tolerancia en ensayos clínicos en pacientes con hemocromatosis y su posible uso compasivo o fuera de indicación en estos casos.

Actualmente, y en estudios preclínicos, se están utilizando moduladores de la hepcidina (agonistas y antagonistas) y de su receptor ferroportina para el tratamiento de las enfermedades relacionadas tanto con la sobrecarga como con el déficit de hierro. Así, se ha comunicado el empleo a título experimental de minhepcidinas como agonistas de hepcidina, en el tratamiento de sobrecarga de hierro, y de heparinas no anticoagulantes y de lexaptépid como antagonistas de la hepcidina, en el tratamiento de anemias inflamatorias.

Trasplante hepático

Las indicaciones de trasplante hepático en hemocromatosis son similares a las de cualquier otra hepatopatía, aunque con mayor mortalidad por sepsis y enfermedad cardíaca al persistir la toxicidad del hierro. También existe indicación de trasplante cardíaco en las formas avanzadas de hemocromatosis juvenil.

Dieta

Una dieta adecuada puede retrasar el inicio de sangrías o dismi-

nuir su frecuencia. Así, se deben evitar especialmente los alimentos ricos en hierro hem, como el hígado y la carne roja. El alcohol debe eliminarse, pues puede aumentar la absorción de hierro y agravar la lesión hepática, así como la vitamina C, que también aumenta la absorción intestinal del hierro.

Como medidas adicionales se aconseja evitar la obesidad, controlar la diabetes y la dislipidemia, aumentar el consumo de vegetales, cereales y frutas y evitar el pescado o marisco poco cocinados, por la predisposición de estos pacientes a la infección por *Vibrio vulnificus*.

Se puede tomar té, café, huevos y chocolate, que al contener taninos (compuestos polifenólicos) disminuyen la absorción del hierro. La leche y los productos lácteos carecen de hierro, pero han de evitarse aquellos que en su elaboración, así como en la de cereales u otros productos, se añade hierro.

Bibliografía

- Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011; 55: 453-458.
- Altés A, Pérez-Lucena MJ, Bruguera M. Sistemática diagnóstica en la hiperferritinemia. *Med Cín (Barc)* 2014; 142: 412-417.
- Altés A, Sanz C, Bruguera M. Hemocromatosis hereditaria. Problemas en el diagnóstico y tratamiento. *Med Cín (Barc)* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medci.2014.10.019>.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328-343.
- Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol* 2012; 11: 294-300.
- Camaschella C, Poggiali E. Towards explaining "unexplained hyperferritinemia". *Haematologica* 2009; 94: 307-309.
- Deugnier Y, Laine F. Hépatosidrose dysmétabolique: une maladie générale? *Presse Med* 2014; 43: 625-627.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3-22.
- Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Eng J Med* 2013; 366: 348-359.
- Ganz T. Hpcidin and iron regulation, 10 year later. *Blood* 2011; 117:

- 4425-4433.
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 1721-1741.
 - Gasser B, Courtois F, Hojjat-Assari S, et al. Hémochromatose héréditaire: circonstances de découverte et délais diagnostiques. *Rev Med Interne* 2014; 35: 160-165.
 - Lorcerie B, Audia S, Samson M, et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *Rev Med Interne* 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.007>.
 - Moore C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical centre. *J Clin Rheumatol* 2013; 19: 324-328.
 - Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2383-2397.
 - Pietrangelo A. Heparidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol* 2011; 54: 173-181.
 - Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine* 2013; 11: 185-195.
 - Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2015; 1: 187-198.
 - Sogni P, Buffet C. Démarche clinique devant une hyperferritinémie. *Presse Med* 2013; 42: 405-410.
 - Wang W, Krovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010; 8: 760-769.

Casos Clínicos

Caso 1

Varón de 20 años de edad, enviado a consulta de referencia ante el hallazgo casual en un reconocimiento médico de hiperferritinemia. Refiere como antecedente el diagnóstico de cataratas juveniles tras pérdida de agudeza visual, en control y seguimiento por oftalmólogo.

En consulta, se realiza anamnesis y en la analítica que aporta se encuentra ferritina de 1.331 µg/l (VN 12-300 µg/l) con índice de saturación de transferrina normal, así como el resto de pruebas complementarias realizadas. Ante la sospecha de síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas (SHHC), se realiza anamnesis a los familiares de primer grado (padres y hermana) confirmándose que la madre había sido operada de cataratas en su juventud y que tanto ella como la hermana presentaban hiperferritinemia aunque su hermana, dos años mayor, no presentaba cataratas. El padre no tenía cataratas ni hiperferritinemia. Se realiza estudio de mutaciones del gen de la cadena ligera de la ferritina encontrándose la mutación A40G/ heterocigosis A40G) en el caso índice, en su madre y en su hermana. A pesar de carecer de fenotipo, también se realizó el estudio genético al padre que resultó negativo. Con la resonancia nuclear magnética hepática realizada al caso índice se comprobó la ausencia de sobrecarga de hierro y, tras valoración por oftalmología, se confirmó la presencia de cataratas de aspecto pulverulento en corticales anterior y posterior con afectación del eje visual.

El síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas (SHHC) es un cuadro clínico infrecuente (prevalencia calculada de 1/200.000) que cursa con aumento de ferritina, sin sobrecarga de hierro y la presencia de cataratas. Este síndrome tiene una herencia autosómica dominante y está causado por mutaciones del

IRE (iron regulatory element) localizado en la región 5'UTR (untranslated región) del gen de la cadena ligera de la ferritina (FTL) en el cromosoma 19 (9q13.3-q13.4). Este síndrome se transmite con penetrancia variable, que se traduce fundamentalmente en la edad y forma de aparición de los síntomas, en este caso sólo los debidos a cataratas.

La hiperferritinemia presente en estos pacientes es un exceso de ferritina a expensas de cadenas L que se excretan al plasma en forma de agregados sin capacidad para transportar hierro. Estas moléculas se depositan en varios tejidos, pero hasta el momento, sólo se ha demostrado que generen patología como tal en el cristalino, donde alcanzan niveles entre 10 y 15 veces superiores a los valores normales. Dichos depósitos son capaces de originar cataratas que, si bien no son congénitas, sí pueden aparecer en edades muy tempranas.

Por tanto, al no existir en estos pacientes sobrecarga de hierro, no están indicadas las sangrías y cuando de forma inadecuada, por diagnóstico erróneo de hemocromatosis, se han utilizado, se suele provocar anemia ferropénica.

Conclusiones

El diagnóstico de SHHC se sospecha por la clínica y los antecedentes familiares y se confirma con el estudio genético. Tan sólo es preciso valorar la aparición o evolución de las cataratas para que, caso de que fuese necesario, se realice el tratamiento quirúrgico correspondiente (jaquetomía). Es importante el estudio genético a familiares de primer grado para realizar consejo genético.

Caso 2

Mujer de 68 años de edad enviada a consulta monográfica por su médico de Atención Primaria para estudio por hipoferritinemia. La paciente había sido donante de sangre habitual hasta hace unos años y diagnosticada recientemente de hipertensión arterial bien controlada.

El estudio del metabolismo del hierro presentaba: sideremia 151 $\mu\text{g/dl}$ (VN: 59-158 $\mu\text{g/dl}$), ferritina 690 $\mu\text{g/l}$ (VN: 12-200 $\mu\text{g/l}$), transferrina 187 mg/dl (VN 200-360 mg/dl), índice de saturación de transferrina (IST): 64% (VN: 15-45%) y receptores solubles de transferrina: 2 mg/l (VN: 2-4 mg/l). Niveles de hepcidina: 4 ng/dl (VN: 5-20 ng/dl). Hemograma y resto de bioquímica incluido perfil hepático, sin alteraciones.

En la resonancia magnética (RM) hepática realizada según protocolo de la universidad de Rennes la concentración de Fe hepático equivale a 180 $\mu\text{mol Fe/g N}$ (36 $\mu\text{mol/g}$), que corresponde a una sobrecarga férrica elevada. El ecocardiograma no reveló alteraciones. El estudio del gen HFE demostró homocigosis para la mutación C282Y.

Ante el diagnóstico de hemocromatosis con genotipo clásico y fenotipo de sobrecarga de hierro, se iniciaron sangrías en fase de inducción de 450 cc cada semana durante un mes (4 en total) con lo que la ferritina alcanzó la cifra de 180 $\mu\text{g/l}$, que se consideró un descenso adecuado y se programaron sangrías mensuales durante 4 meses a cuyo final la ferritina ya fue de 68 $\mu\text{g/l}$, con lo que se consideró objetivo terapéutico cumplido y se programaron sangrías de mantenimiento (cada 4 meses, es decir 3 al año) y control analítico anual.

La hemocromatosis se diagnostica cada vez más como hallazgo incidental analítico y menos en función de criterios

clínicos por lo que se impone un elevado índice de sospecha con estudio del metabolismo del hierro y búsqueda activa de casos en población de riesgo por sospecha familiar o enfermedades asociadas a sobrecarga de hierro. En este caso, la paciente había sido donante de sangre y presentaba fenotipo y genotipo diagnóstico de hemocromatosis tipo 1 o clásica. Además, se determinaron niveles de hepcidina, técnica aún no validada para su uso habitual, pero que en este caso demostraron nivel bajos en relación a controles (hiphepcidemia) lo que justifica el depósito hepático de hierro a través de un aumento de su absorción intestinal con sobreexpresión de la ferroportina.

El tratamiento de elección actualmente son las sangrías, y caso de intolerancia, la quelación farmacológica, estando en investigación la utilización de quelantes orales como deferasirox que evite el uso de desferrioxamina parenteral.

Se aconseja estudio genético a los familiares de primer grado del caso índice, y así se realizó a su hermano y a sus dos hijos, por lo que se detectó heterocigosis C282Y en todos los casos por lo que carecen del genotipo de hemocromatosis y no es preciso realizar más pruebas.

Conclusiones

Las sangrías son eficaces, detienen la progresión de la enfermedad y mejoran su pronóstico y, aunque siguen siendo el tratamiento de elección en hemocromatosis, actualmente se están desarrollando minihepcidinas que son péptidos agonistas de la hepcidina que mimetizan sus acciones y que corregirían el defecto hormonal de estos pacientes.

Caso 3

Mujer de 62 años de edad que acude a urgencias por fiebre de hasta 39,5°, cefalea ocasional relacionada con picos febriles y síndrome constitucional. Sin antecedentes de interés, no presenta en la exploración física hallazgos significativos. Los análisis revelan un hemograma con discreta trombopenia (plaquetas 107.000 μ l). En la bioquímica, un deterioro agudo de la función renal con filtrado glomerular de 29 ml/min y una elevación de los reactantes de fase aguda con PCR 24,4 mg/dl y procalcitonina 0,44 μ g/l. Presentaba una ferritina de 58.251 μ g/l (YN 12-200 μ g/l), con un índice de saturación de transferrina normal. El estudio de autoinmunidad resultó negativo, así como las serologías para VIH, virus hepatotropos y leishmania. Se realiza una TC toracoabdominal en la que destacan adenopatías intratorácicas así como intrabdominales de tamaño no patológico, derrame pleural bilateral leve y ligera esplenomegalia. Se realizan niveles de hepcidina, que resultan de 81 ng/dl (YN: 5-20 ng/dl).

La paciente no presentó mejoría clínica tras una semana de antibioterapia empírica. Ante la sospecha clínica de síndrome hemofagocítico con hiperferritinemia e hiperhepcidinemia importantes, se solicita una biopsia de médula ósea que informa de hemofagocitosis de precursores hematopoyéticos y células maduras, plasmocitosis sin atipias malignas llamativas y linfocitosis (28%) con 5% de elementos grandes o medianos, que morfológicamente podrían corresponder a células de viriasis o linfoma. Mientras, la serología para citomegalovirus (CMV) resulta positiva, y en la técnica de PCR para CMV se obtienen 27.386 copias.

El diagnóstico final de esta paciente fue de síndrome hemofagocítico (o linfocitosis fagocítica) secundaria a infección por citomegalovirus. Se inicia tratamiento antiviral específico para esta entidad con mejoría de los síntomas y disminución del número de copias de CMV en controles sucesivos (2.424 copias y 352 copias). A los pocos días la paciente es dada de alta asintomática y con recuperación de la función renal, niveles de ferritina 386 μ g/l y normalización de los reactantes de fase aguda.

El síndrome hemofagocítico (SH) es un síndrome producido por una proliferación en los histiocitos (macrófagos asentados en los

tejidos) que tienen una capacidad de fagocitosis aumentada, fundamentalmente de las células hematopoyéticas. La médula ósea suele ser el órgano más afectado por esta entidad y puede ser primaria (o hereditaria y que se manifiesta en los primeros años de vida) o secundaria, más frecuente en la población adulta (como es el caso de nuestra paciente). Esta forma secundaria suele aparecer por infecciones (el patógeno que más frecuentemente es el virus Epstein-Barr, pero también por otros microorganismos), enfermedades autoinmunes (síndrome de activación macrofágica) y neoplasias, sobre todo hematológicas.

La paciente presenta un SH secundario a una infección por CMV. Los síntomas de la paciente eran inespecíficos, aunque los hallazgos clínicos y analíticos sí que fueron sugestivos de SH.

Dentro del diagnóstico diferencial de las hiperferritinemias, esta paciente posee el denominado síndrome hiperferritínémico o hiperferritinemia extrema (ferritina >10.000 μ g/l), que junto con niveles altos de hepcidina sugiere un estado inflamatorio importante.

La evolución de nuestra paciente fue favorable con tratamiento de la causa primaria del síndrome, no obstante, otros pacientes requieren terapia específica con quimioterapia o incluso trasplante de médula ósea (más frecuentemente pacientes con la forma primaria de la enfermedad).

Conclusiones

La paciente presenta el denominado síndrome hiperferritínémico que agrupa, además del síndrome hemofagocítico o síndrome de activación macrofágica, a la enfermedad de Still, al shock séptico y al síndrome antifosfolípido primario catastrófico. Todos ellos cursan con ferritina muy elevada (habitualmente más de 10.000 μ g/l) y con hiperhepcidinemia. La importancia de esta última determinación es que puede justificar el empleo de nuevos fármacos en estudio y uso experimental que se ha comprobado que inhiben la hepcidina (heparinas no anticoagulantes y lexaptedil).

Actualizaciones

El Médico

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

Alejandro del Castillo Rueda
Marta Clavero Olmos
Ana López Aparicio
Dolores Pulfer
Alejandra García García

*Unidad de Ferropatología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Universidad Complutense. Madrid*

*Grupo de Investigación Trastornos del Metabolismo del Hierro.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid*

Forma de acceso al curso

<http://www.elmedicointeractivo.com>



© SANED 2020

Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Poeta Joan Maragall, 60. 1ª Planta. 28020 Madrid.

Tel: 91 749 95 00. Fax: 91 749 95 01.

Frederic Mompou 4A, 2º-2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel: 93 320 93 30. Fax: 93 473 75 41.

gruposaned@gruposaned.com

Índice

1. Introducción	4
1.1 Hierro y vida	4
1.2 Hierro en el organismo	4
1.3 Deficiencia de hierro y anemia ferropénica	5
1.4 Puntos clave	6
2. Metabolismo del hierro	7
2.1 Absorción intestinal	7
2.2 Transporte y transferrina	7
2.3 Almacenaje y ferritina	8
2.4 Degradación grupo hemo	9
2.5 Hormonas reguladoras: hepcidina y eritroferrona	9
2.6 Puntos clave	11
3. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica	11
3.1 Definición	11
3.2 Epidemiología	12
3.3 Etiología	12
3.4 Diagnóstico: clínico, analítico, diferencial y en la práctica clínica	13
3.5 Tratamiento: dietético, oral, intravenoso y transfusional	18
3.6 Puntos clave	22
4. Situaciones especiales en medicina interna	22
4.1 Introducción	20
4.2 Paciente anciano y/o crónico complejo	23
4.3 Paciente crítico	24
4.4 Paciente quirúrgico	25
4.5 Paciente oncológico	26
4.6 Insuficiencia cardíaca	27
4.7 Infección, inflamación e inmunidad	28
4.8 Enfermedad renal crónica	29
4.9 Enfermedad inflamatoria intestinal	29
4.10 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	30
4.11 Hipertensión arterial pulmonar	30
4.12 Fibrosis quística	31
4.13 Síndrome de piernas inquietas	31
4.14 Puntos clave	31
6. Bibliografía	32
7. Páginas web	37

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

Alejandro del Castillo Rueda
Marta Clavero Olmos
Ana López Aparicio
Dolores Pulfer
Alejandra García García

Unidad de Ferropatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid

Grupo de Investigación Trastornos del Metabolismo del Hierro. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Hierro y vida

El hierro es un elemento químico de símbolo Fe, número atómico 26 y peso atómico de 55,847 u. Metal de transición del grupo 8 del sistema periódico, es el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre, tras el oxígeno, el silicio y el aluminio, que representa un 5 % y es el componente principal del núcleo. El hierro existe en una amplia gama de estados de oxidación, siendo los más frecuentes y biológicamente relevantes el hierro ferroso (Fe^{2+}) y el férrico (Fe^{3+}). El hierro ferroso (Fe^{2+}) es más soluble y biodisponible que su forma férrica (Fe^{3+}), siendo esencial para la función celular la intercambiabilidad de estas dos formas iónicas a través de la oxidación/reducción. El hierro no se encuentra libre en la naturaleza, sino formando parte de numerosos minerales, como hematita (Fe_2O_3), limonita ($\text{FeO}(\text{OH})\cdot n\text{H}_2\text{O}$), pirita (FeS_2) y cromita ($\text{Fe}_2\text{Cr}_2\text{O}_4$), que son los principales. En los seres vivos está presente en moléculas de gran importancia como la hemoglobina (Hb), la mioglobina y la clorofila, así como en enzimas como los citocromos¹.

La vida dio sus primeros pasos en la Tierra hace entre 3.770 y 4.290 millones de años, y lo hizo en forma de unas bacterias que vivían en un ambiente marino salpicado de fuentes hidrotermales y se alimentaban de hierro. En 2017, investigadores del University College of London (UCL) localizaron una formación geológica en un yacimiento del llamado Cinturón Nuwagittuq, en la provincia canadiense de Quebec², con los fósiles de aquellos procesos primigenios, ahora convertidos en impregnaciones que tiñen las rocas de color rojo, vestigios de las formas de vida más antiguas del planeta. Parece que dichas rocas pertenecían a fumarolas negras oceánicas en las que vivían bacterias que obtenían su energía a través de la oxidación de pirita [hierro + azufre [Fe-S]] del terreno, algo que todavía hacen las actuales bacterias asociadas a este tipo de nichos ecológicos. La humanidad ha evolucionado mucho desde entonces, pero todavía obtenemos energía gracias al Fe-S que nos llevamos de rocas como esas y que conservamos en nuestras enzimas pertenecientes a la cadena respiratoria mitocondrial³.

Se ha propuesto que los grupos Fe-S representan los primeros catalizadores en la vida, se generan en células procariotas y eucariotas, y son esenciales para la viabilidad celular. Con la aparición del oxígeno en la atmósfera terrestre, el hierro se volvió poco biodisponible, debido a la insolubilidad de los iones férricos, y potencialmente tóxico como catalizador del estrés oxidativo a través de la reacción de Fenton. Por ello, las células y los organismos han desarrollado elegantes mecanismos para la homeostasis del hierro, con el objetivo de satisfacer las necesidades metabólicas y minimizar su toxicidad. Los mamíferos regulan el metabolismo del hierro a nivel celular a través de las proteínas reguladoras del hierro IRP1 e IRP2, y a nivel sistémico a través de la hormona hepcidina (HEPC). La interrupción de la homeostasis del hierro conduce a trastornos que van desde la deficiencia de hierro (DH), una condición médica que afecta a alrededor del 25 % de la población mundial, a la sobrecarga, bien sea genética o adquirida. La anemia inflamatoria, prevalente



en pacientes hospitalizados, está relacionada con una respuesta inmune innata que tiene como objetivo restringir el hierro a los patógenos⁴.

1.2 Hierro en el organismo

El hierro en el organismo se controla estrictamente a través de mecanismos complejos finamente ajustados para prevenir la citotoxicidad inducida por su acumulación y para permitir que sus niveles fisiológicamente tolerables sirvan como un componente catalítico crítico de muchas proteínas y enzimas, llamadas metaloproteínas. Las metaloproteínas pueden unirse directamente al hierro o utilizar complejos que lo contienen, como los grupos hemo o hierro-azufre (Fe-S). Dichas proteínas intervienen en procesos diversos y esenciales dentro de la célula que incluyen el transporte de oxígeno (Hb), el almacenamiento de oxígeno (mioglobina), la producción de energía (citocromo C), el metabolismo celular [aminoácido oxidasa, desaturasa de ácidos grasos], la desintoxicación (citocromo P450, catalasa) y la defensa del huésped [mieloperoxidasa, óxido nítrico sintetasa, NAPH oxidasa]⁵.

La presencia de hierro en la sangre fue descrita por primera vez en 1713, aunque no fue hasta más de dos siglos después cuando se conocieron los principios básicos de su fisiopatología. El metabolismo del hierro es un sistema prácticamente cerrado que involucra mecanismos de reutilización para evitar el exceso y la generación de radicales libres de oxígeno (reactive oxygen species -ROS-) que serían dañinos para el resto de las células, ya que no existe un mecanismo excretor capaz de eliminar el exceso de hierro acumulado⁶ y podría provocar ferroptosis, que es el tipo de muerte celular programada que depende del hierro, al aumentar su contenido mitocondrial, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. La ferroptosis está estrechamente relacionada con la fisiopatología de muchas enfermedades como tumores, enfermedades del sistema nervioso, lesión por isquemia-reperfusión, lesión renal y enfermedades hematológicas⁷.

La cantidad total de hierro en el organismo es aproximadamente de 4 g y la mayoría se encuentra en forma de Hb, que supone aproximadamente unos 2-3 g [entre un 65 y un 70 % del contenido total de hierro]⁸. Las pérdidas diarias de hierro no atribuibles a sangrado, fundamentalmente procedentes de la descamación celular de la pared intestinal y de la piel, suponen aproximadamente entre 1 y 2 mg, que deben ser repuestos a través de la dieta [única diana regulable en toda su homeostasis]. Los requerimientos diarios de un adulto sano son aproximadamente de 8 mg diarios⁸.

1.3 Deficiencia de hierro y anemia ferropénica

La DH o ferropenia se define por la depleción de los depósitos del organismo, principalmente a nivel de los macrófagos y hepatocitos, con disminución de los valores de ferritina (Ft). La evolución natural de la DH es hacia la anemia, que se diagnostica por el descenso de las cifras de Hb: en varones menor de 13 g/dL, en mujeres no embarazadas menor de 12 g/dL y en embarazadas menor de 11 g/dL⁸. Hay que considerar que las personas que viven a cierta altitud por encima del nivel del mar y los fumadores tienen un aumento de la concentración de Hb y, por tanto, en estos casos la prevalencia de anemia puede infravalorarse si se aplican los valores de corte indicados previamente⁸.

La DH es una causa frecuente de anemia y viceversa, pero las dos condiciones no son sinónimas. Afecta especialmente a los niños en edad preescolar y a las mujeres adolescentes, en edad reproductiva y durante el embarazo. Aparece también en relación con sangrado y malabsorción, incluida la enfermedad celíaca, por medicamentos o trastornos del estómago que impiden la acidificación de sus contenidos, así como en donantes de sangre⁸.

La anemia por déficit de hierro afecta a más de 1.200 millones de individuos en el mundo y la DH, en ausencia de anemia, es aún más frecuente: se supone que al menos dobla aquella cifra, siendo este el déficit nutricional

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

más prevalente en el mundo⁽⁸⁾. La anemia ferropénica se estima que la presenta el 15 % de la población mundial y en los países desarrollados la padecen con mayor frecuencia lactantes y niños en edad preescolar, adolescentes y mujeres en edad fértil. En España, el 20 % de las mujeres en edad fértil, el 40 % de las gestantes, el 15 % de los adolescentes y el 10 % de los lactantes y preescolares tienen anemia ferropénica, con una incidencia de 14 por 1.000 personas/año y una prevalencia del 2,89 %^{10,11}.

Los pacientes con déficit de hierro sin anemia pueden tener síntomas inespecíficos y en relación con la eritropoyesis ferropénica. Se definen distintos estadios de ferropenia: latente o potencial (solo riesgo), leve (con Ft en descenso), moderada (con Hb aún normal pero ya con ferropenia) o grave (con anemia ferropénica). A pesar de la importancia de un diagnóstico precoz para valorar la necesidad de tratamiento, al menos preventivo, en pacientes en fase latente o potencial, no siempre se recomienda en las guías realizar un estudio del déficit de Fe, con lo que, al no diagnosticar y corregir la ferropenia, se facilita la aparición de la anemia ferropénica¹².

En los países desarrollados, la DH sigue siendo un problema de salud que es preciso prevenir y tratar. Aunque menos frecuente y prevalente que en el resto de los países y sin clara asociación con la desnutrición, su sospecha y diagnóstico es más difícil ante signos o síntomas inespecíficos (disminución del rendimiento físico, aparición de deterioro cognitivo precoz o aumento de la morbilidad asociada a otras enfermedades como insuficiencia cardíaca) y es mayor el riesgo de la evolución a una anemia ferropénica. Por ello, paradójicamente, es más difícil reducir la prevalencia de anemia ferropénica en los países desarrollados, donde incluso se prevé un aumento de la misma, en relación con el aumento de la esperanza de vida y la morbilidad asociada¹³.

Como grupos de riesgo emergentes en los países más desarrollados, además de los clásicos conocidos y especialmente los niños menores de 5 años y las emba-

razadas, se deben valorar situaciones clínicas y definir grupos de riesgo en relación con la edad, patologías asociadas médicas o quirúrgicas e ingresos hospitalarios en los que la DH supone una entidad clínica independiente, una enfermedad infravalorada cuya evolución natural es hacia la anemia ferropénica, por lo que debe realizarse una búsqueda activa de casos, ya que se ha demostrado que, en estas situaciones, la DH es un factor independiente de mal pronóstico¹⁴.

1.4 PUNTOS CLAVE

1. La vida se desarrolló en nuestro planeta con el hierro como un elemento catalítico que permitió la formación de macromoléculas de CO₂ y H₂ a base de carbono, lo que dio origen a las formas de vida temprana.
2. El hierro es un componente esencial de los organismos vivos, pero su exceso produce daño tóxico por la generación de ROS.
3. El control del contenido de hierro se basa en regular su absorción, ya que no se han desarrollado mecanismos que controlen su excreción.
4. La ferroptosis es el tipo de muerte celular programada que depende del hierro y está en relación con su exceso acumulado, estrechamente relacionada con la fisiopatología de muchas enfermedades.
5. En condiciones fisiológicas, las pérdidas de hierro mínimas diarias (1 mg) se compensan con la absorción intestinal, ya que la mayor parte del hierro corporal pasa por un sistema continuo de reciclaje que lo mantiene en cifras estables (4 g) en el organismo.
6. El déficit de hierro es la deficiencia nutricional más frecuente en la población humana, tanto en sociedades desarrolladas como subdesarrolladas, y constituye un problema de salud de primer orden.
7. La eritropoyesis ferropénica puede provocar anemia, especialmente en niños pequeños, durante el embarazo, en la mujer menopáusica y en otros gru-

pos en función de su mayor edad y patologías asociadas, que deben considerarse grupos de riesgo.

8. La DH es una enfermedad infravalorada e infra-diagnosticada a pesar de que supone un factor de riesgo independiente de mal pronóstico.

2. METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento esencial cuya utilidad en reacciones biológicas debe conservar el organismo, al tiempo que tiene que protegerse frente a su toxicidad como radical libre. Su homeostasis se mantiene mediante la comunicación entre las células que lo absorben de la dieta (enterocitos duodenales), las que lo almacenan (hepatocitos y macrófagos), las que lo reciclan (macrófagos) y, por último, las que lo consumen (precursores eritrocitarios), produciéndose un equilibrio entre la absorción, la degradación y la reutilización de hierro procedente de eritrocitos fagocitados⁶.

El hierro en el organismo se encuentra formando dos compartimentos: por un lado, el hierro funcionante, presente en todas las células del organismo para reacciones químicas en procesos de obtención energética y que forma diferentes moléculas, Hb fundamentalmente. Por otro lado, se encuentra el hierro de depósito o almacenaje, en forma de Ft y, en menor medida, de hemosiderina.

A continuación, se exponen los mecanismos de los que dispone el organismo para obtener el hierro de la dieta, su absorción, transporte y almacenamiento, así como el control hormonal⁶.

2.1 Absorción intestinal

La absorción del hierro de la dieta se realiza en el duodeno proximal en muy pequeña cantidad (entre 1 y 2 mg/día) con el fin de equilibrar las pérdidas por descamación y sangrado microscópico. Sin embargo, en ferropenia, la absorción de hierro puede aumen-

tar hasta 10 veces más. El hierro puede absorberse bien como componente del grupo hemo, presente en proteínas animales, absorción que supone menos del 10 % y en la que no interfieren otros componentes alimentarios. Se realiza a través de un transportador del grupo hemo localizado en la membrana apical intestinal denominado HPC1. La otra forma de absorción es a través del Fe en forma ferrosa, que supone el 90 % del hierro disponible en la dieta. El Fe alimentario no hemínico, en forma férrica, debe reducirse para poder absorberse al nivel del polo apical del enterocito por la acción coordinada de una reductasa (*duodenal cytochrome b* -Dcytb-) y el transportador de metales divalentes (DMT1). Una vez en el enterocito, el hierro puede almacenarse como Ft o como hemosiderina, y eliminarse por las heces por descamación o ser transferido al plasma a través de la membrana basolateral por la acción coordinada de la ferroportina y la hefestina (enzima de tipo ferroxidasa que transforma el Fe de su forma ferrosa a la férrica para unirse a la transferrina -Tf-)^{15,16}.

2.2 Transporte y transferrina

El transporte de hierro a través del plasma a los diferentes tejidos se realiza mediante la Tf, glicoproteína sintetizada en el hígado en forma de apotransferrina, que se convierte en Tf una vez que se ha unido a la molécula de hierro en forma oxidada o férrica. Se conoce como índice de saturación de Tf (IST, que es la relación entre las concentraciones de hierro y Tf, expresada en porcentaje) a la capacidad de esta proteína para fijar hierro. Así, sus valores normales se encuentran entre el 20 y el 40 %. Cuando el IST supera el 45 % se forma el hierro libre no unido a Tf (NTBI), que comienza a producir lesión celular. Cuando el IST supera el 75 % comienza la formación de ROS⁶.

La apotransferrina se une reversiblemente a la ferroportina (unión facilitada por la hefestina, que oxida el Fe a su forma férrica) para la captación de la molécula de hierro. Una vez en plasma, el complejo

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

Fe-Tf viaja hacia los tejidos para la utilización del Fe circulante o al hepatocito para su almacenaje. En su destino, interacciona con los receptores de Tf, que son unos receptores celulares específicos. A través de ellos, entran en la célula por endocitosis, donde se reduce de nuevo a la forma ferrosa y la Tf es liberada en forma de apotransferrina para comenzar de nuevo el ciclo¹⁵.

Los receptores solubles de Tf son considerados la parte extracelular de los receptores de Tf, responsables, como se ha mencionado anteriormente, de la entrada de hierro en la célula. Su síntesis se realiza tanto en precursores eritroblásticos como en células que captan hierro y sus valores son un reflejo directo de los niveles séricos de hierro. Así, cuando los niveles de Fe son bajos y aumentan los requerimientos de hierro en el organismo, los receptores aumentan, mientras que permanecen en valores normales o disminuidos en situaciones de sobrecarga. La importancia de esta molécula reside en que, a diferencia de otras moléculas que intervienen en la homeostasis del hierro, como la Ft o la Tf, sus valores no se alteran en procesos inflamatorios o infecciosos¹⁶.

Una vez en el interior celular, el Fe puede seguir tres vías diferentes. La primera de ellas es la vía mitocondrial, donde es transportado a través de la mitoferrina para la cadena respiratoria. La segunda vía posible es la vía de la aconitasa, en el ciclo del ácido cítrico, por la que, cuando existe ferropenia –aun sin anemia–, se produce menos ATP en el ciclo del citrato y, por lo tanto, hay una menor capacidad para la realización de ejercicio físico, así como mayor fatigabilidad. La tercera y última vía es la vía del almacenamiento, si las necesidades celulares ya están cubiertas, en forma de Ft fundamentalmente¹⁷.

2.3 Almacenaje y ferritina

En condiciones normales, el 25 % del Fe total se encuentra en forma de depósito, fundamentalmente en

forma de Ft y en mucha menor medida de hemosiderina. De este modo, en condiciones normales, los niveles de Ft traducen la situación de los depósitos de hierro y, por tanto, la cantidad total de hierro en el organismo, de tal manera que 1 µg/L de Ft corresponde, aproximadamente, a 8 mg de hierro almacenado⁸.

La Ft es una proteína compuesta de una capa proteica esférica de 24 subunidades (apoferritina) y un núcleo férrico, que contiene unos 4.500 átomos de hierro en forma férrica y que se libera en forma ferrosa cuando hay un incremento de la demanda del mismo, a través de una proteína fijadora de ARN, la PCBP1. Las 24 subunidades proteicas son de dos tipos:

- La subunidad de tipo H (*heavy*), localizada fundamentalmente en el corazón, el páncreas, los riñones, los hematies, los monocitos, los linfocitos y los tejidos tumorales. Actúa como ferroxidasa, convirtiendo el Fe²⁺ en Fe³⁺ para su almacenamiento.
- La subunidad de tipo L (*light*), localizada en el sistema reticuloendotelial, el bazo y la médula ósea. Es la responsable del almacenamiento de Fe a largo plazo.

Existe una tercera subunidad, la de tipo G, solo presente en la Ft circulante, no en células, que es la Ft glicosilada. Su función se desconoce, pero se sabe que su concentración aumenta con la sobrecarga de hierro y que tiene una menor concentración de hierro.

De este modo, podemos concluir que la Ft presente en los tejidos y las superficies celulares tiene una cantidad variable de subunidades H y L, mientras que la Ft sérica tiene subunidades L y G⁸.

Los valores normales de Ft oscilan entre 10 y 200 µg/L en mujeres, y 30 y 300 µg/L en varones. Hay que tener en cuenta que la Ft es una proteína estimulada por la inflamación y actúa como reactante de fase aguda en diferentes procesos inflamatorios o infecciosos. De este modo, niveles bajos de Ft tienen una especificidad por

encima del 99 % para ferropenia, pero niveles altos de Ft no necesariamente traducen sobrecarga de hierro⁸.

2.4 Degradación grupo hemo

La mayoría del hierro utilizado en la médula ósea procede de la recuperación del hierro procedente de los hematies senescentes. La vida media de un hematie es de aproximadamente 120 días y la obtención de hierro a través de la degradación de la Hb tiene lugar en el sistema reticuloendotelial, donde el macrófago fagocita al hematie senescente formando un fagolisosoma y donde, a través de una enzima hemooxigenasa, se produce la degradación del grupo hemo. El hierro obtenido pasa al citosol a través de transportador DMT1 y posteriormente al plasma a través de la ferroportina para su unión a la Tf (previa nueva transformación a su forma férrica, esta vez por la ceruloplasmina), para así poder ser transportado a diferentes tejidos¹⁷ (figura 1).

2.5 Hormonas reguladoras: hepcidina y eritroferrona

Existen dos hormonas fundamentales que se encargan de la regulación del metabolismo del hierro. La HEPC, conocida desde el año 2000 y que se ha revelado como la molécula estrella en este ciclo, y, en menor medida y de conocimiento más reciente, la eritroferrona (ERFE), íntimamente relacionada con la anterior (figura 2).

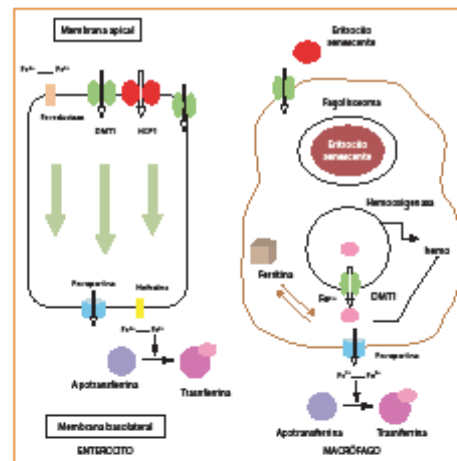
a) Hepcidina

La HEPC es un péptido de 25 aminoácidos sintetizado en los hepatocitos. Está codificada por el gen HAMP y es la principal hormona reguladora del metabolismo del hierro que controla su absorción intestinal y sus depósitos¹⁸. En condiciones fisiológicas, la HEPC está regulada por la cantidad de hierro circulante unido a la Tf, de manera que un aumento del hierro plasmático aumenta la síntesis de HEPC, que impide la salida de hierro de los depósitos y disminuye su absorción intestinal. Por el contrario, niveles bajos de hierro unido a Tf disminuyen la síntesis de dicha hormona,

permitiendo un aumento de la absorción intestinal y la salida de los depósitos. Esta regulación se basa en una compleja interacción de receptores y correceptores como BMP (*bone morphogenetic protein*), derivados de la transformación de ligandos de la familia del factor de crecimiento (TGFβ) y otros mecanismos celulares durante la embriogénesis¹⁹.

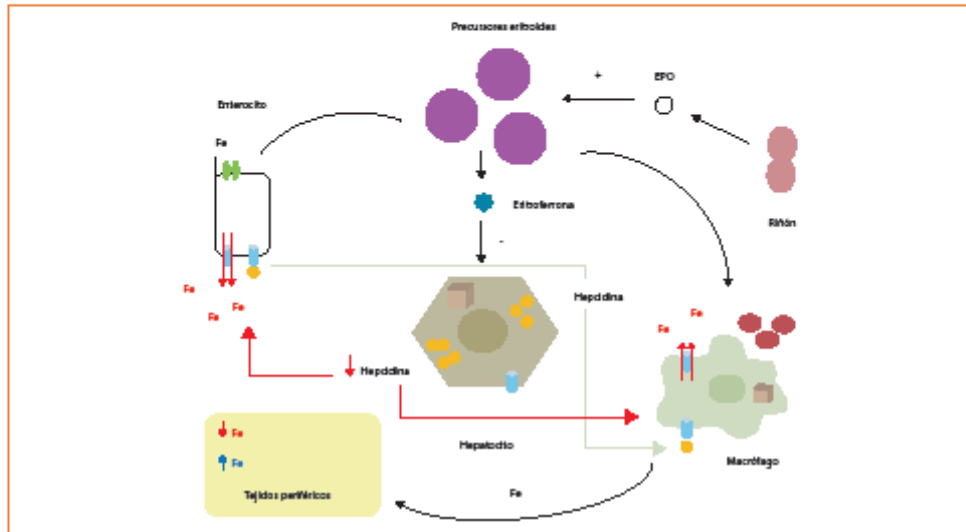
La HEPC necesita para ejercer su acción interactuar con la ferroportina, que es una proteína transmembrana situada en la membrana basolateral de enterocitos, hepatocitos y macrófagos. La HEPC inhibe la absorción y liberación de Fe a través de su interacción con la fe-

Figura 1. Mecanismos de obtención de hierro (Fe)



Mecanismo de obtención del hierro (Fe): absorción intestinal y recuperación desde hematies senescentes. En la imagen de la izquierda se observa el mecanismo de absorción intestinal a través del enterocito. El hierro se ingiere en forma férrica y se reduce a forma ferrosa para pasar al lumen celular mediante los transportadores DMT1 y HPC1. Una vez en el interior celular, el hierro pasa al plasma por la acción coordinada de la ferroportina y la hepcidina. En la imagen de la derecha se representa la obtención del hierro mediante la degradación del grupo hemo de los eritrocitos senescentes. El macrófago fagocita al hematie formando un fagosoma donde se produce la degradación del grupo hemo y la exportación del hierro al citosol, bien para ser reutilizado pasando al plasma, a través de la ferroportina, o bien para ser almacenado en forma de ferritina.

Figura 2. Regulación hormonal de la homeostasis del hierro (Fe) hepcidina y eritropoerona



La síntesis de hepcidina se inhibe cuando disminuye el hierro en la sangre o en los tejidos periféricos, con lo que aumenta la absorción de hierro a nivel del enterocito y su liberación desde los depósitos. En la situación contraria, es decir, ante un exceso de hierro, se estimula la síntesis hepática de hepcidina, lo que conlleva un bloqueo de la ferroportina y un descenso del hierro circulante. Por otro lado, un aumento en la actividad eritropoyética, estimulada en gran parte por la eritropoyetina (EPO), inhibe la síntesis de hepcidina, a través de la eritropoerona.

roportina, formando un complejo que presumiblemente sufre un cambio estructural y conlleva la endocitosis de ambas moléculas, con su consecuente degradación. Por tanto, el efecto de la HEPC dura el tiempo que se tarda en la síntesis de una nueva molécula de ferroportina. A pesar de que estos datos son ampliamente conocidos, aún hay cuestiones no resueltas acerca de esta molécula, como son el mecanismo exacto del transporte del hierro, así como su papel en otros órganos más allá del hígado, donde ha sido aislada, como en los pulmones, los túbulos renales y la médula ósea¹⁹.

Además de su función principal en la regulación del metabolismo del hierro, se conoce que la HEPC se eleva en la inflamación y la infección. De hecho, hepcidina es un acrónimo del inglés *hepatic bactericidal protein*, proteína antimicrobiana de síntesis hepática con pro-

iedades bactericidas (antifúngicas y antibacterianas). En enfermedades crónicas inflamatorias, autoinmunes, infecciosas o neoplásicas, el aumento de HEPC, y posteriormente de Ft, es la causa de anemia inflamatoria o de trastornos crónicos^{20,21}. Este proceso está mediado por citocinas proinflamatorias, fundamentalmente la interleucina 6 (IL-6), y otras citocinas inflamatorias como la interleucina 1 y la interleucina 22, así como la activina B, que activan la vía de señalización JAK-STAT3 y BMP. De este modo, en patología inflamatoria, el incremento de HEPC promovido por citocinas induce un secuestro periférico de hierro en los depósitos y una disminución de la absorción intestinal del mismo, mecanismo fundamental en la anemia inflamatoria^{14,22}.

Actualmente, existen numerosas líneas de investigación destinadas al estudio del comportamiento de la HEPC



en diferentes patologías inflamatorias y en la anemia de procesos crónicos, con el fin de encontrar fármacos cuya diana terapéutica sea esta molécula y así frenar la cascada inflamatoria y poder tratar los trastornos del metabolismo del hierro de forma específica. En esta línea, se conoce la actividad antagonista de la HEPC de algunos fármacos como heparina, espironolactona, estrógenos, testosterona y vitamina D, que podrían ser utilizados para mejorar situaciones con HEPC elevada y, en especial, la anemia inflamatoria. Por el contrario, otros fármacos, como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tienen efectos agonistas de la HEPC, favoreciendo su expresión²³.

b) Eritroferrona

La ERFE es una hormona sintetizada por precursores eritroides en la médula ósea y el bazo cuya acción es la supresión de HEPC en situaciones de aumento de la actividad eritropoyética. La eritropoyesis es el principal consumidor de Fe en humanos y otros vertebrados, estimulando la absorción intestinal de Fe y la liberación de Fe desde los macrófagos (Fe reciclado) y hepatocitos (Fe de depósito). El principal regulador eritroide de la HEPC es la ERFE, sintetizada y segregada por los eritroblastos. La producción de ERFE está inducida por la eritropoyetina (EPO) y actúa en los hepatocitos suprimiendo la producción de HEPC a través de un mecanismo no bien conocido²⁴. Así, por ejemplo, se desconoce el motivo por el que en anemias con eritropoyesis inefectiva la ERFE, al suprimir a la HEPC, contribuye a la sobrecarga de Fe, por lo que no siempre su acción es beneficiosa²⁵.

2.6 PUNTOS CLAVE

1. La homeostasis del hierro es un mecanismo de regulación prácticamente cerrado que está regulado solo por la absorción intestinal, que aumenta en situaciones de déficit, pero no dispone de un mecanismo excretor capaz de eliminar el exceso acumulado.
2. El metabolismo del hierro es austero, porque precisa escasa cantidad de la dieta, y ecológico, por-

que recicla y reutiliza el hierro que necesita para su consumo.

3. El hierro hemo, presente en proteínas animales, se absorbe mejor y de forma independiente del pH gástrico, frente al hierro férrico, que necesita reducirse a ferroso para iniciar su absorción.
4. En la homeostasis del hierro (absorción, transporte, depósito y reciclado) participan elementos celulares (enterocitos, precursores eritrocitarios, macrófagos y hepatocitos), proteínas y receptores celulares bajo control hormonal y con la participación de componentes genéticos y ambientales.
5. La hormona principal que controla el metabolismo del hierro es la HEPC que se dice que es al hierro lo que la insulina es a la glucosa: cuando ambas hormonas faltan, se producen aumentos, respectivamente, de hierro y glucosa, produciéndose el efecto contrario si están en exceso.
6. La ERFE controla a la HEPC, inhibiéndola para que se produzca un aumento del hierro necesario para la eritropoyesis.
7. En un futuro próximo, los trastornos del metabolismo del hierro podrán ser tratados con agonistas y/o antagonistas de estas hormonas, motivo actual de ensayos clínicos en distintas fases de investigación.

3. DEFICIENCIA DE HIERRO Y ANEMIA FERROPÉNICA

3.1 Definición

La ferropenia o DH se define como la depleción del hierro corporal depositado en macrófagos y hepatocitos. La eritropoyesis ferropénica se produce por una restricción del aporte de hierro a los progenitores eritropoyéticos, distinguiéndose déficit absoluto de hierro y déficit funcional con o sin secuestro férrico²⁶.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

En el déficit absoluto, se produce una desaparición del hierro de reserva o depósito, por un balance negativo entre el suministro de hierro y las necesidades del organismo, o cuando las pérdidas superan a los aportes. En el déficit funcional se describen dos escenarios principales: uno, en situaciones en las que el hierro apenas es movilizado a la circulación desde los depósitos, que se produce por aumento de HEPC en procesos inflamatorios con disminución de la absorción de hierro y su secuestro o atesoramiento en los depósitos, y que provoca eritropoyesis ineficaz por disminución de su disponibilidad. El otro escenario de déficit funcional se produce en situaciones en las que existe una intensa estimulación del sistema eritropoyético por EPD endógena o terapia con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), situación en la que el hierro total del organismo no está disminuido sino inmovilizado en los depósitos, produciéndose un desajuste entre la demanda aumentada de hierro y su suministro. En ambos escenarios de deficiencia funcional, las reservas de hierro van a estar normales o incluso elevadas²⁷.

3.2 Epidemiología

De acuerdo con los valores de corte recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010 para definir la anemia (Hb < 13 g/dL en hombres, Hb < 12 g/dL en mujeres y Hb < 11 g/dL en embarazadas), un tercio de la población mundial presentaba anemia y al menos la mitad de los casos era debida a DH. No existen cifras de la prevalencia de la DH sin anemia, aunque se estima que puede representar el doble de la anemia ferropénica, siendo la deficiencia nutricional más común en la población humana, tanto en sociedades desarrolladas como subdesarrolladas y constituyendo un problema de salud de primer orden¹⁹. En pacientes hospitalizados, entre los que predominan los mayores de 65 años y con enfermedades crónicas, la prevalencia de anemia es más elevada que en la población general. Así, en un estudio publicado en 2017 en pacientes ingresados en medicina interna en un hospital de Lisboa (Portugal), la anemia

se diagnostica en el 67 %, mientras que la anemia ferropénica en el 41 %, la DH, con o sin anemia, en el 58 % y la DH sin anemia en el 18 %²⁸.

3.3 Etiología

Existen causas fisiológicas, ambientales, patológicas y genéticas de la DH que pueden coexistir en diferentes pacientes (niños, mujeres y ancianos), poblaciones (según el desarrollo del país) y situaciones clínicas diversas. En este sentido, en el estudio del metabolismo del hierro la medicina tiende a ser *traslacional*, que se proyecta hacia la medicina personalizada al aplicar en su estudio la genómica, la proteómica y la metabolómica para llegar a la medicina predictiva, que anticipe la deficiencia y evite la anemia¹⁹.

La DH, con o sin anemia, normalmente es adquirida y puede ser aislada, secundaria a un trastorno causal o puede ocurrir en el contexto de múltiples condiciones patológicas. Se describen grupos de riesgo que reflejan distintas etapas de la vida con altos requerimientos de hierro, como son los niños menores de 5 años, adolescentes, mujeres en edad fértil, embarazadas y en posparto¹³. Además, en los países desarrollados otros individuos sanos pueden estar en riesgo, como los vegetarianos, especialmente los veganos, o personas con dietas especiales³⁰ en relación con la actividad física y deportes³¹, donantes de sangre³² y ancianos³³.

La DH se asocia frecuentemente con sangrado crónico y/o disminución de la absorción, fundamentalmente por sangrado oculto digestivo. Fármacos como los anticoagulantes orales o los antiinflamatorios pueden contribuir a las pérdidas sanguíneas y, por otra parte, los inhibidores de la bomba de protones son una causa frecuentemente olvidada de disminución de la absorción⁸. En el paciente anciano, crónico, complejo y con múltiples tratamientos, la DH puede quedar enmascarada por las distintas comorbilidades, por lo que nuevamente tenemos que recordar que en este tipo de



pacientes es preciso realizar una búsqueda activa por el riesgo elevado de precisar hierro. Así, los pacientes con enfermedad renal crónica están predispuestos a la deficiencia absoluta de hierro, debido a la disminución de la absorción secundaria a la escasa eliminación de HEPC y a las pérdidas de sangre en diálisis²⁴.

También los pacientes obesos pueden desencadenar deficiencia moderada de hierro²⁵ debido a inflamación subclínica, aumento de niveles de HEPC y disminución de la absorción de hierro, especialmente tras una cirugía bariátrica²⁶. Las gastrectomías totales o parciales, o cualquier cirugía que puentee el duodeno, como la derivación gástrica en Y de Roux, son causas emergentes de déficit de hierro y anemia ferropénica, ya que la cirugía elimina del tránsito digestivo un lugar de absorción de hierro, además de aumentar el pH gástrico. Algunos estudios describen hasta un 50 % de prevalencia de DH en insuficiencia cardíaca²⁷, probablemente por la disminución de la absorción de hierro y la inflamación subclínica, pero llamativamente se ha demostrado un aumento de los niveles de HEPC en los estadios iniciales, no así a medida que la enfermedad progresa, cuando el déficit de hierro es más prevalente²⁸.

La anemia por déficit de hierro refractaria al hierro (IRIDA, por sus siglas en inglés) es una rara patología genética, trastorno autonómico recesivo, en el que una mutación en el gen *TMPRSS6* provoca un exceso en la síntesis de HEPC y causa una anemia ferropénica refractaria al tratamiento oral y parcial al tratamiento parenteral²⁹. El gen *TMPRSS6* codifica la proteasa transmembrana serina 6, también conocida como matriptasa-6, que inhibe la vía que activa la HEPC. Mutaciones en el gen, descritas en al menos 50 familias³⁰, provocan pérdidas de su funcionalidad y conducen a una elevada producción de HEPC, que bloquea la absorción oral de hierro. Los hallazgos típicos consisten en importante microcitosis y niveles de IST extremadamente bajos, en presencia de niveles normales, o en el límite bajo, de Ft y elevados de HEPC. El diagnóstico definitivo consiste en la secuenciación del gen *TMPR-*

SS6. La IRIDA solo representa el 1 % de las anemias ferropénicas observadas en la práctica clínica, pero es importante conocer esta condición como demostración de la importancia de la HEPC en la homeostasis del hierro y de la genética en algunos procesos³¹.

En numerosas ocasiones, la refractariedad al hierro oral es secundaria a alteraciones del tracto digestivo, como puede ser tras la cirugía bariátrica. También la infección por *Helicobacter pylori* supone una causa relativamente frecuente de anemia ferropénica refractaria³². En la infección por *H. pylori* disminuye la absorción del hierro al competir con el huésped humano por el hierro disponible; además, puede disminuir la biodisponibilidad de vitamina C y puede provocar microerosiones que causen sangrados crónicos digestivos. El déficit de hierro refractario también puede ser una manifestación atípica de la enfermedad celíaca³³ cada vez mejor conocida. Una causa rara puede ser la gastritis atrófica autoinmune, secundaria a una reacción contra las células parietales gástricas y el factor intrínseco³⁴. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden padecer anemia refractaria al hierro, pero en este caso es multifactorial, normalmente secundaria a deficiencias de hierro, folato y vitamina B12, inflamación persistente y efectos secundarios de tratamientos farmacológicos³⁵ (Tabla 1).

3.4 Diagnóstico: clínico, analítico, diferencial y en la práctica clínica

a) Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos de la DH son inespecíficos y pueden pasar desapercibidos, pudiendo aparecer en situaciones de déficit de hierro sin anemia. El síntoma más importante, la fatiga, es muy inespecífico, al igual que otros como la dificultad de concentración o la debilidad muscular. También pueden aparecer alteraciones cutáneas como palidez, piel seca y rugosa, escleras azules o alopecia, y alteraciones en las células epiteliales, como boca seca, queilitis y glositis atrófica. El síndrome de Plummer-Vinson (anemia ferropénica, disfagia

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

Tabla 1. Principales etiologías y mecanismos fisiopatológicos de la deficiencia absoluta de hierro/anemia ferropénica

MECANISMO CAUSAL	CONDICIÓN	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO
Aumento requerimientos	Niños preescolares, adolescentes	Crecimiento rápido
	Mujeres embarazadas: segundo y tercer trimestres	Expansión de la masa eritrocitaria
	Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis	Expansión aguda de la masa eritrocitaria
Disminución de la ingesta	Malnutrición	Hierro insuficiente en la dieta
	Vegetarianos y veganos	
Disminución de la absorción intestinal	Gastrectomía, bypass duodenal, cirugía bariátrica	Disminución de la superficie de absorción
	Enteropatía por gluten	Aumento de pH
	Gastritis atrófica autoinmune	
	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Aumento de pH y de pérdidas de sangre
	Fármacos: inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de receptores histamínicos H2	Disminución de la secreción ácida gástrica
	Genética: IRIDA (anemia refractaria al hierro)	Aumento de hepcidina
Pérdidas crónicas de sangre	Infecciones parasitarias	Sangrado del tracto gastrointestinal
	Lesiones gastrointestinales benignas y malignas	
	Fármacos: antiinflamatorios no esteroideos y corticoides	
	Menorragia/Hematuria	Sangrado del aparato genito/urinario
	Hemólisis intravascular: hemoglobinuria	Pérdida de hemoglobina por orina (hierro)
	Fármacos: anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios	Sangrado sistémico
	Coagulopatías: enfermedades de Rendu-Osler-Weber y de von Willebrand	
Donantes de sangre	Donaciones frecuentes	
Miscelánea: deficiencia absoluta de hierro con inflamación	Infecciones crónicas y malnutrición	Disminución de ingesta y aumento de citocinas proinflamatorias
	Enfermedad renal crónica	Disminución de absorción, sangrado, aumento de hepcidina, fármacos, agentes estimulantes de la eritropoyesis
	Insuficiencia cardíaca sistólica crónica	Disminución de absorción, aumento de inflamación, sangrado
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Disminución absorción, sangrados crónicos, aumento de hepcidina
	Anemia postoperatoria	Sangrado, aumento de citoquinas proinflamatorias

Fuente: Modificada de Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019;133:30-9⁸.



y membranas esofágicas) puede observarse en la DH de larga evolución.

Un efecto de la ferropenia sobre el comportamiento es la pica, que se define como la ingesta compulsiva de sustancias no nutritivas como la tierra (geofagia) o el hielo (pagofagia) que se observa en mujeres embarazadas, pero sobre todo en niños, exponiéndolos a otros riesgos como la intoxicación por plomo al ingerir pinturas o tierras contaminadas⁴⁵. Recientemente, se han descrito otros trastornos del comportamiento en relación con la DH, generalmente no asociados a la pica y que mejoran con la corrección de la deficiencia, como la desiderosmia (trastorno olfatorio que consiste en un deseo compulsivo e incontrolable de oler ciertos productos, como la gasolina o la tierra húmeda)⁴⁶ y la hapticofagia (trastorno de la masticación que llega a producir dolores mandibulares al masticar compulsivamente chicles, encurtidos, palomitas de maíz, caramelos duros...)⁴⁷.

La ferropenia también puede presentarse hasta en el 40 % de los pacientes con el síndrome de piernas inquietas, mejorando sus síntomas al hacerlo las cifras de Ft⁴⁸. La anemia ferropénica en embarazadas se ha relacionado con parto prematuro, bajo peso neonatal o aumento de la mortalidad tanto del recién nacido como de la madre. En pacientes pluripatológicos y ancianos, el déficit de hierro puede provocar insuficiencia car-

diaca o angina, así como deterioro clínico de procesos crónicos, con aumento de la morbimortalidad y, en los pacientes ingresados, con un aumento de la estancia media y del índice de reingresos⁴⁹.

b) Parámetros de laboratorio

Un diagnóstico correcto requiere exámenes de laboratorio específicos, cada uno de los cuales ha de ser interpretado dentro de un contexto clínico, requiriendo cierto grado de capacidad de interpretación para una aplicación adecuada^{50,51}.

1. El hemograma: en la etapa inicial del déficit de hierro, la Hb puede estar dentro del intervalo de la normalidad. La aparición de anemia se produce en un estado secuencial: en las fases iniciales el volumen corpuscular medio (VCM) y la Hb corpuscular media (HCM) están discretamente reducidos, hasta que avanzan a microcitosis e hipocromía marcadas. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE o RDW) se encuentra aumentada en la ferropenia y normal en la talasemia. Los reticulocitos suelen estar normales o disminuidos.

2. Estudios morfológicos:

- **Extensión de sangre periférica:** no se precisa para el diagnóstico de DH pero, si se realiza, se pueden observar hematíes microcíticos e hipocrómicos, anisocitosis y poiquilocitosis (Figura 3).

Figura 3 a. Frotis de sangre periférica con hematíes hipocromos, aislados dianocitos y eliptocitos.

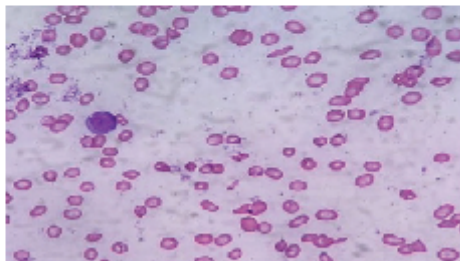
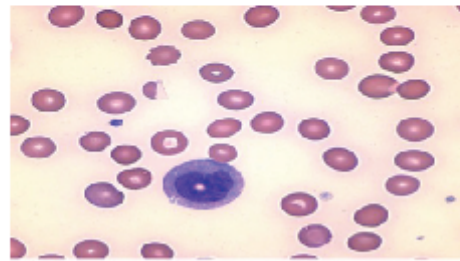


Figura 3 b. Frotis de sangre periférica con hematíes normocíticos y normocrómicos, sin alteraciones estructurales.



- **Aspirado de médula ósea:** la tinción con azul de Prusia (tinción de Perts), para la detección visual del hierro depositado en eritroblastos y macrófagos (que está disminuido o ausente), se considera el *gold standard* para el diagnóstico de ferropenia, pero se trata de una prueba invasiva y rara vez tiene que utilizarse.

3. Bioquímica:

- **El hierro sérico** mide el hierro circulante unido a Tf pero no informa del estado metabólico.
- La Tf suele encontrarse elevada en el déficit de Fe, por lo que el IST se encuentra descendido en la ferropenia por una sideremia baja y/o una Tf elevada. Sin embargo, al tratarse de un reactante de fase aguda inverso, es decir, que disminuye en procesos inflamatorios, puede informar de un IST elevado en inflamación y no ser útil en estos casos para valorar la ferropenia.
- La Ft es el marcador que mejor informa del estado de los depósitos de hierro. Su valor suele estar por debajo del intervalo de normalidad. Recientemente, la OMS definió la anemia ferropénica y los niveles de Ft según la edad (Ft < 12 µg/L en menores de 5 años y < 15 µg/L en mayores; en caso de inflamación, el punto de corte es 30 µg/L). La Ft puede definir el estado ferropénico cuando aún los otros marcadores están normales. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes, al ser una proteína de fase aguda que se eleva en procesos inflamatorios y/o infecciosos, lo que puede enmascarar un déficit de hierro. En estos casos, la determinación simultánea de otros reactantes como la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la concentración de la proteína C reactiva (PCR) puede orientar hacia un valor falsamente elevado en relación con la DH. La Ft también puede aumentar con la edad, el consumo de alcohol, la obesidad y el hígado graso.
- **El receptor soluble de la Tf (RsTf)** es la fracción del receptor de la Tf (TfR) presente en la membrana de los eritroblastos que se desprende y se detecta en el suero. Suele estar elevado en anemia ferropénica y, a diferencia de la Ft y la Tf, su síntesis no se ve alterada en inflamación. Sin embargo, si puede estar aumentado en anemia hemolítica o hiperplasia de la serie roja, o en pacientes tratados con AEE.
- La **HEPC**, hormona principal de la regulación del hierro, proporcionaría una importante información en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del metabolismo del hierro si su determinación estuviera disponible y de forma estandarizada. La determinación de HEPC nos puede ayudar a diferenciar una anemia ferropénica, donde los niveles están disminuidos, de una anemia secundaria a trastornos crónicos, donde suelen estar elevados. Sin embargo, su determinación tiene limitaciones y no se puede solicitar de rutina en los laboratorios ya que, además, los métodos de determinación (espectrometría de masas y enzimoimmunoanálisis) tienen un amplio rango de normalidad y sin equiparación entre ambas técnicas.

c) Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas (tabla 2)

A pesar de que el déficit de hierro es la causa más frecuente de microcitosis e hipocromía, en ocasiones es necesario realizar el diagnóstico diferencial con los síndromes talasémicos, con los que comparte valores similares. Existen varios índices propuestos para diferenciar entre DH y talasemia, pero tienen poder predictivo limitado, por lo que en ocasiones es necesario realizar test específicos.

Los pacientes con β-talasemia tienen una Hb sérica de entre 10 y 13 g/L y un VCM de 65 a 75 fL. Típicamente, se observa un aumento de la fracción A2 de Hb en la electroforesis. La α-talasemia es electroforéticamente silente y su diagnóstico ha de hacerse por exclusión en un paciente que se presenta con microcitosis pero sin anemia (o mínima) y con depósitos de hierro dentro de la normalidad. En la enfermedad por Hb H se objetiva microcitosis grave con presencia de Hb H en la electroforesis⁵².

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas.

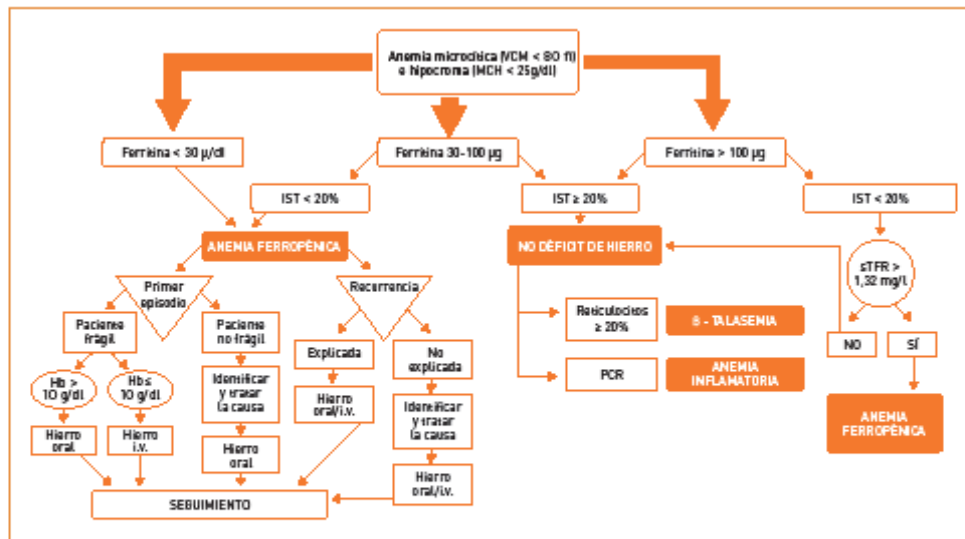
Laboratorio	Ferropeína	Anemia inflamatoria	Rasgo β -talasémico
Hemoglobina	↓	↓	Normal o ↓
Volumen corpuscular medio (VCM)	↓	Normal o ↓	↓
Ferritina	↓	Normal o ↑	Normal
Índice de saturación de la transferrina (IST)	↓	Normal o ↓	Normal
Receptor soluble de la transferrina (R _s Tf)	↑	Normal o ↓	Normal
Hepcidina	↓	↑	Normal

d) Diagnóstico en la práctica clínica (figura 4)

Ante un paciente sintomático, con anemia o en el cribado de un paciente con enfermedad crónica, se debe realizar el estudio de la homeostasis del hierro para detectar su déficit. En la anamnesis se debe reflejar si se trata de un primer episodio o si hubo toma previa de suplementos de hierro, siendo o no eficaces. También conviene destacar la situación de fragilidad y las comorbilidades del paciente, importantes a la hora de indagar en el diagnóstico etiológico.

La primera prueba a realizar en el estudio de estos pacientes es la determinación de la Ft sérica, que ya con valores inferiores a 30 $\mu\text{g/L}$, según el sexo o la edad, se puede considerar diagnóstica de DH. En pacientes con comorbilidades se diagnostica deficiencia con Ft menor de 100 $\mu\text{g/L}$ e IST menor del 20%. En caso de alta sospecha de déficit de hierro, con Ft normal (mayor de 100 $\mu\text{g/L}$), se solicitará IST y, si este es menor del 20%,

Figura 4. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de anemia microcítica



Fuente: Modificada de De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. Eur J Intern Med. 2017;42:16-23.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

podemos solicitar, en función de la disponibilidad de cada centro, el R5Tf, que confirmará el déficit de hierro ante cifras elevadas. El R5Tf también es útil para esclarecer el diagnóstico en presencia de determinados factores de confusión como inflamación o infección³³.

En la anemia ferropénica hemos de distinguir al paciente frágil, que con frecuencia se beneficia de tratamiento sin realizar estudios etiológicos, frente al resto de los pacientes, en los que habrá que realizar pruebas complementarias en la búsqueda de un diagnóstico etiológico³³. También hay que diferenciar entre un primer diagnóstico de anemia y la recurrencia de una anemia previamente diagnosticada. En este segundo caso, habrá que investigar sobre la adherencia al tratamiento con hierro oral y el tiempo del mismo. Si la causa previamente diagnosticada no explica la recurrencia o existe falta de respuesta al hierro oral, se deberá profundizar más en el diagnóstico etiológico, pudiéndose iniciar tratamiento con hierro intravenoso. En estos casos, se recomienda, además del estudio endoscópico digestivo, estudio de enfermedad celíaca, detección de *H. pylori*, *Giardia*, gastrina sérica, anticuerpos anti-células parietales gástricas y anti-factor intrínseco, folato y vitamina B12. También habría que plantear, en caso de negatividad de todo lo anterior, alteraciones hereditarias como la IRIDA³⁴. Por último, en situaciones extremas de dificultad diagnóstica y alta sospecha clínica, se puede realizar diagnóstico *ex juvantibus* comprobando la corrección de la anemia tras la administración de hierro.

3.5 Tratamiento: dietético, oral, intravenoso y transfusional

Aunque no se pueda esclarecer la causa de la DH, esta debe ser subsanada. El tratamiento con suplementos de hierro se debe iniciar en todo paciente sintomático, incluso en ausencia de anemia³⁵. Se debe tener la precaución de evitar infecciones latentes, como puedan ser la malaria o la tuberculosis, especialmente en zonas endémicas, ya que en estos casos el tratamiento con hierro puede anular los potenciales efectos protec-

tores de la DH o aumentar la susceptibilidad a coinfecciones, por lo que se aconseja en estos casos también tratamiento simultáneo de la infección³⁶.

La elección de la composición del hierro y la vía de administración dependerán de la presencia y el grado de anemia, la reversibilidad de la causa subyacente, las características del paciente (edad, situación clínica, tratamientos previos, efectos adversos y comorbilidades) y sus preferencias³⁷.

El tratamiento será insuficiente o ineficaz ante la falta de respuesta adecuada que se determina, en el caso de la anemia ferropénica, ante la ausencia de un incremento de la Hb ≥ 1 g/dL a las 2 semanas o ≥ 2 g/dL a las 4 semanas de tratamiento. Se define la remisión completa como la normalización de todos los marcadores mencionados del metabolismo del hierro y parcial cuando persistan niveles bajos de Ft, pero sin anemia. El tratamiento se debe mantener, según los casos, un mínimo de entre 3 y 6 meses, con el fin de normalizar y mantener los niveles de Ft y recargar los depósitos de hierro, con controles analíticos durante el tratamiento y tras su finalización para asegurar la respuesta favorable³².

a) Recomendaciones dietéticas

La dieta no ha demostrado ser un tratamiento eficaz por sí solo en caso de ferropenia, ya que ningún alimento contiene concentraciones suficientes de hierro para poder constituir un remedio práctico en caso de déficit. La absorción intestinal de hierro es baja y se requieren concentraciones elevadas en la luz intestinal para conseguir la absorción de la cantidad necesaria y corregir el problema.

El hierro hemo, contenido en alimentos de origen animal, es el de mayor absorción y no está condicionado por los inhibidores. El hierro no hemo se encuentra en nuestra dieta en una proporción mayor, pero para una mejor absorción necesita el medio ácido del estómago y estar en forma ferrosa. El hierro no hemo también se halla en carnes, pescados y aves, pero fundamentalmente en huevos, granos, frutas y verduras.



Los factores dietéticos son de gran relevancia. Las proteínas cárnicas, los ácidos orgánicos, las vitamina C y A, y los fructooligosacáridos (FOS) favorecen la absorción de hierro, mientras que ciertas proteínas del huevo y de la leche, polifenoles, fitatos, fibra insoluble y minerales como el fósforo, el calcio o el zinc afectan negativamente a la biodisponibilidad del hierro. Las diferentes técnicas culinarias también pueden aumentar o disminuir la biodisponibilidad del hierro⁵⁸.

En el caso de vegetarianos o veganos, se aconseja el consumo de alimentos vegetales ricos en hierro y en ácido ascórbico, métodos de preparación de los alimentos que reduzcan el contenido de ácido fítico de los cereales y las legumbres, así como la ingesta de pan de masa ácida y alimentos fortificados con hierro⁵⁹.

b) Suplementos de hierro oral

El tratamiento con hierro oral (terapia marcial oral) es el de elección para la ferropenia con o sin anemia. Existen gran número de compuestos con diferencias significativas, siendo las sales ferrosas (sulfato, fumarato, lactato y gluconato) las que tienen una superior biodisponibilidad frente a las férricas, ya que estas han de reducirse previamente para introducirse en el enterocito. Las preparaciones de liberación retardada son menos recomendables, ya que, a pesar de que puedan tolerarse mejor, normalmente su absorción es menor al liberarse en zonas distales del intestino, donde la absorción de hierro es menor. En los últimos años se ha comercializado un nuevo complejo, el hierro liposomal, formado por pirofosfato férrico envuelto en una cubierta de fosfolípidos, que se absorbe por un mecanismo independiente del pH gástrico y que se presenta como alternativa a las sales ferrosas, aunque se precisan estudios de no inferioridad frente a las fórmulas clásicas, porque de entrada presenta el inconveniente de su precio elevado, al considerarse un complemento alimenticio⁵⁹.

La suplementación de hierro en ferropenia, con o sin anemia, debe iniciarse por la vía oral y con sales ferro-

sas. Solo debemos valorar la vía intravenosa cuando el tratamiento resulte insuficiente o ineficaz por falta de respuesta adecuada o se precise una rápida repleción de los depósitos de hierro, como en anemias ferropénicas graves o en pacientes con patologías crónicas inflamatorias en las que se reduce la capacidad de absorción intestinal de hierro⁶⁰.

En ocasiones, la falta de respuesta se produce por una inadecuada posología y el incumplimiento por efectos secundarios de la medicación oral. Es de reseñar que los efectos adversos comunes como náuseas, vómitos y alteración del ritmo intestinal pueden favorecer el abandono del tratamiento en entre un 30 y un 70 % de los casos⁶¹. Además, es importante saber que hasta un modesto incremento del hierro sérico activa la HEPC, que limita la absorción del mismo. Por tanto, en estos casos, el problema no se resuelve aumentando la dosis de Fe oral y, antes de indicar el Fe intravenoso, debemos considerar algunos aspectos que a continuación comentamos.

En la era de la HEPC (hormona principal que regula el metabolismo del hierro), para conseguir que la terapia marcial sea eficaz, no solo se requiere la integridad de la mucosa gastrointestinal, sino también una apropiada supresión de la HEPC que permita la actividad de la ferroportina en la superficie basolateral de los enterocitos y la absorción intestinal de hierro⁶². Así, en mujeres con deficiencia de Fe se ha comprobado que dosis entre 60 y 240 mg producen un aumento de HEPC durante 48 horas, limitando durante este tiempo la absorción de dosis posteriores de Fe⁶³. Comparando dosis de 60 mg durante 14 días o en días alternos durante 28 días, la absorción de Fe fue mayor en este último grupo (21,8 vs. 16,3 %)⁶⁴, mientras que con 120 mg diarios de Fe, bien a dosis única o fraccionada en 2 dosis, los aumentos de HEPC son menores en el grupo de la dosis única diaria⁶⁵; incluso, es preferible administrar 200 mg en días alternos que 100 mg en días consecutivos, ya que mejora la absorción y los efectos sobre la HEPC⁶⁶.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

En resumen, diversos estudios demuestran que el cambio de la administración de hierro diario a alterno y de dosis divididas a dosis única aumenta la efectividad y mejora la tolerancia, siendo la dosis mínima recomendada de entre 30 y 60 mg, sin llegar a superar los 120 mg diarios, siempre en dosis única diaria o mayor dosis pero a días alternos⁶⁷. En países con una elevada prevalencia de anemia infantil, así como en adolescentes y embarazadas, se han comparado suplementos diarios con pautas intermitentes a días alternos, cada 2 días o solo un día a la semana, resultando útiles para la prevención de la ferropenia y mejorando la adherencia al tratamiento, según la respuesta bioquímica y nutricional observada, aunque con un nivel de evidencia y un grado de recomendación prudentes (grado 2C)⁶⁸.

La cantidad de Fe no hemo que se absorbe es modesta (solo entre el 5 y el 20 %) y, por tanto, el Fe no absorbido acumulado en el intestino interfiere con el equilibrio interactivo entre el huésped con su microbioma (flora intestinal), sobre el que el Fe puede tener un impacto directo provocando su alteración y una disminución de su efecto beneficioso, con la proliferación de patobiontes (flora normal que prolifera y produce inflamación con disbiosis intestinal), que facilita la expansión de patógenos entéricos.

El hierro libre en el intestino puede generar ROS, que causan estrés oxidativo y, consecuentemente, lesión o daño epitelial intestinal hasta la muerte celular desencadenada por el Fe (ferroptosis)⁷. El sistema inmune intestinal responde con inflamación, lesión intestinal y posible infección, que pueden provocar enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal^{69,70} por el mecanismo ya comentado de ferroptosis⁷. Esta circunstancia justifica el hecho conocido de que los prebióticos (estimulan el crecimiento de microorganismos) y los probióticos (microorganismos) son beneficiosos para la homeostasis del hierro, mejorando su absorción y contribuyendo a reconstituir la flora intestinal con lactobacilos y bifidobacterias, como se ha demostrado a nivel clínico y experimental^{71,72}.

Por otra parte, hay que considerar otros factores que interfieren con la absorción del Fe, como fármacos y alimentos. Así, las tetraciclinas, los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H₂, al disminuir su absorción, se recomienda que se administren separados al menos 12 horas. Por el contrario, la vitamina C favorece su absorción, ya que la HEPC, por su ritmo circadiano, presenta los niveles más bajos a esas horas. Por último, se ha comprobado que el hierro, además de tener un efecto tóxico directo sobre la flora intestinal, provoca alteraciones del microbioma intestinal, inhibiendo el crecimiento de cepas microbianas, con un aumento del riesgo de diarrea, modificando el efecto de los antibióticos e incluso promoviendo la resistencia frente a ellos. Este efecto se ha visto también con otros fármacos que no son antibióticos, como metformina y omeprazol⁷³.

En definitiva, se aconseja iniciar el tratamiento con sales ferrosas en dosis única matinal (cuando la HEPC está más baja), bien diaria o a días alternos (mejor 3 días a la semana; por ejemplo, lunes, miércoles y viernes), añadir prebióticos y/o probióticos (por la toxicidad directa del Fe sobre la flora intestinal) y vitamina C (para mejorar su absorción). Aunque la toma de sal ferrosa con la comida reduce su absorción, debido a que aumenta su tolerancia, se puede administrar con alimento, preferiblemente en el desayuno.

c) Suplementos de hierro intravenoso

El hierro intravenoso evita el problema de la absorción intestinal del hierro, por lo que es mucho más efectivo, aumentando los niveles de Hb más rápido que los suplementos orales⁷⁴, pero la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia) ha limitado siempre su uso⁷⁵. Nuevas formulaciones recientemente aprobadas, más seguras, están cambiando la práctica clínica habitual. Además, aunque el coste del fármaco es elevado, disminuye drásticamente el número de visitas al hospital^{76,77}.

El hierro intravenoso está indicado en pacientes con malabsorción o anemia refractaria, así como cuando



se requiere un rápido aumento de la Hb, por ejemplo en casos de anemia grave (Hb < 7 g/dL). También se indica en los nuevos protocolos de ahorro de sangre de pacientes quirúrgicos, aumentando los depósitos de hierro para disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas, mejorando el pronóstico y disminuyendo la mortalidad⁷⁵. Puede ser necesario su uso cuando la anemia ferropénica por pérdidas crónicas no puede ser controlada con hierro oral. Una indicación cada vez más aceptada es la enfermedad inflamatoria intestinal, donde el hierro oral puede ser inefectivo y además empeorar la inflamación local⁷⁶. El hierro intravenoso también es esencial en el manejo de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis o bajo tratamiento con AEE⁷⁴. Sin embargo, debe ser evitado en embarazadas en el primer trimestre de gestación por falta de estudios de seguridad, teniendo aceptable perfil de efectos secundarios en el segundo y el tercer trimestre de gestación. También está contraindicado en caso de infección activa⁷⁵.

Está disponible en diferentes formulaciones, como hierro gluconato y hierro sucrosa, que son las más antiguas y requieren infusiones repetidas. La carboximaltosa de hierro, el hierro dextrano de bajo peso molecular y el ferumoxytol, que no se comercializa en nuestro país, son los nuevos preparados comerciales que pueden ser administradas a dosis más altas para llenar rápidamente los depósitos⁷⁵.

La dosis necesaria se calcula siguiendo la fórmula de Ganzoni: peso corporal en kg \times 2,3 \times déficit de Hb (Hb objetivo - Hb actual) + 500 o 1.000 mg de hierro para repletar los depósitos. La respuesta debe controlarse, determinando los niveles de Hb y Ft al menos cada 2-4 semanas y siempre antes de la siguiente dosis⁷⁶. No se necesita continuar el tratamiento con hierro oral si el déficit de hierro y su causa se han corregido.

Los efectos secundarios más habituales son náuseas, prurito, cefalea y rubor, que habitualmente desapare-

cen antes de las 48 horas tras su administración. Las reacciones de hipersensibilidad son raras, pero pueden ser potencialmente graves; su fisiopatología es desconocida, pudiendo estar en relación con la liberación de hierro libre, siendo factores predisponentes una rápida infusión y antecedentes de atopia o alergia a fármacos. Se recomienda para minimizar su aparición una infusión lenta, observación cuidadosa del paciente y por personal cualificado, con rápido acceso a medidas de resucitación⁷⁵. Además, en pacientes de alto riesgo (asma grave, mastocitosis...) se puede premedicar con corticoides intravenosos para disminuir las reacciones graves. Las nuevas formulaciones no producen reacciones de hipersensibilidad al no liberar hierro libre al torrente sanguíneo, pero se ha demostrado hipofosfatemia tras el uso de carboximaltosa de hierro y, aunque normalmente es asintomática, transitoria y reversible, se aconseja, según la dosis y el tiempo de prescripción, monitorizar los niveles de fosfato durante su uso⁷⁵.

En estos tratamientos es muy importante evitar dosis excesivas de Fe que, al no ser utilizadas ni poderse eliminar, se depositan en macrófagos y hepatocitos⁷⁵ y pueden provocar peroxidación lipídica y muerte celular dependiente del hierro (ferroptosis), con descenso de glutatión peroxidasa y de la capacidad antioxidante, así como acumulación de ROS en las células, lo que finalmente conduce a la muerte celular oxidativa⁷.

d) Transfusiones de sangre

Aunque las transfusiones de concentrados de hematíes son un tratamiento efectivo para la anemia ferropénica, solo se recomienda su uso en situaciones de gravedad y urgencia como en anemia grave (Hb < 7-8 g/dL) que compromete órganos vitales y que se manifiesta por angina, descompensación de la insuficiencia cardiaca o datos de isquemia en algún otro órgano. Un concentrado de hematíes no es un método eficaz de reponer hierro, ya que solo contiene alrededor de 200 mg de hierro elemental y es un tratamiento caro y que expone al paciente a posibles complicaciones graves como reaccio-

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

nes anafilácticas o contagio de enfermedades infecciosas. Cada concentrado de hematíes aumenta la Hb en 1 g/dL, en ausencia de sangrado activo. Se recomienda transfundir el mínimo número de concentrados de hematíes necesario para controlar los síntomas y asegurar la estabilidad clínica, y siempre el tratamiento debe continuar con adecuada suplementación de hierro, normalmente intravenoso por la rapidez de acción⁸¹.

3.6 PUNTOS CLAVE

1. La DH provoca una eritropoyesis ferropénica que puede evolucionar, en ausencia de tratamiento, a anemia ferropénica.
2. Es el déficit nutricional más frecuente tanto en países desarrollados como subdesarrollados y supone un problema de salud de primer orden.
3. La anemia se define por los niveles de Hb, en g/dL y según el sexo; de tal manera que cifras menores de 13 la confirman en hombres y menores de 12 en mujeres.
4. Se definen grupos de riesgo en distintas etapas de la vida con altos requerimientos de hierro: menores de 5 años, adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas, y ancianos, con distintos criterios acerca de los niveles de Hb para considerar anemia.
5. La anemia refractaria se diagnostica cuando no se consiguen objetivos terapéuticos utilizando sales ferrosas, por lo que se plantea ampliar el estudio y/o utilizar hierro intravenoso.
6. Los síntomas de la ferropenia y/o la anemia pueden ser leves o inespecíficos, e incluso pasar desapercibidos.
7. Se han descrito nuevos trastornos del comportamiento en relación con la DH no asociados a la pica, como la desiderosmia y la hapticofagia.
8. La Ft es el primer marcador bioquímico que alerta acerca del inicio de la ferropenia.
9. El hemograma, en las fases iniciales de la anemia, muestra descensos en el VCM y en la HCM; posteriormente, aumenta la ADE.
10. El RsTf es el marcador indicado para valorar la ferropenia en procesos infecciosos/inflamatorios, ya que no se modifica en tales situaciones clínicas.
11. La HEPC, regulador principal del metabolismo del hierro, es el componente principal en el estudio de los trastornos asociados, pero actualmente su determinación no está estandarizada. En un futuro próximo, con el desarrollo de sustancias que actúan como agonistas o antagonistas de la HEPC, actualmente en ensayos clínicos, se podrá realizar un tratamiento específico de estos procesos.
12. La primera opción terapéutica son las sales ferrosas a una dosis diaria de 100 mg. Si hay intolerancia gástrica, se aconseja disminuir la dosis, pasar a dosis a días alternos, cambiar de compuesto y/o administrar con alimentos.
13. Los preparados de administración intravenosa están indicados cuando las formas orales no son adecuadas o es clínicamente necesario un aporte rápido de hierro.

4. SITUACIONES ESPECIALES EN MEDICINA INTERNA

4.1 Introducción⁸²⁻⁸⁷

La medicina interna general es una especialidad fundamentalmente hospitalaria que atiende a pacientes con enfermedades complejas y/o de difícil diagnóstico, agudas o crónicas, para ofrecerles una atención holística continua, es decir, evitando la fragmentación en órganos, aparatos o sistemas. La competencias del médico internista son la evaluación general e integral, el trabajo en equipo multidisciplinar y la decisión clínica compartida.



Los pacientes ingresados en medicina interna suelen ser mayores de 65 años y tener antecedentes personales de enfermedades crónicas (hipertensión arterial, enfermedad renal, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca, como más frecuentes) con múltiples comorbilidades, entre ellas la anemia, que conducen a hospitalizaciones frecuentes con estancias prolongadas, aumento del riesgo de caídas y altos costos para los sistemas de salud. Este perfil de paciente puede llegar a representar hasta el 90 % de los hospitalizados en medicina interna, especialmente en servicios de hospitales de gran complejidad o altamente especializados.

Mientras que la anemia en pacientes ingresados se ha estudiado ampliamente y es un problema médico bien conocido, la DH es habitualmente infravalorada. Según estudios publicados, más del 60 % de los pacientes hospitalizados presentan anemia, hasta 6 veces más que en la población general, mientras que la DH, con o sin anemia, aparece en el 58 % de los ingresados y la anemia por déficit de hierro en el 41 %. Cuando se investiga la DH sin anemia en estos pacientes, se ha confirmado que aparece al menos en 1 cada 7 pacientes estudiados, por lo que se sospecha que debe estar infradiagnosticada.

Si la DH es un factor independiente de riesgo de deterioro funcional, predictor de anemia ferropénica, un marcador de peor estado de salud o una comorbilidad más, causa o efecto de enfermedad, el hecho es que se trata de una entidad potencialmente tratable que precisa de sospecha clínica y diagnóstico precoz. A continuación, estudiamos en distintas situaciones clínicas la importancia de la DH como factor de riesgo, posible causa de deterioro en la evolución de esos procesos que puede evitarse o, en su caso, mejorar con terapia marcial adecuada.

4.2 Paciente anciano y/o crónico complejo^{33,88-91}

El aumento de la esperanza de vida, junto con un mejor abordaje médico-quirúrgico de muchas enferme-

dades, han incrementado la prevalencia de pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas, polimedicación asociada y alto riesgo de deterioro funcional y cognitivo. Se trata de pacientes con necesidades complejas (por edad, enfermedad grave, enfermedad crónica agudizada, multimorbilidad...) que presentan varias patologías crónicas o una suficientemente grave, y definen al paciente crónico complejo que puede mantenerse estable y controlado pero que puede complicarse por su fragilidad (funcional, clínica, cognitiva y/o social) y precisar ingresos y reingresos hospitalarios reiterados.

El número de morbilidades y especialmente el número de pacientes que sufren multimorbilidades (presencia de 2 o más enfermedades crónicas en la misma persona) aumentan con la edad, de tal forma que, a los 50 años, cerca de la mitad de la población presenta al menos una morbilidad y, a partir de los 65 años, superan el 80 % los que tienen alguna morbilidad o proceso crónico. Por tanto, la multimorbilidad es la norma entre las personas mayores, con un promedio de 2,8 problemas de salud entre 65 y 74 años, y de 3,2 a partir de los 75 años.

Los ancianos son un grupo de riesgo de déficit absoluto de hierro (falta de aporte, disminución de la absorción y/o aumento de las pérdidas) y de déficit funcional (estado proinflamatorio y/o enfermedades asociadas) que pueden colaborar en su deterioro funcional y cognitivo, y aumentar las hospitalizaciones. La ferropenia puede aparecer hasta en el 23 % de las personas mayores, siendo la prevalencia de la anemia progresiva con la edad, de tal forma que hasta los 70 años puede aparecer en el 10 % y a partir de los 80 en el 25 %. Pero si nos referimos a pacientes ancianos que cumplen criterios de fragilidad (patología crónica invalidante, pérdida de fuerza y masa muscular, problemas de movilidad, demencia, etc.), la anemia puede llegar a afectar hasta al 60 %. En cualquier caso, debemos evitar el error de pensar que la ferropenia o la anemia son hechos fisiológicos del envejecimiento.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

La anemia en estos pacientes, al ser habitualmente leve (con Hb entre 11 y 12 g/dL), se percibe como un problema menor frente a otras morbilidades, por lo que a menudo permanecerá sin ser reconocida ni tratada, a pesar de haberse comprobado que con Hb < 12 g/dL los ancianos tienen una mortalidad hasta 3 veces superior. En el caso de la DH, ni siquiera se considera una morbilidad que cause deterioro clínico, por lo que difícilmente podrá ser diagnosticada.

Un factor añadido en esta dificultad para su detección es que en estos pacientes la Ft suele estar más elevada que en la población general, ya que el envejecimiento supone un factor independiente de aumento de Ft, con independencia de que por procesos crónicos con aumento de HEPC se produzca una deficiencia funcional de hierro y predominio de anemia inflamatoria.

En ocasiones, habrá que valorar la necesidad de llevar a cabo pruebas diagnósticas invasivas, ya que la edad o la presencia de ciertas patologías no excluyen la necesidad de realizarlas, aunque ante pacientes frágiles hay que realizar una valoración cuidadosa de las posibilidades diagnósticas para que, de este modo, podamos sopesar la relación riesgo/beneficio de cada una de nuestras intervenciones, que en cualquier caso no excluye la necesidad de corregir la deficiencia.

En cuanto al tratamiento de la ferropenia, debemos tener en cuenta que el tiempo de recuperación puede ser más largo dada la respuesta más lenta de la médula ósea y, además, cabe la posibilidad de una peor tolerancia o peor adherencia al tratamiento. En estos pacientes, la suplementación será oral en la mayoría de los casos, especialmente con sales ferrosas por su mejor absorción. No obstante, hay que tener en cuenta que estamos ante pacientes en muchas ocasiones polimedicados, institucionalizados y habitualmente con fármacos que interfieren con la absorción del hierro, entre los que destacan los inhibidores de la bomba de protones o las quinolonas. En estos pacientes se ha comprobado que incluso dosis bajas, menores de 60 mg/día, han de-

mostrado su eficacia con menos efectos secundarios. En casos de intolerancia o incumplimiento de la terapia oral, pérdidas sanguíneas importantes que superen la capacidad de reposición oral o casos demostrados de malabsorción de hierro, se debe utilizar el tratamiento con hierro intravenoso por su rápida biodisponibilidad.

4.3 Paciente crítico⁹²⁻⁹⁴

La anemia es el trastorno hematológico más frecuente entre los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ya que hasta el 30 % de los pacientes críticos presentan a su ingreso en la UCI una Hb < 10 g/dL, que tiende a persistir durante toda la estancia en la UCI y durante semanas después del alta. Aunque la etiología de la anemia de los pacientes críticos es multifactorial y compleja (incluye: sepsis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, pérdida de sangre iatrogénica secundaria al muestreo de laboratorio, insuficiencia medular, disminución en la producción de EPO, malnutrición, pérdida de sangre manifiesta u oculta, hemodilución...), la eritropoyesis ferropénica debida a la deficiencia absoluta de hierro o al secuestro de hierro inducido por la HEPC con disminución de su disponibilidad (deficiencia funcional) está involucrada tanto en su inducción como en su persistencia.

La consecuencia más importante de la anemia es una disminución del suministro de oxígeno a los tejidos. Si bien la anemia leve no parece afectar negativamente a la evolución del paciente, la anemia grave puede provocar hasta un aumento del 50 % en la probabilidad de mortalidad. Por otra parte, la transfusión de concentrados de hematíes utilizados para su tratamiento también provoca un aumento del riesgo de morbimortalidad dependiente de la dosis y en relación con la infección nosocomial; incluso cuando se usan con criterios restrictivos, los pacientes que reciben transfusiones tienen peores resultados clínicos. Por lo tanto, se debe evitar, corregir o, al menos, mejorar la anemia grave antes de que el suministro y el consumo de oxígeno se vean afectados y se justifique entonces la



transfusión. Para evitar el desarrollo y/o la progresión de la anemia en pacientes de la UCI que no sangran, se deben reducir las pérdidas de sangre (control de la frecuencia y el volumen de la flebotomía diagnóstica y técnicas de ahorro, conservación y recuperación de sangre), valorando utilizar hierro intravenoso y estimulación farmacológica de la eritropoyesis.

El diagnóstico preciso de la eritropoyesis ferropénica es esencial antes de iniciar la administración de suplementos de hierro. Sin embargo, el diagnóstico de DH en la UCI es difícil, ya que los niveles de Ft pueden estar elevados como parte de la respuesta inflamatoria. Un valor de Ft < 100 µg/L indica reservas de hierro insuficientes para apoyar la eritropoyesis en el contexto de anemia e inflamación, valorada por una PCR > 5 mg/L. En estos pacientes, la deficiencia absoluta de hierro se define con IST < 20 % y Ft entre 100 y 300 µg/L, mientras que la deficiencia funcional se define por Ft > 300 µg/L con IST < 20 %. Aunque no exista anemia, el diagnóstico de la DH indica la necesidad de intervención, ya que se ha visto que también influye de forma independiente en la tasa de transfusión y la morbimortalidad hospitalaria.

El estado del metabolismo del hierro debe verificarse semanalmente y la administración intravenosa de hierro debe suspenderse si hay evidencia de sobrecarga de hierro, como lo indica la Ft \geq 1.000 µg/L, incluso a partir de 800 µg/L o con IST \geq 50 %, así como en situaciones de infección aguda, especialmente con sepsis.

4.4 Paciente quirúrgico⁹⁵⁻⁹⁸

Se conoce y describe desde hace tiempo una asociación significativa entre la anemia preoperatoria y una mayor morbimortalidad postoperatoria que repercute en una mayor estancia hospitalaria. El déficit de hierro es una causa frecuente de anemia preoperatoria en casos de cirugía mayor, ya sea por pérdidas digestivas, ginecológicas, urológicas o bien en determinadas cirugías traumatológicas, y en ocasiones puede estar asociado

a otros déficits nutricionales, en especial en población anciana. La anemia preoperatoria afecta al 30-40 % de los pacientes sometidos a cirugía mayor y es un factor de riesgo independiente para la transfusión de sangre perioperatoria, la morbilidad y la mortalidad. El correcto manejo de la anemia preoperatoria determina poder evitar o reducir la anemia postoperatoria y sus consecuencias, en especial la necesidad de transfusión de sangre.

La anemia postoperatoria es aún más frecuente (hasta en el 90 % de los pacientes) debido a la pérdida de sangre asociada a la cirugía, la eritropoyesis ferropénica inducida por inflamación a través de valores elevados de HEPC y/o la anemia preexistente.

El algoritmo recomendado para el manejo de la anemia preoperatoria se activa con niveles de Hb < 12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en varones, con el objetivo de alcanzar unos niveles superiores o iguales a 13 g/dL en el momento de la cirugía. Esta evaluación se debería hacer 30 días antes de la cirugía mediante un análisis de sangre con perfil férrico. En pacientes con Ft < 30 µg/L e IST < 20 % se recomienda el tratamiento con hierro por vía oral o intravenosa en casos de malabsorción o poco tiempo para la cirugía. En pacientes con Ft entre 30 y 100 µg/L o mayor de 100 µg/L se recomienda iniciar tratamiento con EPO y, si no mejora a los 15 días, iniciar tratamiento con hierro, descartando siempre otras causas concomitantes de anemia.

La cirugía ortopédica, gastrointestinal, trasplantadora y cardíaca pueden ocasionar una pérdida importante de sangre y generar anemia postoperatoria aguda que en muchos casos requiere transfusión; sin embargo, muchos de estos pacientes ya presentaban anemia y/o DH previamente y, además, la inflamación perioperatoria favorece la deficiencia funcional de hierro. La anemia preoperatoria suele ser multifactorial y su prevalencia aumenta con la edad, oscilando desde el 5 % en fractura de cadera hasta el 76 % en cáncer de colon, dependiendo también de si es cirugía programada o de urgencias.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

Tras la cirugía bariátrica, la incidencia de déficit de hierro puede llegar hasta el 50 % debido a la reducción de la capacidad gástrica, ya que el bypass del duodeno y el yeyuno proximal reduce su absorción. En general, para la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se recomienda la administración de hierro intravenoso en lugar de hierro oral porque asegura un suministro adecuado y evita los efectos secundarios gastrointestinales. Los pacientes sometidos a procedimientos mínimamente invasivos, como bandas gástricas, pueden tolerar el hierro oral.

4.5 Paciente oncológico⁹⁹⁻¹⁰⁵

La anemia es una complicación frecuente en el paciente oncológico que compromete su calidad y esperanza de vida. En ocasiones, la anemia es una manifestación clínica inicial de un proceso tumoral y, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer, supone un factor pronóstico independiente. La patogenia de la anemia es compleja, por lo tanto multifactorial, y en ella la DH es un contribuyente importante y potencialmente tratable que llega a afectar hasta al 42 % de los pacientes con tumores sólidos o hematológicos. Por otra parte, se ha comprobado que, en el momento en que un paciente es diagnosticado de cáncer, presenta un riesgo significativo de anemia, casi 5 veces superior al de las personas sanas. Además, tener enfermedad metastásica y deficiencias nutricionales de hierro, vitamina B12 y ácido fólico se evaluaron como posibles factores de riesgo de anemia en pacientes con cáncer recién diagnosticado.

En estudios poblacionales, se ha comprobado que la anemia está presente en el 39 % de los pacientes oncológicos, aumentando su prevalencia hasta el 67 % a los 6 meses de seguimiento. En la mayoría de los casos, la anemia fue leve (definida como $Hb > 10$ g/dL), pero se detectaron valores de $Hb < 10$ g/dL en el 10 % de los pacientes al inicio del estudio y en el 40 % de los pacientes durante el seguimiento. La anemia ocurre con más frecuencia en pacientes con recidiva tumoral,

en una etapa avanzada de la enfermedad y en aquellos que reciben tratamiento antitumoral. Además, su prevalencia varía según el tipo de cáncer y es mayor en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, como mieloma múltiple y linfoma. Entre los tumores sólidos, la mayor incidencia de anemia aparece en los tumores de pulmón y de mama, así como en neoplasias ginecológicas y gastrointestinales.

Como en otros procesos crónicos, la DH puede ser absoluta o funcional, y nuevamente con la dificultad diagnóstica añadida de que no siempre se corresponde con hipoferritinemia por estar presente la inflamación y el aumento de HEPC. La deficiencia absoluta de hierro se define, en general, por una $Ft < 30$ μ g/L con $IST < 20$ %, pero en el paciente oncológico la Ft puede llegar hasta 100 μ g/L, aun con los depósitos de hierro deplecionados. En la deficiencia funcional con $IST < 20$ %, nos podemos encontrar con una $Ft > 100$ μ g/L.

La anemia ferropénica es una consecuencia derivada de diferentes mecanismos patogénicos implicados en el cáncer. Diversos nutrientes como el hierro son esenciales para un adecuado funcionamiento del sistema inmunológico. En la anemia ferropénica se produce hipoxia celular, lo que desencadena vías de activación para la supervivencia celular; se produce un estrés oxidativo, defectos en las mitocondrias y daño en el ADN con inestabilidad genómica, angiogénesis e inhibición de la apoptosis, lo que desemboca en carcinogénesis. Además, disminuye la actividad fagocítica y la respuesta inmune celular antitumoral, lo que hace al individuo más susceptible a padecer neoplasias. Diferentes estudios epidemiológicos han apoyado esta teoría, comprobándose en individuos asintomáticos que la anemia ferropénica se asocia con un incremento de la incidencia de cáncer colorrectal (2,7 %) frente a individuos sin anemia (0,4 %).

Aunque en condiciones basales, sin procesos inflamatorios asociados, el tratamiento de elección de la DH, tanto absoluta como funcional, es la vía oral, en el pa-



ciente oncológico este tratamiento oral es inadecuado, limitado solo a situaciones de remisión del cáncer, ya que la absorción intestinal está alterada de tal forma que más del 95 % del hierro ingerido es eliminado por las heces, al bloquear la HEPC su absorción. En el paciente oncológico, el tratamiento tanto de la anemia ferropénica como de la DH, con independencia de la Hb, se debe realizar con hierro intravenoso. Tanto en monoterapia, como en tratamiento combinado con AEE, se ha demostrado que la reposición de la DH mejora la respuesta al tratamiento en términos de mejora de la calidad de vida y reducción de las necesidades de transfusión de sangre.

En resumen, la DH representa una causa importante de anemia por cáncer, especialmente en pacientes con tumores gastrointestinales, enfermedad avanzada o que reciben quimioterapia. Sin embargo, dificultades diagnósticas, ya que la Ft suele aumentar y ser un factor de confusión, pueden retrasar el inicio del tratamiento específico. Por tanto, un estudio del metabolismo del hierro debe realizarse en estos pacientes, para detectar estadios iniciales previos a la anemia que puedan ser tratados de forma adecuada.

4.6 Insuficiencia cardiaca^{37,38,106-114}

En las últimas décadas se ha producido un aumento de la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardiaca con importantes consecuencias médicas, sociales y económicas. La comorbilidad asociada a la insuficiencia cardiaca empeora a menudo el curso de la enfermedad, la percepción subjetiva del paciente, así como la necesidad de reingresos, por lo que constituye en sí misma un objetivo terapéutico importante.

La insuficiencia cardiaca es una afección crónica que afecta aproximadamente al 1-2 % de la población mundial y hasta el 10 % de los pacientes con 65 años o más. Entre los pacientes con insuficiencia cardiaca, la DH tiene una prevalencia estimada de entre el 30 y el 83 %, a menudo sin anemia concomitante. Nuevamente, en

este grupo de pacientes se constata que la DH está infradiagnosticada a pesar de haberse demostrado que contribuye de forma independiente al aumento de la mortalidad, la necesidad de hospitalización y el reingreso precoz tras el alta hospitalaria, en comparación con los pacientes con insuficiencia cardiaca sin DH o los pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia sin DH.

La DH sin anemia tiene un importante impacto en la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad; de hecho, en pacientes con insuficiencia cardiaca se han asociado los valores más bajos de IST con estadios más avanzados de la enfermedad, reducción del consumo máximo de oxígeno y mayor mortalidad independientemente de la Hb.

Para el diagnóstico y por el carácter inflamatorio de la enfermedad, en la mayoría de los estudios de insuficiencia cardiaca el punto de corte de la Ft es algo más elevado que en la población general. Así, las guías europeas de cardiología establecen los criterios de déficit de hierro con Ft < 100 µg/L o combinación de Ft entre 100 y 300 µg/L con IST < 20 %. La caída del IST es más sensible que la Ft para ponderar la ferropenia en la insuficiencia cardiaca. Estas medidas no son válidas en situaciones de insuficiencia cardiaca aguda en las que la Ft sérica incrementa su valor por el agravamiento del proceso inflamatorio y oxidativo, y el IST se eleva artificialmente por el aumento del catabolismo y la desnutrición acompañantes que disminuyen los niveles de Tf.

Con respecto a la HEPC, se objetiva un ascenso de la misma en las fases iniciales de la enfermedad, mientras que en fases más avanzadas, cuando el déficit de hierro es más prevalente, los niveles son más bajos y serían predictores de mal pronóstico. Esto contrasta con el comportamiento de la HEPC en enfermedades inflamatorias, donde los niveles permanecen elevados en fases avanzadas.

No está claro si la anemia y la DH son solo marcadores de la gravedad de la insuficiencia cardiaca o si median

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

en la progresión y los resultados de la insuficiencia cardíaca pero, en cualquier caso, se debe intentar su corrección. Aunque siempre debe iniciarse el tratamiento con Fe oral, el estudio *IRONOUT-HF* no demostró los mismos beneficios clínicos que el hierro intravenoso, además de asociarse la vía oral con un mayor número de efectos adversos gastrointestinales. Por ello, se recomienda el tratamiento con hierro intravenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca y ferropenia con o sin anemia que precisen una rápida corrección, evitando el problema de absorción del hierro oral. No se ha descrito por el momento aumento de los efectos adversos serios respecto a infecciones y/o eventos neurológicos o cardíacos. El tratamiento de la anemia con AEE se ha evaluado durante los últimos años, pero estos agentes no mejoran los resultados y se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos.

4.7 Infección, inflamación e inmunidad^{20,56,115-118}

La homeostasis del hierro está vinculada con la respuesta inmune, tanto innata como adquirida, a procesos infecciosos e inflamatorios. La activación sistémica inmune conduce a cambios profundos en el tráfico del hierro, limitando la absorción intestinal y su liberación desde los macrófagos.

En respuesta a moléculas microbianas, autoantígenos o antígenos tumorales, las células del sistema inmune liberan múltiples citocinas inflamatorias que alteran el metabolismo sistémico del hierro, siendo la más importante la IL-6. En animales de laboratorio y en humanos, la IL-6 estimula a los hepatocitos para que produzcan HEPC, el regulador principal de la homeostasis del hierro, predominantemente a través de STAT3 [transductor de señal y activador de la transcripción]. Otras citocinas, incluidas la IL-1 y la activina B, también pueden estimular la producción de HEPC, pero su función patológica específica es menos conocida.

La HEPC provoca la internalización y la degradación de la ferroportina y la posterior retención celular de hierro, con lo que disminuye el hierro circulante y ocasiona una disponibilidad insuficiente de hierro para satisfacer las necesidades del organismo. Un efecto inmediato del aumento de HEPC es el aumento de Ft, con significado semejante al de la VSG o la concentración de PCR, pero el valor de Ft no necesariamente es paralelo a los cambios de estos marcadores de inflamación. La Ft también puede aumentar en los denominados estados proinflamatorios, como por el consumo de alcohol, la obesidad, el envejecimiento o el hígado graso, además de tener un componente genético en sus valores basales.

En la reducción de la disponibilidad del hierro actúan también la Tf en el plasma circulante, la lactoferrina en los fluidos extracelulares y los leucocitos polimorfonucleares; es lo que se conoce como inmunidad nutricional, ventaja adaptativa, de tal manera que el organismo, a costa de presentar ferropenia, evita que el hierro sirva de nutrición a los microorganismos.

La HEPC, con actividad antimicrobiana y antifúngica, causa hiposideremia, que se considera un mecanismo natural de resistencia. Se incrementa su síntesis en respuesta a la inflamación y a niveles elevados de hierro, mientras que el aumento de la actividad eritropoyética inhibe su crecimiento. También la replicación vírica requiere hierro y con su aporte mejora su multiplicación. Por ello, la reducción de la sobrecarga de hierro y evitar su utilización por los microorganismos puede tener un efecto virus/bacteriostático.

En definitiva, en la respuesta inmune es fundamental el control de la homeostasis del hierro, ya que la DH puede llegar a significar una ventaja selectiva frente a infecciones como la malaria, la tuberculosis o la brucelosis, patógenos que dependen del hierro para su desarrollo, por lo que, ante un aumento brusco del hierro en el organismo, al corregir su déficit, se puede provocar la reactivación de estas infecciones latentes.



En estas situaciones de infección e inflamación, el tratamiento debe dirigirse inicialmente al de la enfermedad subyacente y solo si no se controla deberá administrarse tratamiento específico con Fe, preferiblemente intravenoso, valorando AEE. El tratamiento etiológico llegará algún día a ser con antagonistas de la HEPC o, en su caso, agonistas de la misma, actualmente en distintas fases de investigación en ensayos clínicos. En situaciones de sobrecarga, como en hemocromatosis primaria o secundaria, puede llegar a plantearse la utilización de quelantes de hierro.

4.8 Enfermedad renal crónica^{94,119-123}

La anemia es una complicación frecuente en personas con enfermedad renal crónica, con una prevalencia estimada alrededor del 60 %, aunque solo un 15 % de los pacientes tiene una Hb inferior a 11 g/dL. El origen es multifactorial y se basa principalmente en una producción inadecuada de EPO, un estado inflamatorio persistente con repercusión multiorgánica y ferropenia producida tanto por pérdidas crónicas como por un aumento de la HEPC en relación con el estado proinflamatorio. Se aconseja mantener en estos pacientes una Hb levemente por debajo de la normalidad (por lo general, valores entre 11 y 12 g/dL, sin llegar a superar los 13 g/dL de Hb) debido a que la corrección total de la anemia se ha asociado a una mayor mortalidad.

Los marcadores tradicionales utilizados para el diagnóstico de anemia por DH en pacientes con enfermedad renal crónica tienen las limitaciones propias del diagnóstico de la anemia multifactorial, con déficit absoluto y funcional de hierro, que llevan a desafíos persistentes en estos pacientes.

Por tanto, la detección de ferropenia, así como su tratamiento, son complejos, recomendándose un estudio férrico aproximadamente cada 3 meses en pacientes con enfermedad renal crónica. La determinación de EPO tiene un uso controvertido en el diagnóstico de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica y, por

lo general, se asume que sus niveles están disminuidos cuando el filtrado glomerular está por debajo de 30 mL/min/m². La restitución de los depósitos férricos es de especial importancia porque no solo mejora las cifras de Hb, sino que también permite retrasar el inicio de tratamiento con AEE.

Según las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), se debe iniciar tratamiento con suplementos de hierro con IST < 30 % y Ft < 500 µg/L, ya que si se iniciase tratamiento con niveles superiores a estos habría riesgo de acumulación y toxicidad. De hecho, algunos autores postulan que se debería ser incluso más restrictivo y no suplementar con valores de Ft > 200 µg/L e IST > 20 %.

En estos pacientes se estudian detalladamente los riesgos potenciales de sobrecarga de hierro, evitando su uso indiscriminado sin controles estrictos de su metabolismo y comprobando la utilidad del hierro oral frente al hierro intravenoso, principalmente para equilibrar riesgos y beneficios de la suplementación por una u otra vía.

4.9 Enfermedad inflamatoria intestinal^{144,79,124,125}

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico de compleja y aún desconocida fisiopatología, que se relaciona con múltiples factores etiológicos como son la disfunción dopaminérgica, las alteraciones en la homeostasis cerebral del hierro y un componente genético. Se caracteriza por una alteración en el ritmo circadiano que implica movimientos urgentes e involuntarios de las piernas. Se conoce una relación entre el metabolismo del hierro y un aumento de la incidencia del síndrome de piernas inquietas y se evidencia un aumento de la incidencia del mismo en pacientes con ferropenia. Actualmente los parámetros de laboratorio mediante mediciones en el LCR o determinaciones en el SNC no están homologados y no se emplean de rutina para evidenciar en cada paciente la existencia de un trastorno del metabolismo del hierro. En pacien-

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

tes con síndrome de piernas inquietas, las guías de práctica clínica recomiendan suplementar con hierro a aquellos con unos niveles de ferritina por debajo de 75 µg/l, incluso de 50 µg/l, inicialmente con hierro oral y posteriormente intravenoso, si fuese necesario.

4.10 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹²⁶⁻¹²⁹

La anemia debe incluirse en la valoración y el manejo integral del paciente respiratorio, ya que puede tener un impacto negativo en la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, además de ser un factor independiente de peor pronóstico, aumento de estancias hospitalarias y mortalidad. La estabilidad de la Hb depende de factores que estimulan la eritropoyesis (EPO, hipoxemia, tabaquismo...) y factores que la disminuyen (mediadores inflamatorios, desnutrición, oxigenoterapia...), que no son más que factores conocidos que modifican la HEPC, como la hipoxemia que la inhibe o la inflamación que la aumenta.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha descrito un atesoramiento de hierro en neumocitos alveolares expuestos a fuentes exógenas de hierro en partículas del aire contaminado y del humo del tabaco. Este acúmulo de hierro lábil puede llegar a provocar, mediante estrés oxidativo y peroxidación lipídica, muerte celular no apoptótica (la apoptosis es la muerte celular de células innecesarias o anormales), denominada ferroptosis, dependiente del hierro y que es un mecanismo implicado en la patogénesis de la EPOC, en la que la hipoxia puede, mediante la inhibición de la HEPC, favorecer la sobrecarga. En esta situación, el tratamiento deberían ser los quelantes del hierro, clásicamente deferoxamina, aunque existen nuevos quelantes orales (deferiprona y deferasirox). Por otra parte, en estos pacientes, el estado inflamatorio crónico y el aumento de HEPC, más en exacerbaciones, favorece la deficiencia funcional de hierro, que puede compensar el mecanismo anterior o provocar un desequilibrio según la dominancia por

niveles de HEPC, con deficiencia o exceso de hierro, según la situación clínica o el estado evolutivo, estable o descompensado por exacerbación.

La poliglobulia secundaria hipóxica ha sido considerada tradicionalmente como la alteración hematológica más frecuente en la EPOC; sin embargo, la anemia es, según los estudios, hasta 5 veces más frecuente (10 frente al 50 %). Los pacientes de EPOC con DH, comorbilidad infradiagnosticada, presentan mayor gravedad, menor capacidad de ejercicio y mayor número de exacerbaciones agudas anuales que los pacientes de EPOC sin DH.

Como en otros procesos con componente inflamatorio y deficiencia funcional de hierro, el aumento de Ft es un factor de confusión para el diagnóstico de DH, por lo que la Ft puede tener valores menores de 100 µg/L o entre 100 y 300 µg/L con IST menor del 20 %. Cuando esté indicada la realización de sangrías, por hipoxia y síntomas de hiperviscosidad o un hematocrito superior al 65 %, debido a que provocan alteración en la ferrocínética y favorecen su deficiencia, debe valorarse la necesidad de tratamiento con hierro.

En resumen, el paciente con EPOC, en relación con el metabolismo del hierro, puede presentar como complicación más frecuente anemia de tipo inflamatorio y componente de deficiencia funcional de hierro, en relación con aumento de HEPC. Por otro lado, puede presentar sobrecarga de hierro bien tisular, que precisaría quelación, o aumento del hierro sérico con poliglobulia que puede llevar a realizar sangrías.

4.11 Hipertensión arterial pulmonar^{127,130,131}

La hipertensión arterial pulmonar es un trastorno complejo que puede englobar una gran cantidad de enfermedades que en sí mismas pueden generar ferropenia. La DH (definida en este caso por Ft < 100 µg/L o entre 100 y 300 µg/L con IST < 20 %) es frecuente



en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y se ha observado en el 43 % de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, en el 46 % de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica y en el 56 % de los pacientes con síndrome de Eisenmenger. En todas estas entidades, los datos preliminares indican que la DH puede estar asociada con una capacidad de ejercicio reducida, menor distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos, deterioro de la clase funcional y quizás también con una mortalidad más alta, independientemente de la presencia y el grado de anemia.

En un sentido amplio tiene un gran parecido con la insuficiencia cardíaca en cuanto a que se trata de un trastorno inflamatorio de baja intensidad, su incidencia se relaciona con los marcadores clásicos de actividad de la enfermedad como cifras superiores de hipertensión arterial pulmonar o la elevación de péptidos natriuréticos. En función de estos datos, se debe considerar la monitorización regular del estado férrico en estos pacientes y, en caso de que se detecte una DH, indagar las posibles causas y corregir el defecto. Algunos estudios señalan que en estos pacientes la absorción oral de hierro está reducida, por lo que es preferible la administración intravenosa, valorando el tratamiento oral en fase de mantenimiento y en situación de estabilidad clínica.

4.12 Fibrosis quística^{132,133}

La DH se ha descrito en pacientes con fibrosis quística, encontrándose una prevalencia de entre el 28 y el 69 %, según los estudios y el estado evolutivo de la enfermedad. En un estudio realizado en pacientes estables, el 41,8 % presentó DH y esta se asoció con anemia, deficiencia de vitamina A, uso de antiácidos, bajo peso corporal, diabetes, enfermedad ósea y con enfermedad pulmonar moderada y grave.

En estos pacientes, el diagnóstico de DH es difícil, al asociarse frecuentemente con inflamación e infección, y aumento de Ft y HEPC, fundamentalmente en exa-

cerbaciones, por lo que los resultados analíticos en la búsqueda activa de la DH se convierten nuevamente en factores de confusión para su diagnóstico y supone un reto para el clínico.

Por consiguiente, se aconseja el cribado rutinario y estandarizado para el diagnóstico y el tratamiento de la DH, con o sin anemia, en esta población de riesgo para evitar, con su corrección, complicaciones y peor pronóstico.

4.13. Síndrome de piernas inquietas^{48,134-136}

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico de compleja y aún desconocida fisiopatología, que se relaciona con múltiples factores etiológicos como son la disfunción dopaminérgica, las alteraciones en la homeostasis cerebral del hierro y un componente genético. Se caracteriza por una alteración en el ritmo circadiano que afecta a la calidad del sueño e implica movimientos urgentes e involuntarios de las piernas, siendo la ferropenia un factor de riesgo de deterioro clínico.

En pacientes con síndrome de piernas inquietas se recomienda mantener niveles de Ft > 50 µg/L, inicialmente con hierro oral o, si fuera necesario, intravenoso. El tratamiento, tanto oral como intravenoso, ha resultado eficaz y seguro con criterios de mejoría clínica y calidad de vida.

Como, por otra parte, también se han diagnosticado pacientes con síndrome de piernas inquietas y sobrecarga cerebral de hierro, aunque sean casos aislados, se aconseja realizar un estudio detallado del metabolismo del hierro, para obtener un diagnóstico preciso de deficiencia/sobrecarga de hierro, así como controles evolutivos para evitar su déficit/atesoramiento.

4.14 PUNTOS CLAVE

1. En todas las situaciones clínicas descritas se debe detectar precozmente la DH para evitar su evolu-

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

- ción a anemia ferropénica, que siempre se va a asociar con mayor morbimortalidad.
2. Así se realiza ya en procesos como la enfermedad renal o la insuficiencia cardíaca, pero aparecen otros emergentes como la hipertensión arterial pulmonar o la EPDC, donde estudios iniciales demuestran la importancia de su diagnóstico precoz.
3. La anemia y la DH no son hechos fisiológicos del envejecimiento.
4. En las situaciones clínicas descritas es más frecuente la utilización de hierro intravenoso, aunque se debe valorar iniciar el tratamiento por vía oral con sales ferrosas y reservar el hierro intravenoso para cuando falla la terapia oral o se necesita una restauración inmediata del mismo.
5. La prescripción del hierro se debe realizar con prudencia, moderando las dosis y monitorizando los resultados para evitar su atesoramiento y sobrecarga.
6. El estudio del metabolismo del hierro en pacientes de medicina interna debe ser práctica habitual, al menos en los grupos de pacientes de riesgo definidos por la edad, los procesos o las enfermedades asociadas, en las que se ha comprobado que la DH supone un factor independiente de morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crichton R. Solution chemistry of iron in biological media. En: Iron metabolism. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. pp. 1-16.
2. Dodd MS, Papineau D, Grenne T, Slack JF, Rittner M, Pirajno F, et al. Evidence for early life in earth's oldest hydrothermal vent precipitates. *Nature*. 2017;543:60-4.
3. Altés A. Metabolismo del hierro. En: Remacha AF [ed.]. Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018. pp. 13-20.
4. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;202:199-211.
5. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344-61.
6. Clavero Olmos M, García-España Pancorbo A, López Aparicio A, Del Castillo Rueda A. Evaluación del paciente con hiperferritinemia. Hemocromatosis. En: *Práctica Clínica en Medicina Interna*. Madrid: CTO Editorial; 2015. pp. 431-45.
7. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):88.
8. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30-9.
9. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidine era. *Haematologica*. 2020;105:260-72.
10. Villegas AM. Introducción. En: Remacha AF [ed.]. Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018. pp. 1-11.
11. Levi M, Rosselli M, Simonetti M, Brignoli O, Cancian M, Masotti A, et al. Epidemiology of iron deficiency anemia in four European countries: a population-based study in primary care. *Eur J Haematol*. 2016;97:583-93.
12. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, Pavla J, Gómolón F, Liunbruno GM, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus*. 2017;15:432-7.
13. Regil R. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2001: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e16-25.
14. Soppi E. Iron Deficiency Without Anemia - Common, Important, Neglected. *Clin Case Rep Rev*. 2019;5:1-7.
15. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823:1434-43.
16. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852:1347-59.
17. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-43.
18. Del Castillo Rueda A, De Portugal Álvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro. *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:605-6.
19. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559s-66s.
20. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40-50.
21. López-Aparicio A, Del Castillo-Rueda A. Hepcidin and ferritin levels in Still's disease. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:e13.



22. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117:4425-33.
23. Ganz T, Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:538-42.
24. Aschemeyer S, Gabayan V, Ganz T, Nemeth E, Kautz L. Erythroferrone and matriptase-2 independently regulate hepcidin expression. *Am J Hematol*. 2017;92:E61-E63.
25. Vallet N. Rôle de l'érythroferrone dans le métabolisme du fer: des résultats expérimentaux aux modèles physiopathologiques. *Rev Med Interne*. 2018;39:178-84.
26. Altés A. Déficit funcional y déficit absoluto de hierro. En: Remacha AF (ed.). *Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso*. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018. pp. 21-6.
27. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287:153-70.
28. Fonseca C, Araújo M, Moniz P, Marques F, Araújo I, Costa L, et al. Prevalence and prognostic impact of anemia and iron deficiency in patients hospitalized in an internal medicine ward: The PRO-IRON study. *Eur J Haematol*. 2017;99:505-13.
29. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109:952-63.
30. Śliwńska A, Luty J, Aleksandrowicz-Wrona E, Malgorzewicz S. Iron status and dietary iron intake in vegetarians. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27:1383-9.
31. Clénin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, Kriemler S. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14196.
32. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation?. *Br J Haematol*. 2018;181(5):590-603.
33. Gómez Ramírez S, Remacha Sevilla AF, Muñoz Gómez M. La anemia del anciano. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:496-503.
34. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenwinkel P, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89:28-39.
35. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*. 2014;6:3587-600.
36. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, Matthys C. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proc Nutr Soc*. 2018;77:445-55.
37. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: an Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7:36-46.
38. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827-34.
39. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinck Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40:569-71.
40. Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*. 2008;320:1088-92.
41. Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loréal O, Troade MB. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. *Mutat Res*. 2018;777:52-63.
42. Warsch S, Byrnes J. Emerging causes of iron deficiency anemia refractory to oral iron supplementation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013;4:49-53.
43. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-76.
44. Schreiner P, Martinho-Grueber M, Studerus D, Vavricka SR, Tilg H, Biedermann L. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020;1-16.
45. Viguria Padilla F, Miján de la Torre. La pica: retrato de una entidad clínica poco conocida. *Nutr Hosp*. 2006;21:557-66.
46. Yanardag Acik D. Recognizing the unusual findings: cases of desiderosmia. *Clin Case Rep*. 2019;7:953-4.
47. Scheckel CJ, Yanardag Acik D, Ravindran A, Marshall A, Go R. Hapticophagia: tactile chew cravings in iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2020;95(5):E107DE108.
48. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless leg syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88:261-4.
49. Vallejo C, Correa F, Solarte H, Solano AF, Paz P, Fajardo L, Martínez DB. Prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario San José de Popayán. *Repert Med Cir*. 2017;26:17-21.
50. Benítez D. Pruebas diagnósticas. En: Remacha AF (ed.). *Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso*. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018. pp. 27-38.
51. Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1606S-14S.
52. Champion EW, DeLoughery TG. Microcytic Anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324-31.
53. Novo-Veleiro I, Temavasio-de la Vega HG, Marcos-Martin M, Gómez-Lesmes SP, de la Calle C, Llorente Cancho H, et al. Prevalencia e importancia pronostica de la anemia en pacientes pluripatológicos. *Galicia Clin*. 2012;73:11-20.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

54. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123:326-33.
55. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2017;42:16-23.
56. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338:768-72.
57. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017;31:225-33.
58. Urdampilleta Otegui A, Martínez Sanz JM, González-Muniesa P. Intervención dietético-nutricional en la prevención de la deficiencia de hierro. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2010;30:27-41.
59. Gómez-Ramírez S, Brill E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97.
60. Jericó Alba C, García Erce JA. Hierro oral como tratamiento de la ferropenia: ¿debe ser siempre la primera elección? *Med Clin (Barc)*. 2018;151:e27-e28.
61. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10:e0117383.
62. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol*. 2018;107:16-30.
63. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981-9.
64. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematology*. 2017;4:e524-33.
65. Goodsall TM, Walker T. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days in iron-depleted women. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23:228-9.
66. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232E9.
67. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, Nampoothiri RV, Mishra K, Jandial A, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Ann Hematol*. 2020;99:57-63.
68. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD009218.
69. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110:51-6.
70. Yılmaz B, Li H. Gut microbiota and iron: the crucial actors in health and disease. *Pharmaceuticals*. 2018;11:98.
71. Skrypnik K, Bogdański P, Schmidt M, Suliburska J. The effect of multispecies probiotic supplementation on iron status in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2019;192:234-43.
72. Adiki SK, Perla CK, Saha G, Katakam P, Theendra V. Enhancement in iron absorption on intake of chemometrically optimized ratio of probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v with iron supplement pearl millet. *Biol Trace Elem Res*. 2019;190:150-6.
73. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555:623-8.
74. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Aknight B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54:306-15.
75. Rampton DJ, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014;99:1671-6.
76. Vadhan-Raj S, Strauss W, Ford D, Bernard K, Boccia R, Li J, et al. Efficacy and safety of *N* ferumoxylol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron. *Am J Hematol*. 2014;89:7-12.
77. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis*. 2010;4:427-30.
78. Koo CH, Shin HJ, Cho H, Ryu JH. The effect of perioperative intravenous iron on hemoglobin in surgical patients: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2020;246:42-51.
79. Nielsen DH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e963.
80. Schaefer B, Wörtinger P, Finkenstedt A, Braithwaite V, Viveiros A, Effenberger M, et al. Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. *PLoS One*. 2016;11:e0167146.



81. Meybohm P, Froessler B, Goodnough LT, Klein AA, Muñoz M, Murphy MF, et al. Simplified international recommendations for the implementation of patient blood management (SIR4PBM). *Periop Med (Lond)*. 2017;6:5.
82. Wise J. Life as a physician in general internal medicine. *BMJ*. 2020;368:m19.
83. Nathavitharana RL, Murray JA, D'Sousa N, Sheehan T, Frampton CM, Baker BW. Anaemia is highly prevalent among unselected internal medicine inpatients and is associated with increased mortality, earlier readmission and more prolonged hospital stay: an observational retrospective cohort study. *Intern Med J*. 2012;42:683-91.
84. Dharmarajan TS, Avula S, Norkus EP. Anemia increases risk for falls in hospitalized older adults: an evaluation of falls in 362 hospitalized, ambulatory, long-term care, and community patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7:287-93.
85. Zaninetti C, Klersy C, Scavariello C, Bastia R, Balduini CL, Invernizzi R. Prevalence of anemia in hospitalized internal medicine patients: Correlations with comorbidities and length of hospital stay. *Eur J Intern Med*. 2018;51:11-7.
86. Hug BL, Tichelli A, Benkert P, Stirnimann G, Schifferli JA. Diagnosis and treatment of iron deficiency in medical inpatients at a Swiss tertiary university referral hospital: a retrospective observational cohort study of clinical practice. *Swiss Med Wkly*. 2013;143w13847.
87. García Erce JA, Altés A, López Rubio M, Remacha AF; en representación del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas y papel del hierro intravenoso: recomendaciones del Grupo Español de Eritropatología de la SEHH. *Rev Clin Esp*. 2020;220:31-42.
88. Vetrano DL, Zucchelli A, Marconi E, Levi M, Pegoraro V, Cataldo N, et al. Predictors of iron-deficiency anemia in primary care older adults: a real-world European multi-country longitudinal study. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jan 1. Online ahead of print.
89. Gual N, Yuste Font A, Enfedaque Montes B, Blay Pueyo C, Martín Álvarez R, Inzitari M. Perfil y evolución de pacientes crónicos complejos en una unidad de subagudos. *Aten Primaria*. 2017;49:510-7.
90. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *Hemasphere*. 2018;2:e40.
91. Urrutia A, Sacanella E, Mascaro J, Formiga F. Anemia en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:291-7.
92. Pérez G, García-Erce JA. Anemia en el paciente crítico séptico y traumatológico. En: Remacha AF (ed.). Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018. pp. 77-94.
93. Jandu AS, Vidgeon S, Ahmed N. Anaemia and transfusion triggers in critically ill patients - What we have learnt thus far. *J Intensive Care Soc*. 2019;20:284-9.
94. Muñoz M, Gómez-Ramírez S. Is there a role for iron supplementation in critically ill patients? *Med Intensiva*. 2019;43:103-7.
95. García-Erce JA. Déficit de hierro y anemia perioperatoria. En: Remacha AF (ed.). Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018. pp. 95-108.
96. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e415-25.
97. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. Consensus Statement. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72:233-47.
98. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of perioperative iron deficiency anemia. *Acta Haematol*. 2019;142:21-9.
99. Zohora F, Bidad K, Pourpak Z, Moïn M. Biological and immunological aspects of iron deficiency anemia in cancer development: a narrative review. *Nutr Cancer*. 2018;70:546-56.
100. Ludwig H, Möldür E, Endler G, Höbl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol*. 2013;24:1886-92.
101. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:2293-306.
102. Nakama H, Zhang B, Fattah AA, Zhang X. Colorectal cancer in iron deficiency anemia with a positive result on immunochemical fecal occult blood. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15:271-4.
103. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110.
104. Kenar G, Köksöy EB, Ürün Y, Utkan G. Prevalence, etiology and risk factors of anemia in patients with newly diagnosed cancer. *Support Care Cancer*. 2020 Feb 21. Online ahead of print.
105. Alexandre L, Manning C, Chan SSM. Prevalence of gastrointestinal malignancy in iron deficiency without anaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;72:27-33.

DEFICIENCIA DE HIERRO EN MEDICINA INTERNA

106. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Löscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30-8.
107. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol [Engl Ed]*. 2016;69:1167.e1-e85.
108. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:1958-66.
109. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:782-93.
110. Mirdamadi A, Arefeh A, Garakyaraghi M, Pourmoghadam A. Beneficial effects of the treatment of iron deficiency on clinical condition, left ventricular function, and quality of life in patients with chronic heart failure. *Acta Biomed*. 2018;89:214-8.
111. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: a contemporary review on indetermined conditions. *Eur J Intern Medicine*. 2018;52:1-7.
112. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98.
113. Mistry R, Hosoya H, Kohut A, Ford P. Iron deficiency in heart failure, an underdiagnosed and undertreated condition during hospitalization. *Ann Hematol*. 2019;98:2293-7.
114. Lavoie AJ. Iron deficiency in heart failure: getting to the guidelines. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35:133-7.
115. Cherayil BJ. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload. *Arch Immunol Ther Exp [Warsz]*. 2010;58:407-15.
116. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29:401-9.
117. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1068-78.
118. Del Castillo-Rueda A, Khosravi-Shahi P. Papel del hierro en la interacción entre el huésped y el patógeno. *Med Clin [Barc]*. 2010;134:452-6.
119. Locatelli F, Bârâny P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346-59.
120. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:302-16.
121. Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy: a critical evaluation. *Hemodial Int*. 2017;21:Suppl 1:S125-S131.
122. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, Portolés JM. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Aten Primaria*. 2018;50:60-4.
123. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:456-68.
124. González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, et al. Prevalencia de déficit de hierro sin anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal y su impacto en la calidad de vida. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:22-9.
125. Jimenez KM, Gasche C. Management of iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Acta Haematol*. 2019;142:30-6.
126. Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF, Quinlan GJ. The "Iron"-y of iron overload and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1103-12.
127. Plesner LL, Schoos MM, Dalsgaard M, Goetze JP, Kjæller E, Vestbo J, Iversen K. Iron Deficiency in COPD Associates with increased pulmonary artery pressure estimated by echocardiography. *Heart Lung Circ*. 2017;26:101-4.
128. Patel MS, McKie E, Steiner MC, Pascoe SJ, Polkey MI. Anaemia and iron dysregulation: untapped therapeutic targets in chronic lung disease? *BMJ Open Respir Res*. 2019;6:e000454.
129. Rathi V, Ish P, Singh G, Tiwari M, Goel N, Gaur SN. Iron deficiency in non-anemic chronic obstructive pulmonary disease in a predominantly male population: an ignored entity. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020 Feb 6;90(1).
130. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:205-15.
131. Sonnweber T, Pizzini A, Tancevski I, Löffler-Ragg J, Weiss G. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. *Intern Emerg Med*. 2020 Feb 10. Online ahead of print.
132. Gettle LS, Harden A, Bridges M, Albon D. Prevalence and risk factors for iron deficiency in adults with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract*. 2020 Jan 29. Online ahead of print.



133. Katuzna-Czyz M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Wos H, Wigcek S. Serum hepcidin level as a marker of iron status in children with cystic fibrosis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:3040346.
134. Avni T, Reich S, Lev N, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for restless legs syndrome - A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2019;63:34-41.
135. Lillo-Triguero L, Del Castillo-Rueda A, Morán-Jiménez MJ, Guzmán-De Villoria JA, Guillem A, Peñalba-Adrados R. Brain iron accumulation in dysmetabolic iron overload syndrome with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2014;15:1004-5.
136. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD007834.

WEBS

- Vivir con deficiencia de hierro. www.deficienciadehierro.com
- International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine. <https://bioiron.org>
- Grupo Español de Eritropatología. <https://eritropatologia.com>
- Iron Disorders Institute. www.irondisorders.org
- The Curriculum in Iron Metabolism & Related Disorders. www.ironcurriculum.esh.org
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>



XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

