

# CINETICA DEL HIERRO

ENFOQUE FISIOLÓGICO  
Y  
SUS IMPLICANCIAS FISIOPATOLÓGICAS























Por qué Marte luce rojo en el cielo de la noche?

La respuesta, por supuesto, tiene que ver con Hierro



En la génesis del sistema solar, la energía estelar se originaba de la fusión de dos núcleos livianos que se combinaban para formar un núcleo más pesado en una reacción termonuclear.



*Lagoon Nebula, an example of a supernova,  
by the time to blow up*

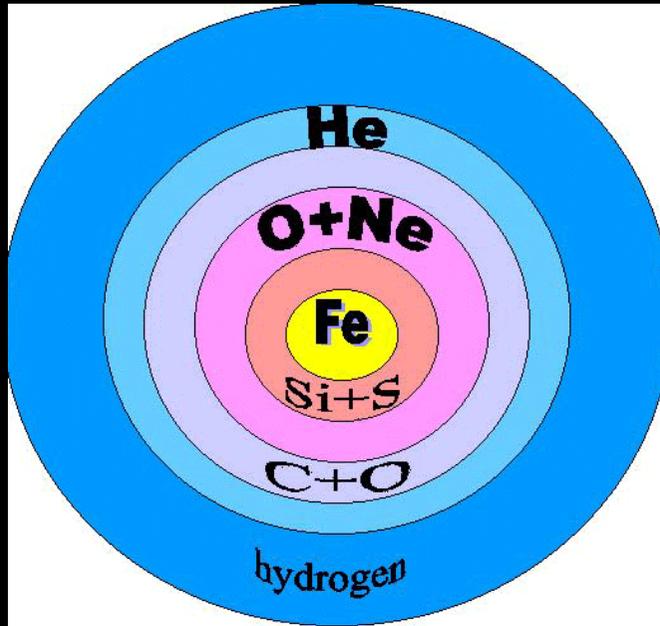
Este fenómeno se conoce como *nucleosíntesis*, el mecanismo por el cual la fusión de 4 núcleos de Hidrógeno hacen un núcleo de Helio-4, desarrollando así la gran masa de energía que actualmente libera nuestro Sol.

Sin embargo.....

El proceso nucleosintético no termina con el Helio, ya que núcleos más grandes también se pueden fusionar en estrellas brillantes que a su vez darán origen a elementos más pesados.



El final de la cadena nuclear de quemado se define por la formación de Hierro elemental, que es una estructura nuclear particularmente estable.

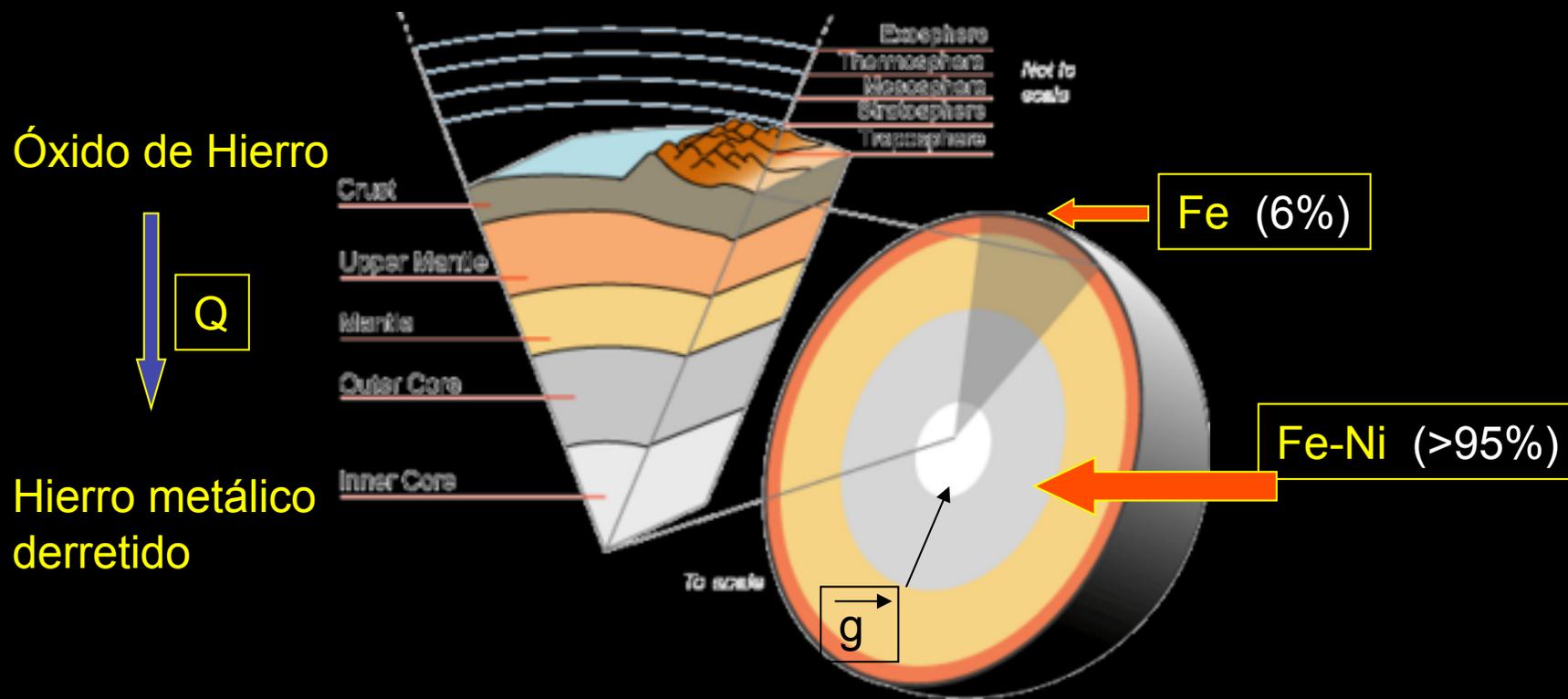


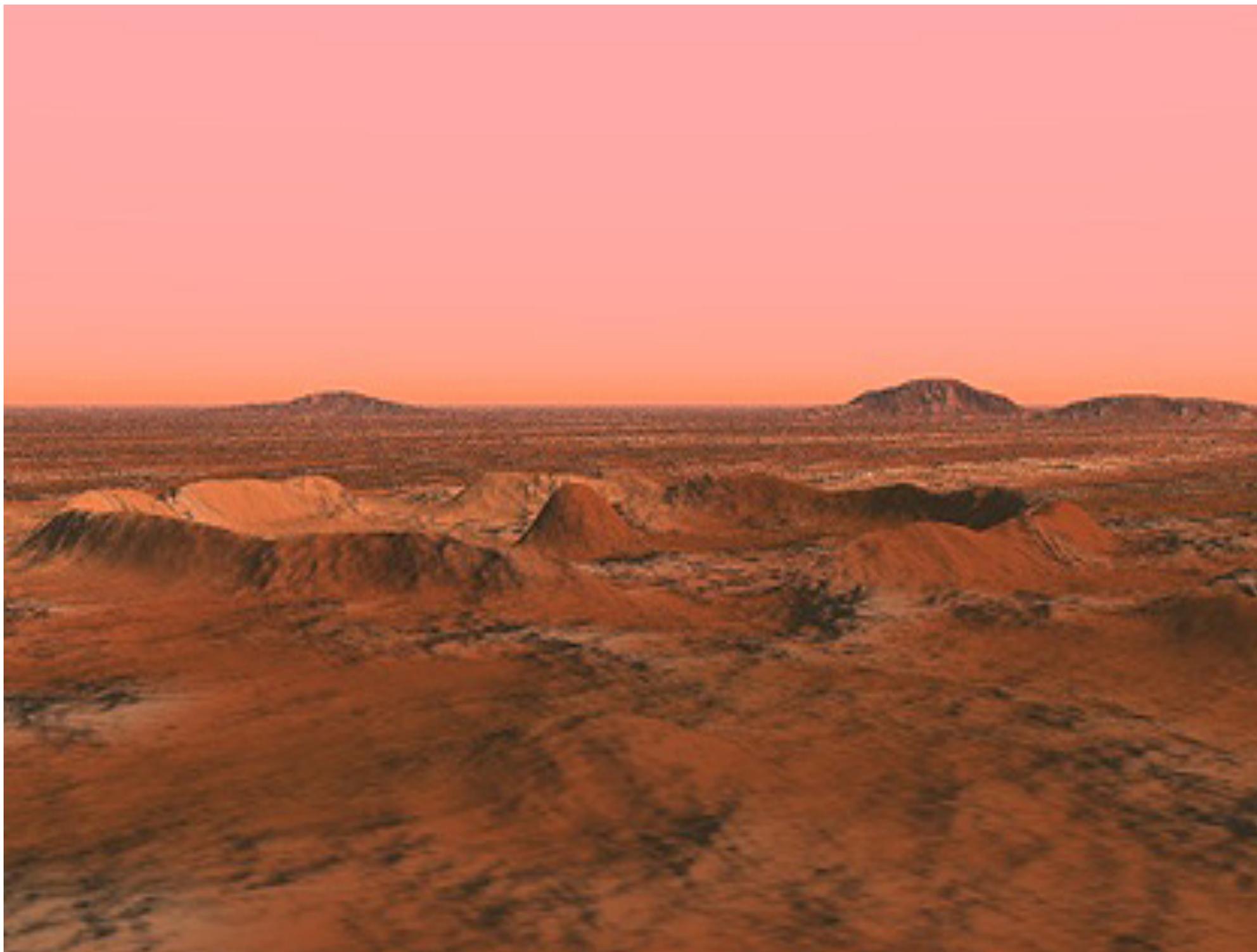
Composición y capas de una estrella:

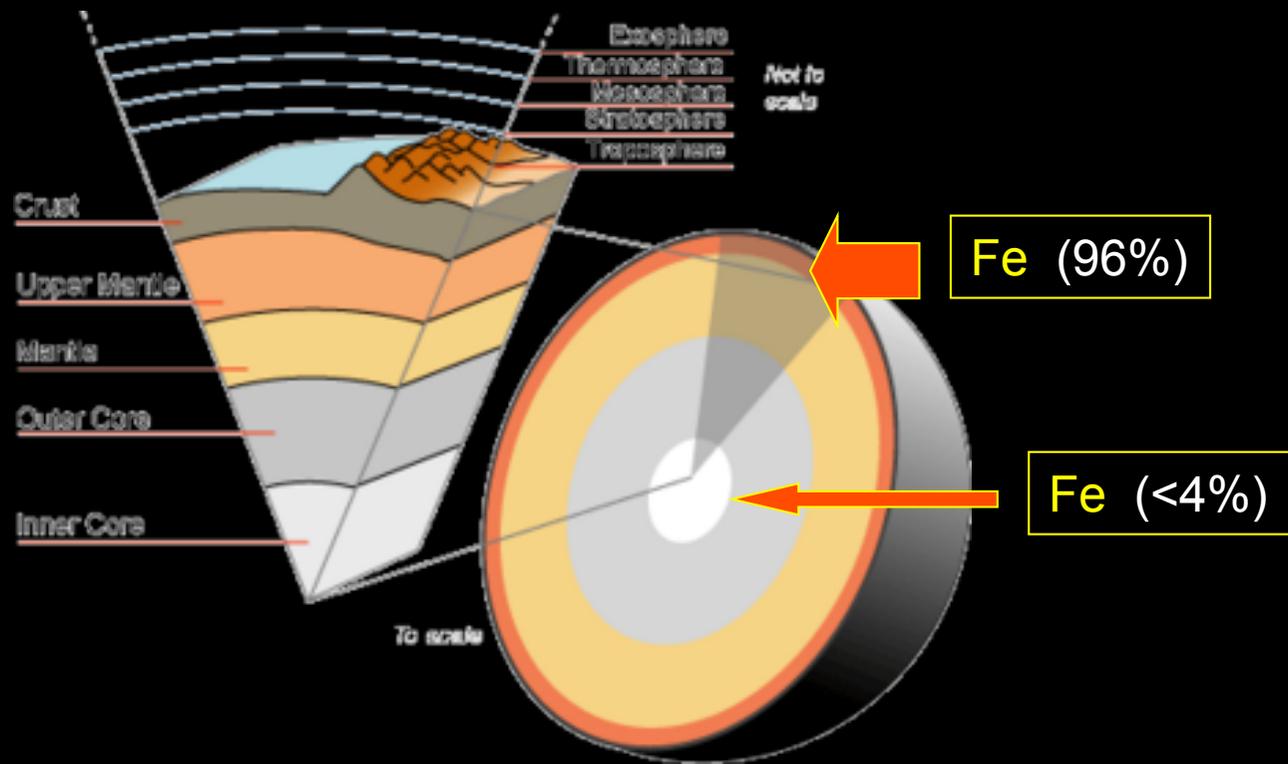
Debido a que la síntesis de la fusión nuclear de elementos que son más pesados que el Hierro en realidad consumen energía en lugar de liberarla, para el momento en el que una estrella formó un núcleo de Hierro, ya se hubo apagado.



Ya que la materia de las estrellas termina formando a los planetas, el Hierro es abundante en la Tierra.









Marte nunca consiguió temperaturas lo suficientemente altas como la Tierra como para derretir el óxido de Hierro hacia su centro... como consecuencia, Marte tiene proporcionalmente más óxido de Hierro en las capas más superficiales de su corteza, dando origen a su particular color rojizo.

*Entonces, Yavé formó al hombre del polvo de la tierra,  
y sopló en sus narices aliento de vida,  
y existió el hombre con aliento y vida.*

*Gén 2,7*

El Hierro es igualmente de abundante tanto en la tierra como en el Hombre

Es el metal de transición más abundante en el organismo,  
siendo un nutriente esencial requerido por cada célula de la economía.

Una característica esencial del Hierro es su capacidad de pasar del estado ferroso (reducido) al férrico (oxidado) y viceversa.

Este ciclado reversible redox lo convierte cuantitativamente en el elemento catalítico más importante en la enzimología humana, con roles cruciales en la fosforilación oxidativa, el metabolismo oxidativo, el crecimiento celular, el transporte y el almacenamiento de oxígeno, óxido nítrico y monóxido de carbono, el metabolismo del músculo y los mecanismos de defensa.

El Hierro juega un papel fundamental en las respuestas del hombre a los agentes infecciosos.

Muchas proteínas de defensa, como la lactoferrina, la siderocalcina o lipocalina-2, secuestran Hierro en los tejidos infectados y se disminuye la disponibilidad del mismo para las bacterias.

A nivel sistémico, la hipoferremia se ve en forma temprana durante una infección, y si se prolonga, conlleva a la anemia propia de la inflamación (anemia de las enfermedades crónicas)

A pesar de la abundancia del Hierro en la naturaleza y en el cuerpo humano, su absorción, transporte, almacenamiento y excreción están finamente regulados.

El adulto contiene aproximadamente 4 g de Hierro

2 g están en la hemoglobina

1 g en depósitos tisulares (hígado)

1 g en mioglobina y otras proteínas)

El pool lábil de Hierro contiene sólo 70 mg de Hierro

Dieta: 10-20 mg/día

1-2 mg de Hierro se pierden por día



1-2 mg de Hierro se absorben por día

Aproximadamente 20mg de Hierro se reciclan diariamente por hemocateresis a través de los macrófagos.

Eritrocitos = 120 días



1% de los eritrocitos se reciclan por día

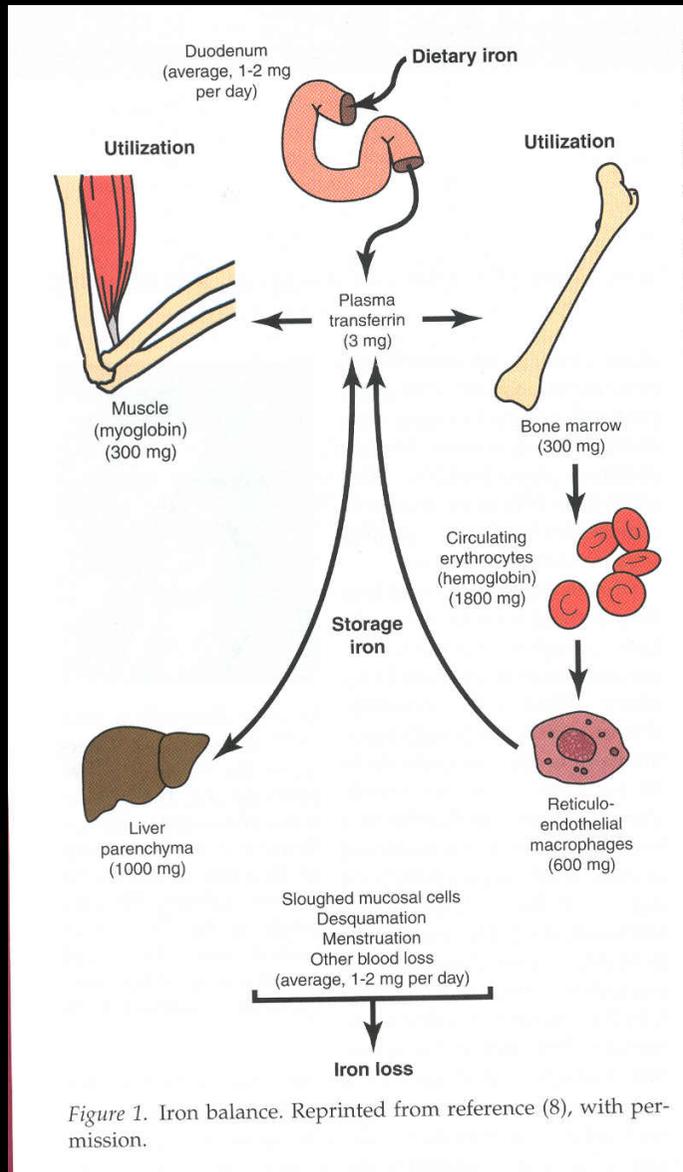
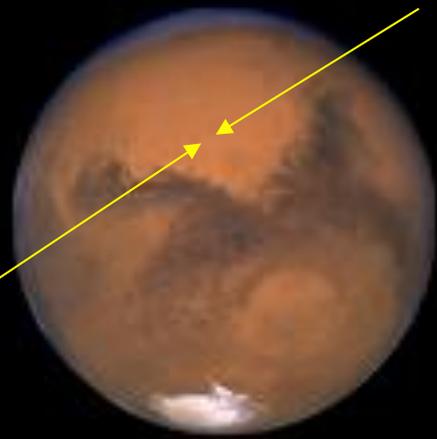


Figure 1. Iron balance. Reprinted from reference (8), with permission.

Entonces: Por qué el Hierro está tan precisamente regulado en el hombre?



CONSUMO DE OXÍGENO

$Fe^{+++}$

Radical libre

$O_2^{\bullet -}$

Oxidación bimolecular

Peroxidación lipídica, oxidación de ADN, proteínas

El secuestro de Hierro por medio de la Transferrina y la Ferritina y las proteínas reguladoras, llevan a prevenir la toxicidad de la química de los radicales libres que es catalizada por el Hierro libre

La absorción, el reciclado y el movimiento del Hierro de y hacia sus depósitos está sujeto a regulación por tres mayores influencias:

Estado sistémico del Hierro *(regulador de los depósitos)*

Requerimientos eritropoyéticos del Hierro *(regulador eritropoyético)*

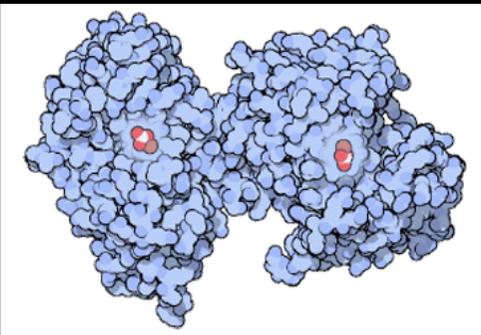
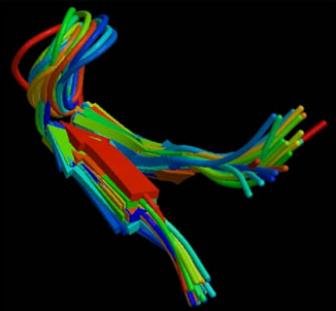
Efectos patológicos de la inflamación *(regulador inflamatorio)*

FERROPORTINA

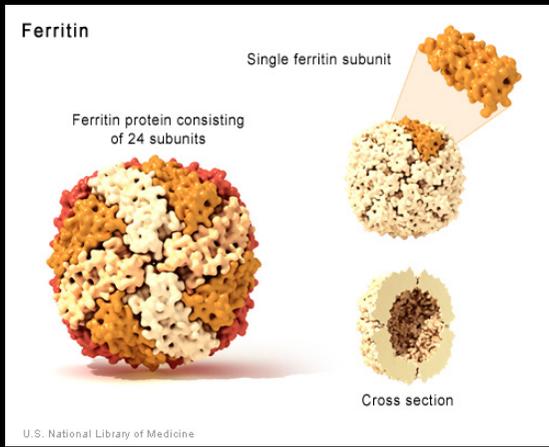
?

HEPCIDINA

TRANSFERRINA

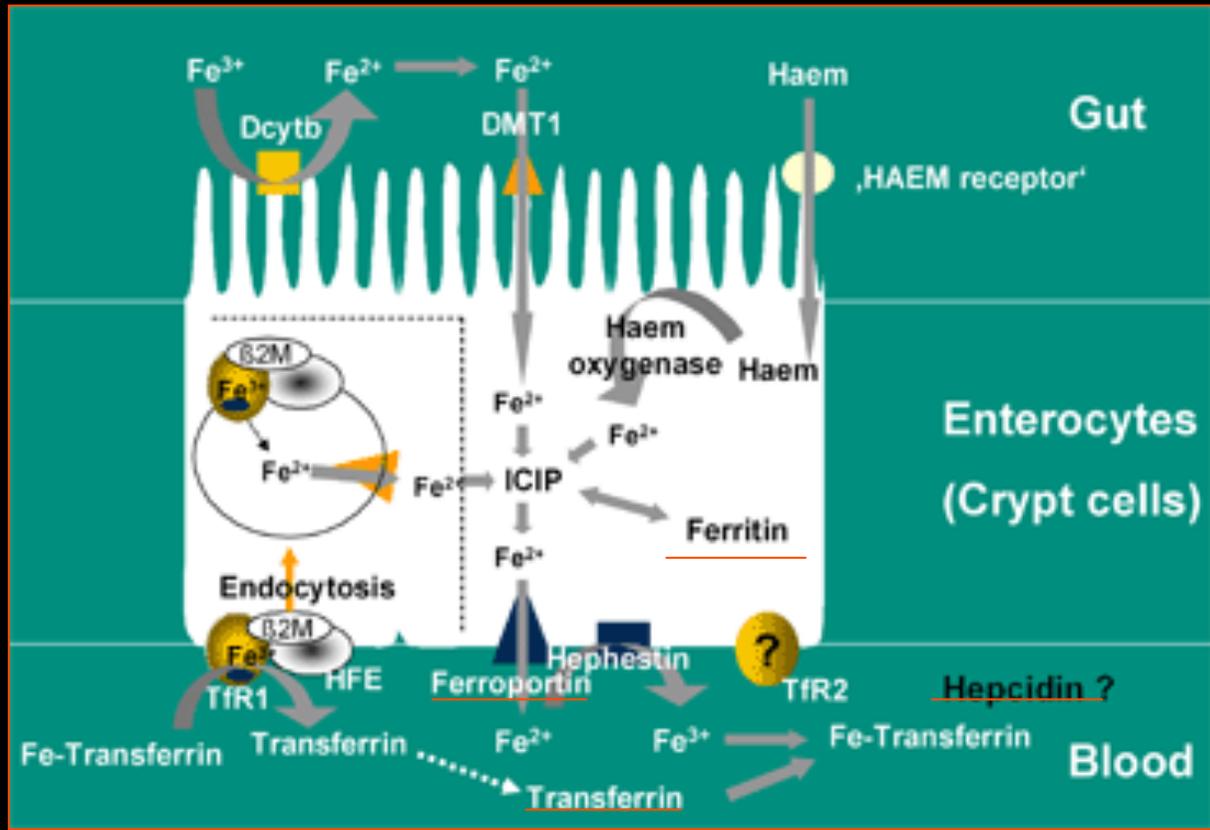


FERRITINA



$\Delta H^+$

$t_{1/2}$ :  
2 días

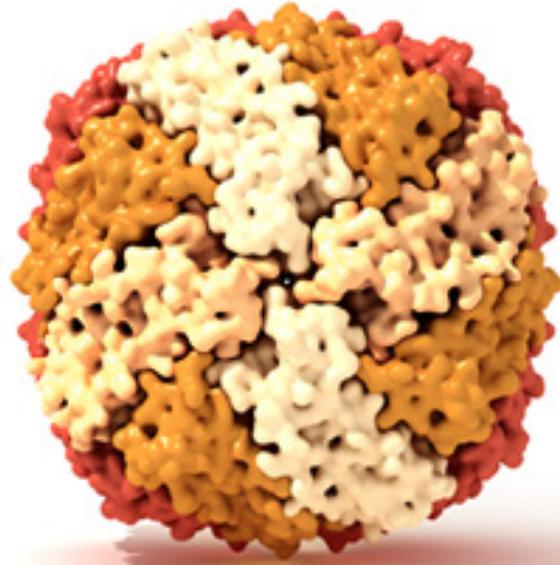


Mackenzie B. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289:G981-G986

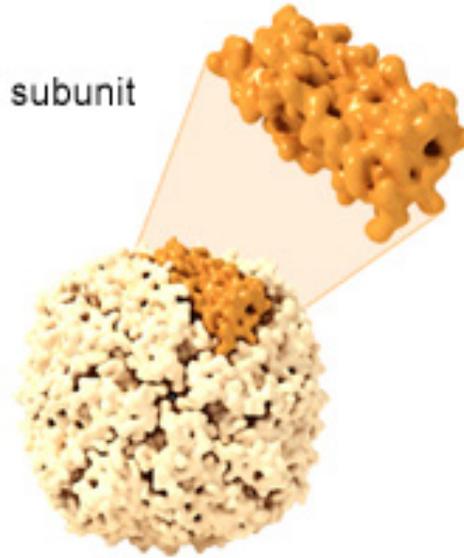
# FERRITINA

## Ferritin

Ferritin protein consisting of 24 subunits



Single ferritin subunit

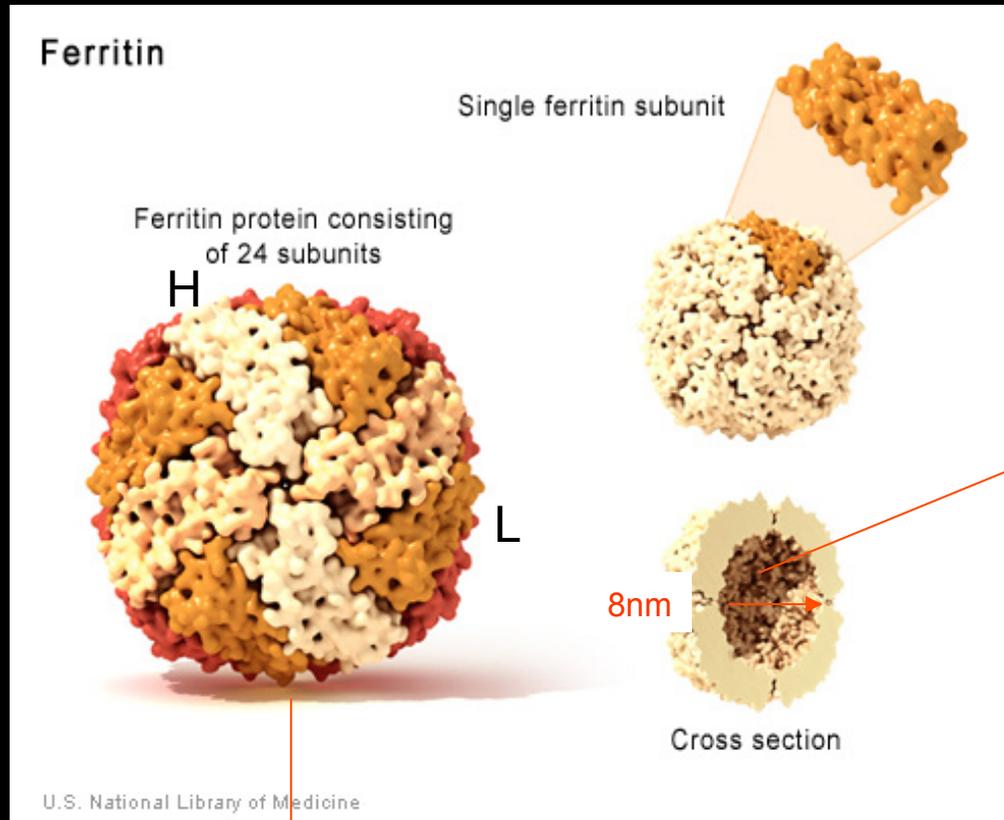


Cross section

# FERRITINA

Principal molécula de almacenamiento de Hierro en forma segura, soluble y regulable

Soluciona el riesgo de oxidación

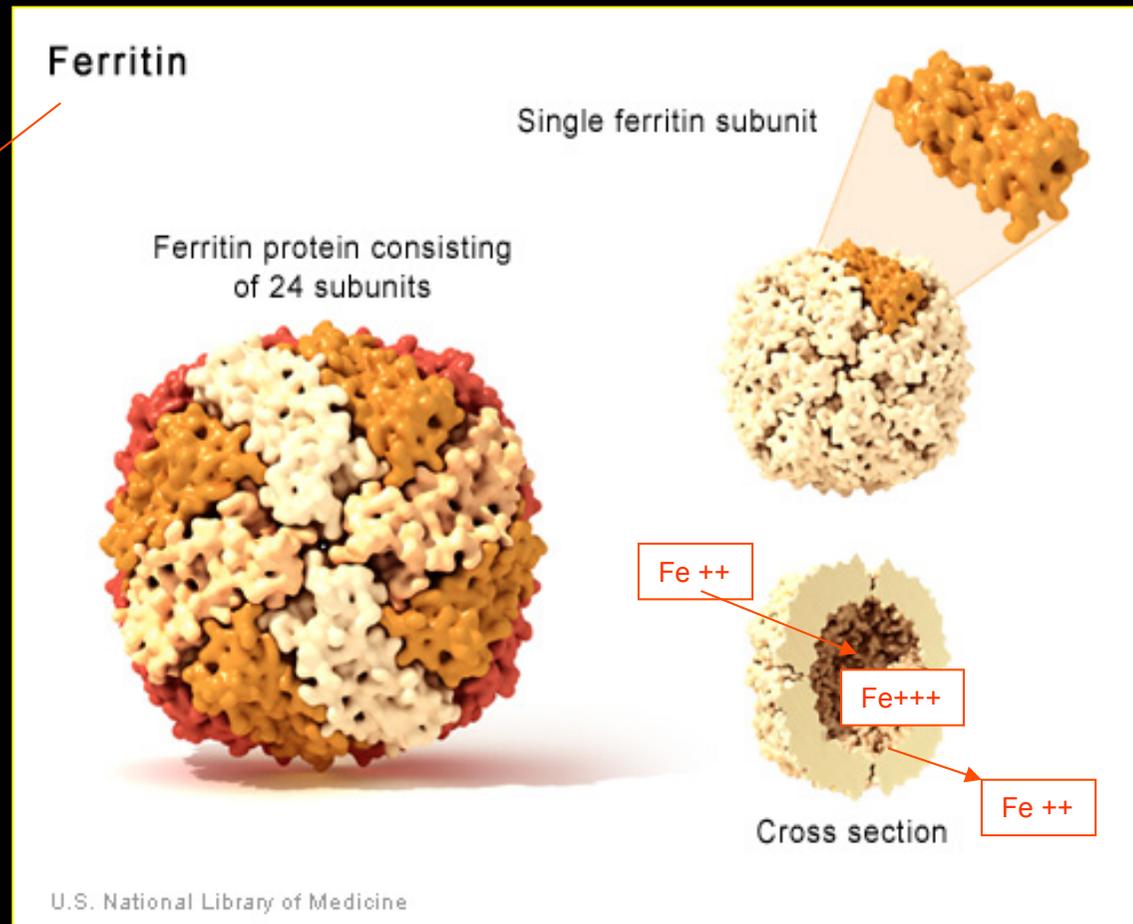


4500 átomos de Hierro

450,000- 800,000 Dalton

## Hemosiderina: la forma condensada de Ferritina

En todas las células



En una respuesta de fase aguda, las citoquinas pro-inflamatorias IL-1, TNF-alfa aumentan la síntesis de las subunidades H y L de la superficie de la ferritina y permitiendo la entrada de Hierro a la proteína y su almacenamiento intracelular.

Así grandes cantidades de ferritina almacenan Hierro y protegen al individuo de una peor infección, ya que el mismo es materia prima para las bacterias.

La hiperferrinemia inducida por la inflamación puede resultar entonces en una deficiencia funcional de Hierro, que puede resultar útil en una inflamación aguda, pero dañina en una inflamación crónica, llevando a una inflamación crónica.

Ferritina

No es una molécula de transporte



Transferrina

Ferritina tisular cumple función de almacenamiento

Ferritina sérica....???



Pero es la fracción que dosamos!!

Se cree que la ferritina sérica proviene de un leakage celular, facilitado por la inflamación

leakage



hígado

La ferritina sérica NO tiene Hierro!!!

*Kalantar-Zadeh K, CJASN 2006;1:S9-18*

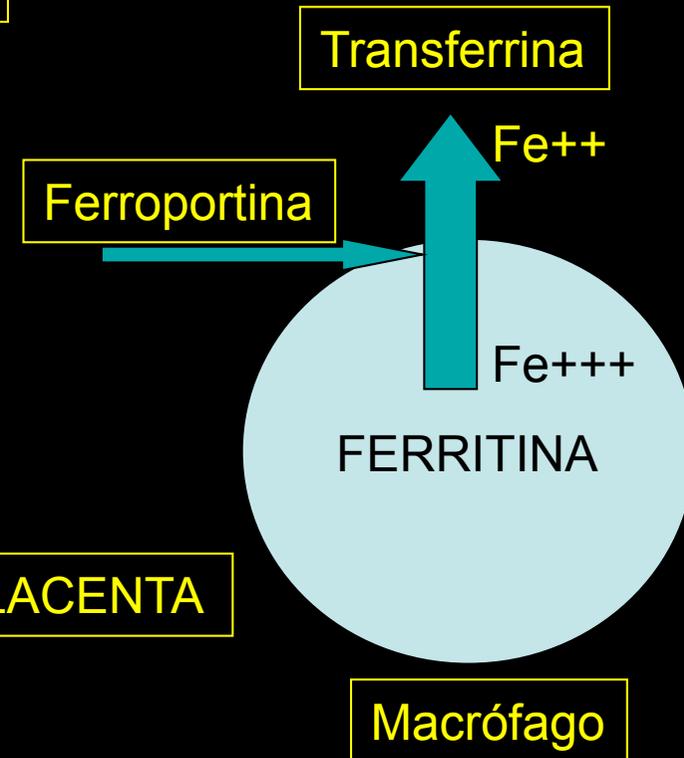
# FERROPORTINA

PROTEÍNA DE MEMBRANA MULTIPASO

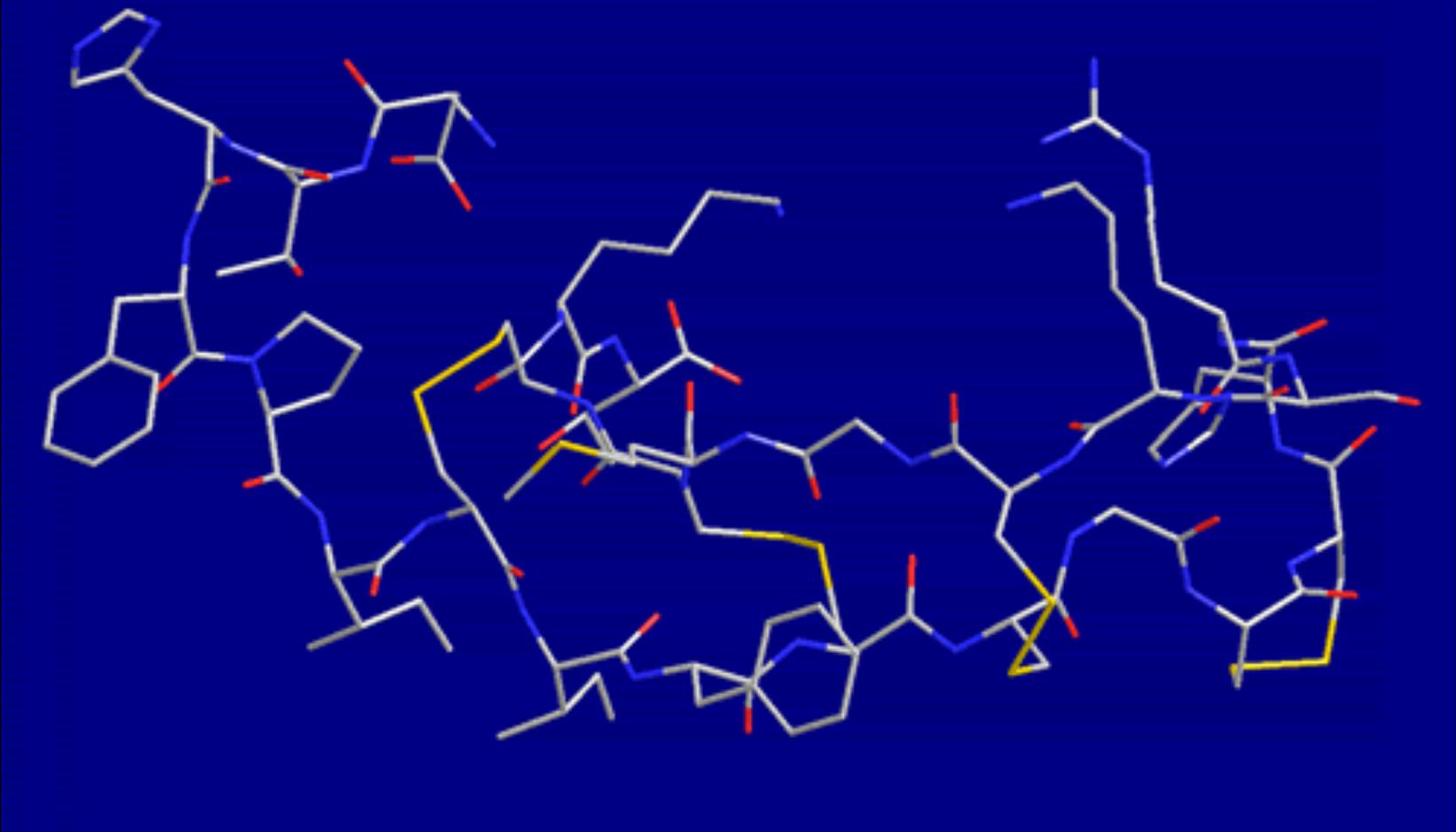
MOLECULA EXPORTADORA DE HIERRO

UNICO EFLUJO CELULAR DE HIERRO

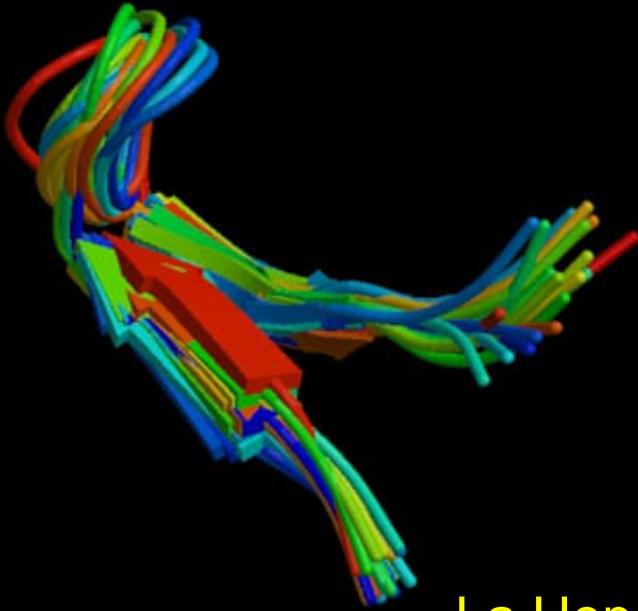
DUODENO, MACRÓFAGOS, HÍGADO, PLACENTA



# HEPCIDINA



## HEPCIDINA



La Heparidina es un péptido de 25 aa sintetizado y secretado por el hígado en respuesta a la sobrecarga de Hierro y a la inflamación.

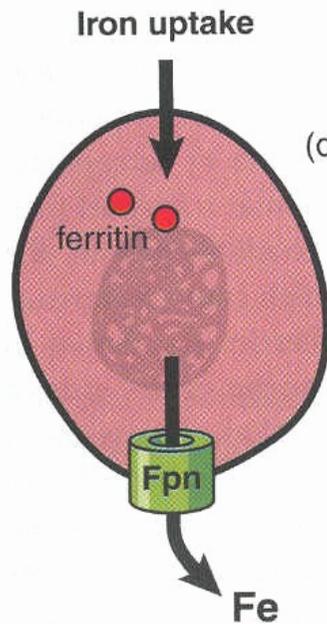
La Heparidina produce Hipoferremia.

La Heparidina controla la distribución del Hierro:

Baja Heparidina produce sobrecarga hepática de Hierro.

la Heparidina se excreta por vía renal

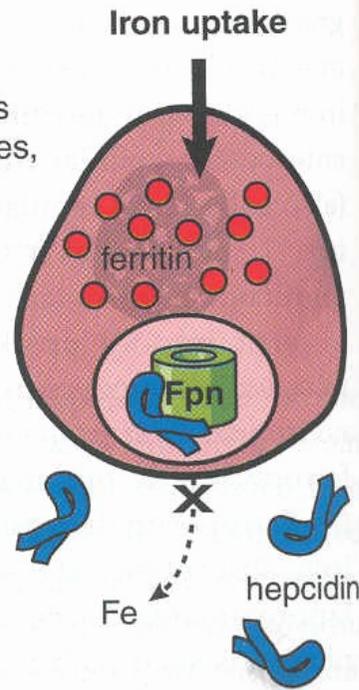
## Low hepcidin



Iron-exporting cells  
(duodenal enterocytes,  
macrophages,  
hepatocytes)

Iron release  
into plasma

## High hepcidin



*Figure 1.* Hepcidin regulates cellular iron export into plasma. When hepcidin concentrations are low, ferroportin (Fpn) molecules are displayed on the plasma membrane and export iron. When hepcidin concentrations increase, hepcidin binds to ferroportin molecules and induces their internalization and degradation, and iron release is decreased progressively. Illustration by Josh Gramling—Gramling Medical Illustration.

La Hepcidina regula la exportación celular de Hierro al unirse a la ferroportina en la superficie celular, impidiendo la capacidad de las células de exportar Hierro.

Esto conlleva a niveles disminuídos de Hierro extracelular.



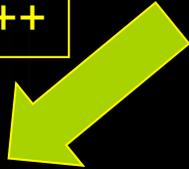
--- --



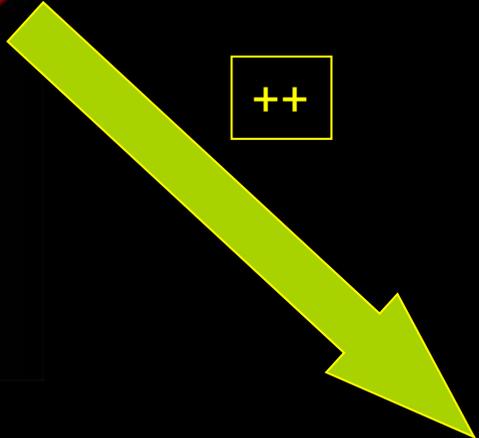
ERITROPOYESIS

ANEMIA

++



++



SOBRECARGA DE HIERRO  
INFLAMACIÓN  
CARGA DE HIERRO INTRAVENOSO

BLOQUEO DE LA ABSORCIÓN  
DE HIERRO AL UNIRSE  
A LA FERROPORTINA



INTERNALIZACIÓN Y DEGRADACIÓN  
DE LA FERROPORTINA



SE SUPRIME LA EXPORTACIÓN DE HIERRO

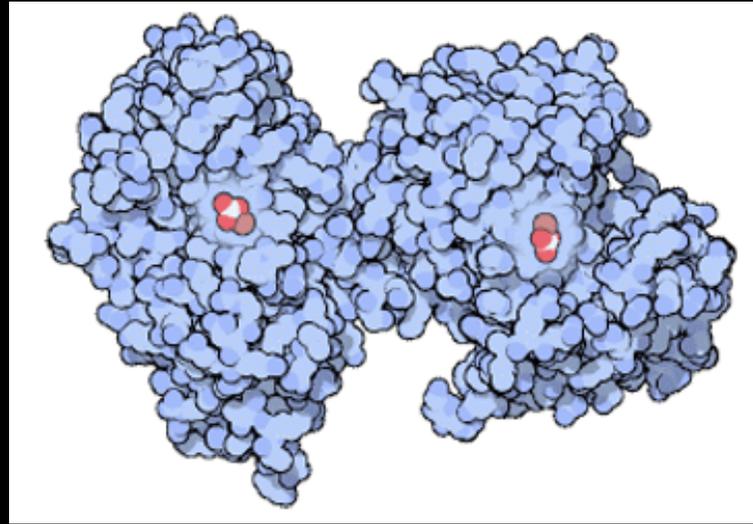
FERROPORTINA

CANAL DE EFLUJO DE HIERRO CELULAR

PRESENTE EN DUODENO, MACRÓFAGOS, HÍGADO

REGULADO POR LA HEPCIDINA

RECEPTOR DE LA HEPCIDINA

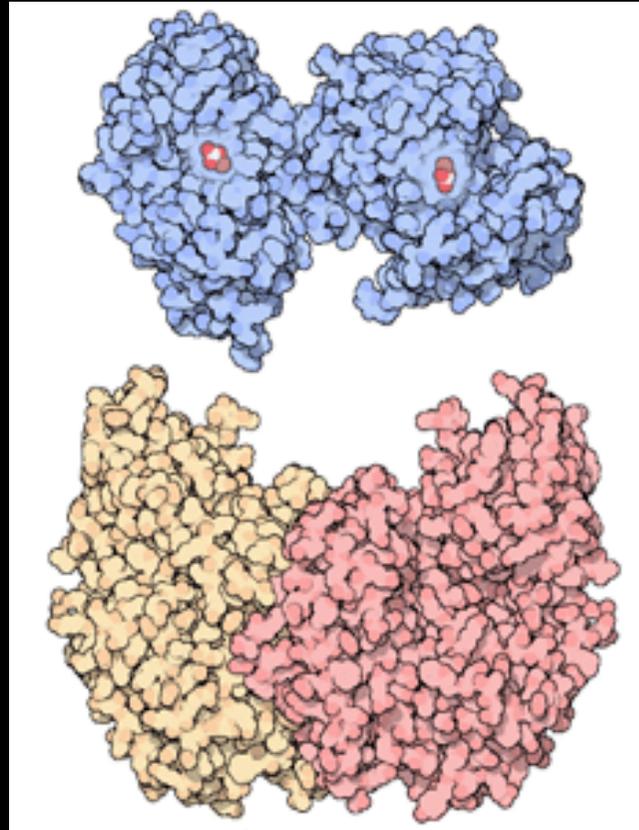


La Transferrina es una proteína transportadora de Hierro que se une firmemente al Hierro y protege a los tejidos de la toxicidad por Hierro.

La molécula tiene dos sitios de unión al Hierro en estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) iron.

Cuando está vacía se denomina apotransferrina. La capacidad total de unión al Hierro de la transferrina es limitado.

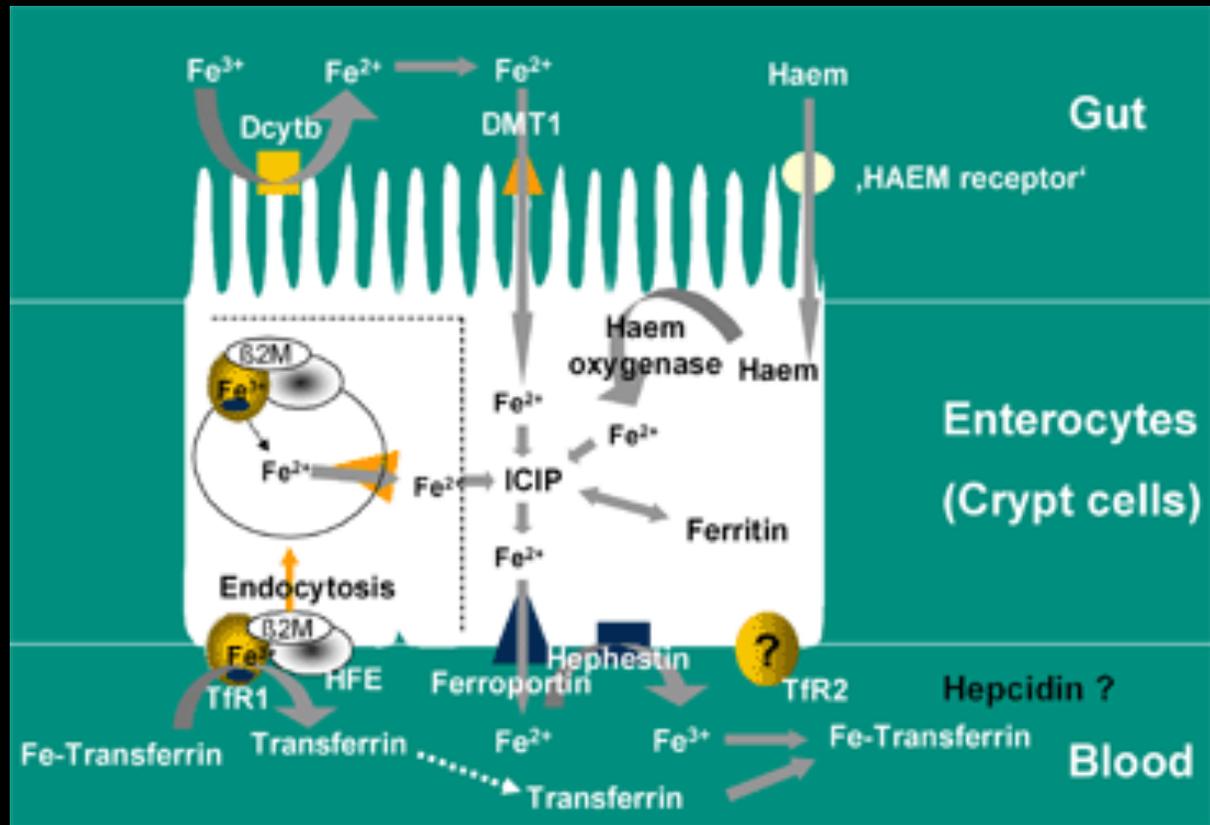
En estados de sobrecarga de Hierro la transferrina se satura y el Hierro liberado de las células (macrófagos, enterocitos) se unirán a otras proteínas para conformar la NTBI



Las células pueden controlar su captación de Hierro de la Transferrina circulante (arriba) al regular el número de receptores de Transferrina (abajo)

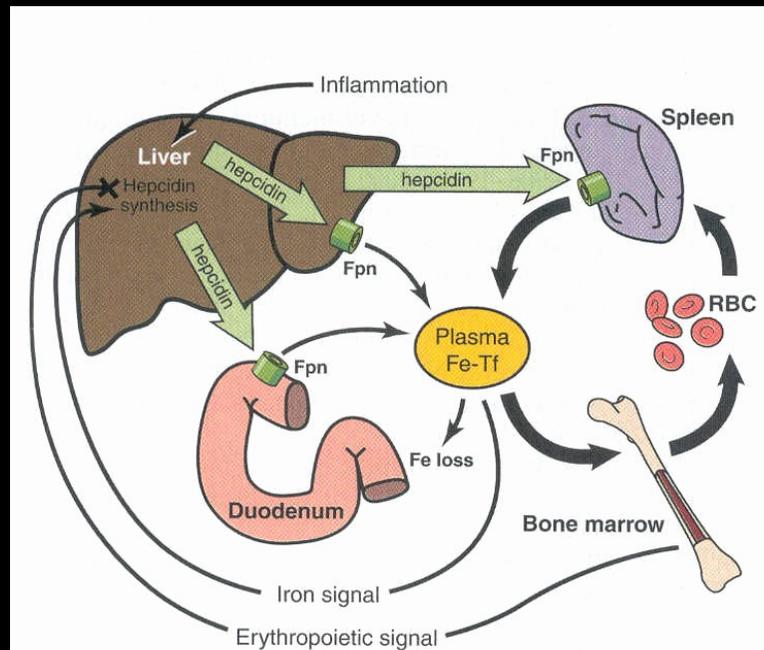
Casi todas las células tienen receptores de Transferrina, sobre todos en hepatocitos, eritroblastos y células con alto índice mitótico.

$t_{1/2}$ :  
2 días

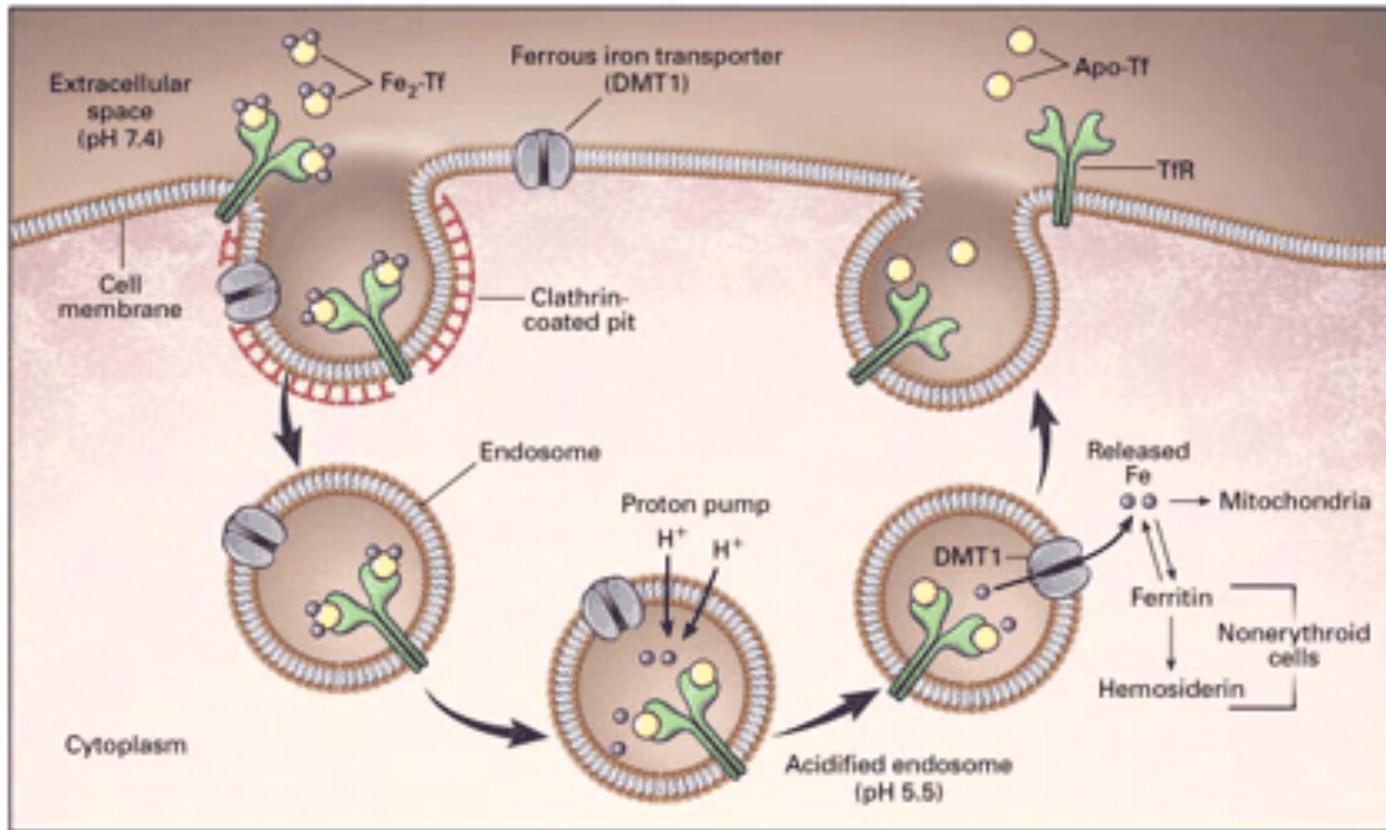


$\Delta H^+$

Mackenzie B. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289:G981-G986



*Figure 2.* Systemic iron homeostasis. By regulating ferroportin, hepcidin controls the entry of iron into plasma. The major iron flows that are regulated by hepcidin–ferroportin interactions include the release of iron from macrophages that recycle iron in the spleen and other organs, dietary iron absorption in the duodenum, and the release of iron from storage in hepatocytes. The feedback stimulation of hepcidin by plasma iron saturation and iron stores ensures that extracellular iron concentration and iron stores stay within normal limits. Hepcidin synthesis is suppressed by erythropoietic activity, ensuring a sufficient supply of iron to the bone marrow when demand for erythrocytes is high. During inflammation, hepcidin production is stimulated and iron entry into plasma is inhibited, causing the hypoferrremia and anemia of inflammation. Illustration by Josh Gramling—Gramling Medical Illustration.



**Figure 2.** The Transferrin Cycle.

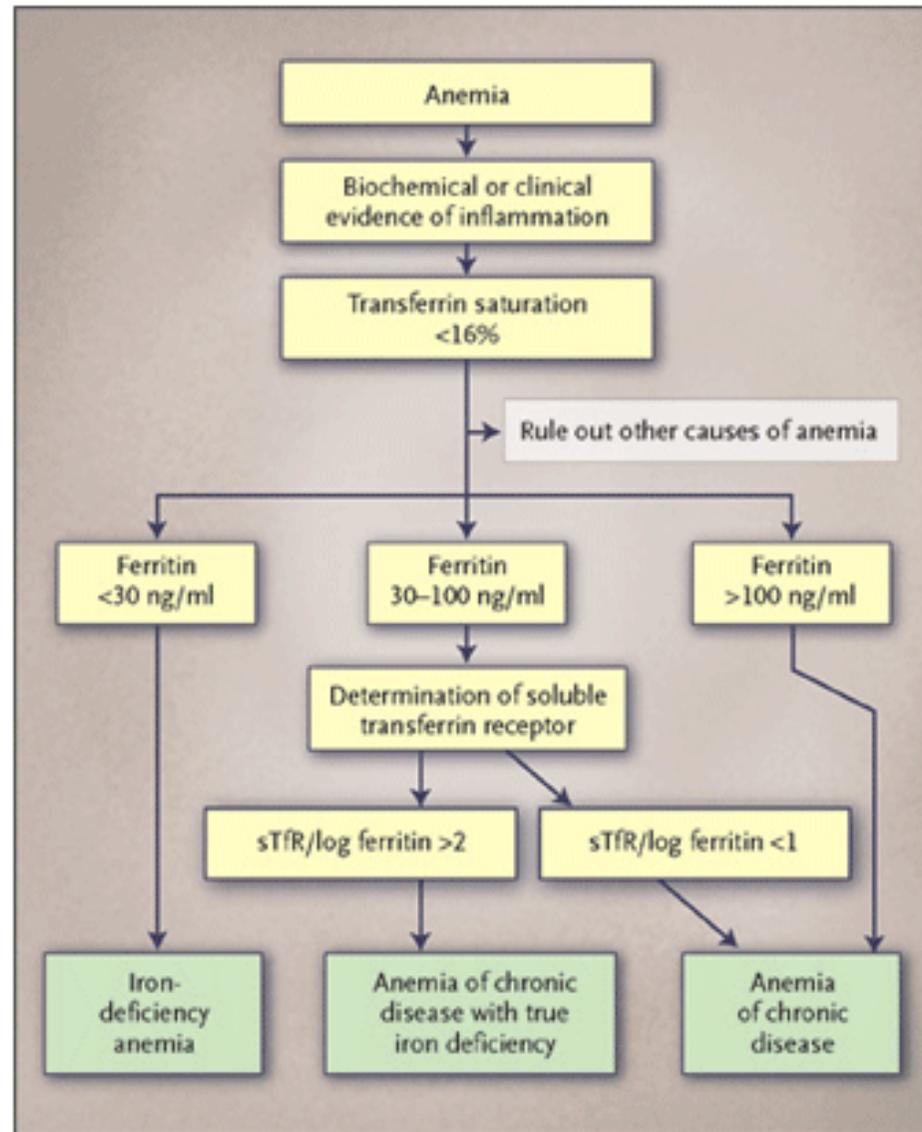
Iron-laden transferrin (Fe<sub>2</sub>-Tf) binds to transferrin receptors (TfR) on the surface of erythroid precursors. These complexes localize to clathrin-coated pits, which invaginate to form specialized endosomes.<sup>2</sup> A proton pump decreases the pH within the endosomes, leading to conformational changes in proteins that result in the release of iron from transferrin. The iron transporter DMT1 moves iron across the endosomal membrane, to enter the cytoplasm.<sup>3</sup> Meanwhile, transferrin (Apo-Tf) and transferrin receptor are recycled to the cell surface, where each can be used for further cycles of iron binding and iron uptake. In erythroid cells, most iron moves into mitochondria, where it is incorporated into protoporphyrin to make heme. In nonerythroid cells, iron is stored as ferritin and hemosiderin.

HEMOCROMATOSIS

ANEMIAS CRÓNICAS

ANEMIAS EN ESTADOS INFLAMATORIOS AGUDOS

# ALGORITMO



# ALGORITMO

	FERRITINA ng/ml			
	< 200	200-500	500-2000	> 2000
Situación clínica	Déficit absoluto de Fe ↓	Tanto con déficit absoluto como funcional de Fe ↓	Inflamación, infección, enfermedad hepática, malignidad	Sobrecarga de Fe
Asociación con depósitos de Hierro	 Ferritina ↓ ↔ Fe ↓	 Ferritina ↓ ↔ Fe ↑	 Ferritina ↓ ↔ Fe ↑ ↑ ↑	 Ferritina ↑ ↑ ↑ ↔ Fe ↑
Significado de la ferritina	Ferritina = Fe	Ferritina = Fe + inflamación + otros	Ferritina = Fe + inflamación + otros	Ferritina = Fe
Recomendación	Fe	Fe si Saturación transferrina < 50%	PCR, hepatograma, MIS, infección, Malignidad. Dar Fe si Sat Transf < 50%	Evitar Fe



*Con el sudor de tu frente comerás el pan hasta que vuelvas a la tierra,  
pues de ella fuiste sacado. Porque eres polvo y al polvo volverás.*

*Gén 3,19*

*Where shall we three meet again?*



*Macbeth, William Shakespeare*