

Proteínas del metabolismo del hierro. Aplicaciones clínicas

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Proteínas
Fase 3. Versión 4
Preparado por David Pérez Surribas y José Antonio Viedma

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objeto
2. Magnitudes proteicas en la exploración del metabolismo del hierro
 - 2.1. Transferrina
 - 2.1.1. Capacidad de fijación de hierro
 - 2.1.2. Coeficientes de saturación
 - 2.2. Ferritina
 - 2.3. Receptor soluble de transferrina
 - 2.3.1. Índices que relacionan receptor soluble de transferrina y ferritina
3. Recomendaciones para la práctica clínica
 - 3.1. Detección de deficiencia de hierro
 - 3.2. Diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica y anemia de enfermedades crónicas
 - 3.3. Detección de deficiencia de hierro en presencia de inflamación y anemia de enfermedades crónicas
 - 3.4. Terapia con eritropoyetina humana recombinante y deficiencia funcional de hierro
 - 3.5. Cribado de la hemocromatosis hereditaria
4. Bibliografía

0. INTRODUCCIÓN

El hierro es el elemento traza esencial más abundante del organismo. El hierro es necesario para:

- la proliferación y diferenciación celular
- el transporte y la fijación de oxígeno
- la síntesis de ADN
- la síntesis de proteínas mitocondriales necesarias para el transporte de electrones y la producción de energía
- la regulación de la expresión postranscripcional de diferentes genes

El hierro posee la capacidad de aceptar o donar un electrón fácilmente (potencial redox) y puede existir en las dos formas interconvertibles Fe(II) y Fe(III). La forma oxidada de hierro Fe(III) es muy poco soluble a pH fisiológico (10^{-18} mol/L) y por otra parte, el exceso de la forma reducida Fe(II) es potencialmente tóxico debido a la formación de radicales libres de oxígeno: $\text{Fe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe(III)} + \text{OH}^\cdot + \text{OH}^\cdot$ (reacción de Fenton). Las especies reactivas de oxígeno son citotóxicas a nivel de las membranas celulares (lipoperoxidación), proteínas y ácidos nucleicos (1).

Composición de la Comisión: E. Bergón Jiménez, L. Borque de Larrea, M. Cortés Rius, M. A. Diéguez Junquera, M. García Montes, I. Llompart Alabern, C. Martínez Brú, D. Pérez Surribas, T. Rodríguez González, J.A. Viedma Contreras (presidente).

Debido al potencial tóxico del exceso de hierro intracelular, el balance del hierro – captación, transporte, almacenamiento y utilización – está altamente regulado a nivel celular (existencia de numerosas proteínas reguladoras) y del organismo (control de la absorción intestinal, el almacenamiento hepático y la liberación de hierro por los macrófagos) (1-5).

Como consecuencia de su complejidad, la prevalencia de los desórdenes de la homeostasis del hierro es muy elevada, incluye diferentes manifestaciones clínicas y abarca todo el espectro desde la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica hasta la sobrecarga férrica (hemocromatosis) (1,4,6).

El contenido total del hierro del organismo, 3 a 4 g, se distribuye en tres compartimentos: funcional, de depósito y plasmático (de transporte).

Aproximadamente el 60-70% del contenido de hierro del organismo está constituido por hierro funcional que se localiza esencialmente en la hemoglobina de los hematíes maduros (circulación) y precursores eritroides (médula ósea), y el 10-15% en la mioglobina (músculo esquelético) y en los citocromos y enzimas de diferentes tejidos.

Entre el 20-30% del hierro total es almacenado en las células del parénquima hepático y en los macrófagos del sistema reticuloendotelial en forma de ferritina y hemosiderina (hierro de depósito).

Aproximadamente 3 mg de hierro (<0.1% del hierro del organismo) circulan en el plasma como un pool de hierro intercambiable unido a la transferrina. La transferrina facilita la distribución y el intercambio celular del hierro en los tejidos mediante la interacción con los receptores de transferrina celulares (1,2,6). Además la transferrina aumenta la solubilidad del Fe(III) en condiciones fisiológicas, y previene la formación de radicales libres de oxígeno citotóxicos.

Diariamente se absorben 1-2 mg de hierro de la dieta por los enterocitos duodenales para compensar las pérdidas habituales. Debido a la limitada disponibilidad de hierro a partir de la dieta, el organismo posee un sistema de reciclaje muy eficiente para la conservación del hierro. Los macrófagos del sistema reticuloendotelial proporcionan la mayor parte del hierro reutilizado a partir de la degradación de la hemoglobina de los hematíes viejos (eritrofagocitosis; vida media 120 días) y la cesión del Fe(III) a la transferrina.

La **deficiencia de hierro**, la alteración nutricional más común y ampliamente distribuida, es la principal causa de anemia, especialmente en niños en edad preescolar y adoles-

Abreviaturas no estandarizadas

hu-EPO: Eritropoyetina
CFTF: capacidad de fijación del hierro por la transferrina
ISTF: índice de saturación de transferrina

centes, mujeres en edad fértil y ancianos. La deficiencia de hierro se relaciona con aporte dietario de hierro inadecuado, malabsorción intestinal del hierro, requerimiento fisiológico aumentado de hierro (períodos de crecimiento rápido), pérdidas excesivas o crónicas de sangre, e infestaciones parasitarias. La deficiencia de hierro comprende tres etapas secuenciales:

- **Depleción de los depósitos de hierro**, caracterizada por la presencia de concentraciones plasmáticas de ferritina bajas.
- **Deficiencia de hierro funcional**. La eritropoyesis disminuye debido al aporte inadecuado de hierro a los precursores eritrocitarios de la médula ósea (eritropoyesis ferropénica por deficiencia relativa de hierro). Característicamente se observa ferropenia, índice de saturación de transferrina bajo, aumento de la concentración de transferrina y de receptor soluble de transferrina.
- **Anemia ferropénica**, deficiencia absoluta de hierro de depósito. La concentración sanguínea de hemoglobina se halla significativamente disminuida. La anemia ferropénica se caracteriza por hipocromía, microcitosis, y anisocitosis. La concentración plasmática de ferritina es baja, si no coexiste inflamación.

La **anemia de las enfermedades crónicas**, la segunda forma de anemia más prevalente, se asocia a inflamación crónica, y se caracteriza por una distribución inadecuada del hierro en el organismo (acúmulo de hierro en macrófagos y eritropoyesis ferropénica a pesar de existir depósitos de hierro). En la mayoría de los casos se debe a infección, inflamación (incluyendo conectivopatías) y neoplasia. El mecanismo es complejo y depende de la activación crónica de células inflamatorias y la producción excesiva de citocinas, principalmente proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ) (6). Las citocinas proinflamatorias estimulan la captación y almacenamiento de hierro en los macrófagos del sistema reticuloendotelial (acumulación de ferritina y hemosiderina), inhiben la proliferación y diferenciación de células progenitoras eritroides (efectos inhibitorios de IFN- γ , TNF- α e IL-1, inducción de apoptosis por TNF- α), y la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina, y reducen la vida media de los hematíes. La expresión aumentada en hepatocitos de hepcidina, proteína de fase aguda cuya síntesis es estimulada por IL-6 y endotoxina, produce en modelos experimentales anemia, inhibiendo la absorción duodenal de hierro. Las citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IL-13) favorecen la retención de hierro en los macrófagos activados y participan en la inducción de ferropenia e hiperferritinemia de las enfermedades crónicas inflamatorias (7,8).

La **anemia de la insuficiencia renal crónica** representa un caso especial de anemia asociada a enfermedades crónicas. La anemia, normocítica e hipocroma, resulta principalmente del déficit de eritropoyetina (hu-EPO) debido a la reducción de la síntesis por la enfermedad renal y a los efectos inhibitorios de las toxinas urémicas sobre la proliferación de células progenitoras eritroides (7,9).

La **hemocromatosis hereditaria** incluye un grupo heterogéneo de desórdenes autosómicos recesivos caracterizados clínicamente por la presencia de sobrecarga férrica y depósito de hierro con afectación de diferentes órganos, principalmente

hígado, glándulas endocrinas y corazón (10). Se han definido cuatro tipos diferentes de hemocromatosis hereditaria debido a mutaciones de genes que codifican proteínas reguladoras de la homeostasis del hierro.

- Tipo 1 Hemocromatosis hereditaria clásica (HFE, 6p21.3)
- Tipo 2 Hemocromatosis hereditaria juvenil
 - Subtipo A (hemojuvelina, 1q21)
 - Subtipo B (hepcidina, 19q13.1)
- Tipo 3 Hemocromatosis hereditaria relacionada con TfR2 (7q22)
- Tipo 4 Sobrecarga de hierro relacionada con ferroportina (2q32)

La **forma clásica de hemocromatosis hereditaria** es la más común. Se debe a una mutación del gen HFE, localizado en el cromosoma 6p21.3. En la mayoría de los casos la mutación consiste en la simple sustitución de un residuo de tirosina por cisteína en la posición 282 de la proteína HFE (C282Y). Se han descrito otras mutaciones menos frecuentes, como la mutación en la que ácido aspártico reemplaza a histidina en la posición 63 (H63D).

La **hemocromatosis adquirida o secundaria** se observa en las talasemias y anemias hemolíticas, la anemia sideroblástica, y la siderosis transfusional.

1. OBJETO

El objeto de este documento es revisar el **significado clínico** de las magnitudes biológicas proteicas utilizadas habitualmente en la exploración del metabolismo del hierro: concentraciones plasmáticas de transferrina (y el índice de saturación de transferrina), ferritina, y receptor soluble de transferrina, y establecer **recomendaciones** para su adecuada utilización en la práctica.

2. MAGNITUDES PROTEICAS EN LA EXPLORACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO

2.1. Transferrina

La transferrina es una glucoproteína (contenido variable de cadenas laterales de carbohidratos, hasta 6% de la masa molecular) de síntesis principalmente hepática, con movilidad electroforética en la zona β 1-globulina. El gen de la transferrina se localiza en el cromosoma 3q21. La molécula de transferrina consiste en una cadena polipeptídica de 679 aminoácidos (79,6 kDa) con dos lóbulos homólogos N-terminal y C-terminal, conteniendo cada uno un sitio de fijación de elevada afinidad para hierro Fe(III). Se han descrito más de 20 variantes genéticas de transferrina.

La transferrina existe en la circulación como apotransferrina, y formas mono- diférricas. El receptor de transferrina tiene mayor afinidad por la forma diférrica.

La función biológica de la transferrina es fijar y transportar hierro Fe(III) extracelular. La transferrina recibe los átomos de Fe(III) de enterocitos duodenales, células del parénquima (hepatocitos), o macrófagos del sistema reticuloendotelial, y los libera en la médula ósea y en diferentes tejidos para su utilización, o en el hígado para su almacenamiento, a través de la interacción con receptores específicos de transferrina (4-6).

La concentración de **transferrina** en suero o plasma está **disminuida** en:

- Respuesta de fase aguda (inflamación, infección, necrosis, trauma, cirugía)
- Neoplasia
- Enfermedad hepática
- Enfermedad renal (síndrome nefrótico, diálisis, insuficiencia renal crónica)
- Malnutrición (marcador de malnutrición en ausencia de inflamación)
- Sobrecarga de hierro (hemocromatosis hereditaria)

La concentración de **transferrina** en suero o plasma está **aumentada** en:

- Deficiencia de hierro
- Embarazo y terapia con estrógenos

La principal indicación de la determinación de la concentración plasmática de transferrina es el **diagnóstico diferencial de la anemia** (en combinación con ferritina y el índice de saturación de la transferrina): la concentración de transferrina aumenta en la anemia ferropénica y está baja en la anemia de las enfermedades crónicas sin componente ferropénico (dentro de los valores de referencia si hay ferropenia asociada)

Los principios de medida más utilizados para la determinación de la transferrina son la inmunonefelometría y la inmunoturbidimetría. Existe un material de referencia internacional certificado (RPPHS-CRM 470) con valores asignados para 14 proteínas incluyendo la transferrina.

2.1.1. Capacidad de fijación de hierro

La **capacidad total de fijación de hierro por el suero** es la masa de hierro máxima que puede transportar un volumen determinado de suero.

La capacidad total de fijación de hierro por el suero es una medida indirecta de la concentración de transferrina. El método clásico de Ramsay se basa en la determinación de la concentración de hierro que es capaz de fijar el suero tras la saturación con hierro Fe(III) y la eliminación del exceso mediante adsorción con carbonato de calcio o magnesio (11).

La **capacidad de fijación de hierro por la transferrina** es la masa de hierro teórica que transporta la transferrina presente en un volumen determinado de suero. Se trata de una estimación a partir de la concentración plasmática de transferrina.

En el cálculo de la capacidad de fijación del hierro por la transferrina (CFTf) se considera la proporción de dos iones férricos por una molécula de transferrina:

$$\text{CFTf } (\mu\text{mol hierro/L}) = \text{Transferrina } (\mu\text{mol/L}) \times 2$$

Dado que el peso molecular de la transferrina es de 79,6 kDa, la fórmula queda como:

$$\text{CFTf } (\mu\text{mol hierro/L}) = \text{Transferrina } (\text{g/L}) \times 25,1$$

2.1.2. Coeficientes de saturación

El **coeficiente de saturación** es el cociente expresado como porcentaje entre la sideremia y la capacidad total de fijación de hierro por el suero.

El **índice de saturación de transferrina** (ISTf) es el cociente expresado como porcentaje entre la sideremia y la capacidad de fijación del hierro por la transferrina.

$$\text{ISTf} = \frac{\text{Hierro } (\mu\text{mol/L})}{\text{CFTf } (\mu\text{mol hierro/L})} \times 100$$

2.2. Ferritina

Las ferritinas constituyen una amplia superfamilia altamente conservada de proteínas de almacenamiento de hierro. La estructura molecular común es la de una esfera hueca formada por una cubierta proteica globular formada por 24 subunidades unidas por enlaces no covalentes (apoferritina) de aproximadamente 450 kDa y 120 Å de diámetro, y una cavidad central de 80 Å de diámetro capaz de contener hasta 4500 átomos de hierro (III) en forma de cristales de [Fe(O)OH].

Las moléculas de apoferritina contienen dos tipos de subunidades estructurales denominadas H (Heavy, heart) de 21 kDa y punto isoelectrico ácido (4.8 - 5.2), y L (Light, liver) de 19.7 kDa y punto isoelectrico más básico (5.3 - 5.8), codificadas respectivamente en los cromosomas 11 y 19. Ambas subunidades presentan aproximadamente 55% de homología en la secuencia de aminoácidos. Existen diferentes heteropolímeros cuyo contenido de cadenas polipeptídicas H y L varía de acuerdo con el órgano y los requerimientos de hierro. Las cadenas H confieren actividad de ferroxidasa al heteropolímero y las cadenas L proporcionan sitios de nucleación para la fijación de hierro.

Las propiedades electroforéticas, inmunológicas y metabólicas de las isoferritinas aisladas de diferentes tejidos dependen esencialmente del cociente H/L de la molécula. Las ferritinas ricas en subunidades H poseen elevada actividad de ferroxidasa y almacenan hierro de forma limitada (<1000 átomos de hierro III por molécula de ferritina). Las ferritinas ricas en subunidades L, características de tejidos que almacenan hierro como el hígado y el bazo, contienen >1500 átomos de hierro/molécula de ferritina.

La mayor parte de las células del organismo contienen ferritina en el citosol, siendo especialmente abundante su expresión en las células relacionadas con la síntesis de hemoglobina (eritroblastos y reticulocitos), con su degradación (macrófagos), o con su reserva (hepatocitos) (6,12). La ferritina citosólica es producida por el retículo endoplásmico liso y no está glucosilada. La síntesis de ferritina (subunidades H y L) es regulada a nivel posttranscripcional en el citosol y depende de la concentración de hierro libre intracelular.

La ferritina plasmática es sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso y es glicosilada en el aparato de Golgi antes de su liberación. La ferritina plasmática es un homopolímero L que contiene exclusivamente subunidades de tipo L (60-80% glicosiladas) y posee un contenido de hierro muy bajo. La mayoría de las células producen ferritina y secretan una proporción de ferritina glicosilada al plasma, por lo que la concentración de ferritina plasmática refleja la cantidad de ferritina del organismo y por tanto los depósitos de hierro (12,13).

Un tercer tipo de ferritina, ferritina mitocondrial, ha sido recientemente caracterizado (13). La ferritina mitocondrial está formada por subunidades de 22 kDa de tipo H codificadas por un gen en el cromosoma 5q23.1. La ferritina mitocondrial posee actividad ferroxidasa (citoprotector en anemias sideroblásticas), y además tiene una función moduladora en el tráfico de hierro desde el citoplasma a las mitocondrias, y en la síntesis del grupo hemo (14,15).

En ausencia de inflamación, la concentración plasmática de ferritina correlaciona estrechamente con los depósitos de hierro del organismo (4,6).

La concentración de **ferritina** plasmática está **disminuida** en:

- Deficiencia de hierro
- Embarazo
- Pérdidas crónicas de sangre

La concentración de **ferritina** plasmática está **aumentada** en:

- Enfermedad hepática
- Respuesta de fase aguda (inflamación, infección)
- Neoplasias (linfoma, leucemia, carcinomas..)
- Anemia de enfermedad crónica
- Insuficiencia renal crónica
- Talasemia
- Anemia sideroblástica
- Hemocromatosis hereditaria
- Hiperferritinemia hereditaria con cataratas congénitas

Las indicaciones para la medida de la concentración plasmática de la ferritina son la detección de deficiencia de hierro y la monitorización del tratamiento. La ferritina es una proteína de fase aguda que aumenta significativamente en procesos inflamatorios, infección, hepatopatías (incluyendo hemocromatosis hereditaria), y ciertas neoplasias. El aumento de la concentración de ferritina en enfermedades crónicas, independiente de los depósitos de hierro constituye la principal limitación del uso de la ferritina para la detección de deficiencia de hierro. Aunque la ferritina no es un buen marcador para la detección de sobrecarga férrica, resulta útil para monitorizar el tratamiento con sangrías de la hemocromatosis hereditaria.

En la determinación de la concentración plasmática de ferritina se utilizan inmunoanálisis con diferentes principios de medida. Existe un material de referencia de la Oficina Comunitaria de Referencia (BCR) preparado originalmente a partir de ferritina humana del hígado o el bazo, certificado por la Organización Mundial de la Salud, y distribuido por el Instituto Nacional de Patrones Biológicos y Control (NIBSC). El material de referencia empleado actualmente se obtuvo a partir de ferritina recombinante: NIBSC 94/572.

2.3. Receptor soluble de transferrina

El **receptor de transferrina TfR1** es una glucoproteína transmembrana de estructura homodimérica, de masa molecular 190 kDa. Cada monómero contiene 760 aminoácidos (95 kDa). El extremo aminoterminal está en el dominio citoplasmático. El dominio extracelular contiene dos puentes disulfuro (posición 89 y 98) que unen los dos monómeros. Cada molécula de receptor puede fijar dos moléculas de transferrina. Como la transferrina, el gen que codifica el receptor de transferrina TfR1 está localizado en el cromosoma 3q26.

El receptor de transferrina TfR1 se localiza en la mayoría de las células, con la excepción de los hematíes maduros. La mayor expresión de receptor de transferrina TfR1 ocurre en los tejidos que sintetizan hemoglobina (precursores eritroides en la médula ósea), y también en células normales en fase de división rápida, en la placenta, y en tejidos neoplásicos.

El receptor de transferrina TfR1 es una molécula esencial para la captación celular de hierro. La constante de asociación de la transferrina diférrica es muy superior a la de las formas monoférricas y apotransferrina (5).

Mediante un mecanismo de endocitosis, los receptores de transferrina unidos al ligando (transferrina diférrica) son incluidos en un **endosoma** especializado, donde mediante la acción de una bomba de protones (ATP-asa dependiente) se produce un descenso en el pH que produce cambios conformacionales en las proteínas que resultan en la liberación del hierro de la transferrina en el citosol. En las células eritroides medulares la mayor parte del hierro liberado se utiliza para la síntesis de hemoglobina, mientras que el exceso se deposita en la ferritina. La apotransferrina resultante y el receptor son reciclados y utilizados en nuevos ciclos de fijación y captación de hierro.

El **receptor de transferrina TfR2**, (7q22), presenta moderada homología con TfR1. La homología de aminoácidos del dominio extracelular es del 45%. La expresión de TfR2, a diferencia de TfR1, es específica del tejido hepático y duodenal, y no hay mecanismo de regulación postranscripcional. Estudios muy recientes indican que el hígado es el principal regulador de la absorción de hierro de la dieta y de la liberación del hierro almacenado (15). Las moléculas de TfR2 actúan como sensores de la concentración plasmática de transferrina diférrica. La expresión de TfR2 depende directamente de la concentración de transferrina diférrica (holotransferrina), independientemente de la presencia de anemia o de sobrecarga férrica hepática. Existe evidencia de que en el hígado TfR2, hemojuvelina y HFE, son reguladores de la síntesis y secreción de hepcidina, hormona que regula la absorción intestinal de hierro, y actuando sobre hepatocitos y macrófagos, el almacenamiento y liberación de hierro (5,16-19).

El **receptor soluble de transferrina** es una forma truncada del receptor de membrana que resulta de la pérdida de los dominios citoplasmático y transmembrana, y que se origina mediante proteólisis entre los aminoácidos 100 y 101. Se trata de una forma monomérica de masa molecular 85 kDa que forma un complejo con una molécula de transferrina (20,21).

Los precursores medulares eritroides (eritroblastos) constituyen la principal fuente de receptor soluble de transferrina (70-80% del total). Existe una buena correlación entre la concentración sérica de receptor de transferrina y la actividad proliferativa eritropoyética medular (21,22).

La concentración de receptor soluble de transferrina aumenta rápidamente en la eritropoyesis ferropénica, y no está afectada por inflamación, infección, hepatopatías, terapia con estrógenos o embarazo. La determinación de la concentración de receptor soluble de transferrina en suero es útil para la detección de la depleción de hierro funcional y para el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia de enfermedades crónicas, y para evaluar la presencia de ferropenia en enfermedades inflamatorias, infecciones, y neoplasias (22).

La concentración de **receptor soluble de transferrina** está **disminuida** en:

- Anemia hipoplástica
- Aplasia medular (post-quimioterapia)
- Hemocromatosis hereditaria

La concentración de **receptor soluble de transferrina** está **aumentada** en:

- Deficiencia de hierro funcional y anemia ferropénica
- Anemia hemolítica
- Eritropoyesis hiperproliferativa (talasemia, anemia megaloblástica)

La determinación de la concentración del receptor soluble de transferrina utiliza inmunoanálisis con diferente principio de medida. Actualmente no existen materiales de referencia certificados para el receptor soluble de transferrina, ni tampoco consenso entre los fabricantes sobre la obtención de calibradores. La disparidad de valores de referencia y valores discriminantes para la concentración de receptor soluble de transferrina, dependiendo del calibrador y el método empleado, dificulta su aplicación clínica en la práctica, y obliga a que el seguimiento para un mismo paciente se realice en un único laboratorio (4,6,21).

2.3.2. Índices que relacionan receptor soluble de transferrina y ferritina

Se utilizan dos índices: el índice receptor soluble de transferrina/log ferritina y el índice receptor soluble de transferrina x 100/ferritina. Estos índices son especialmente útiles para diferenciar la anemia ferropénica de la anemia de enfermedades crónicas y para detectar deficiencia de hierro en pacientes con anemia de enfermedades crónicas (4,6,24,25).

3. RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

3.1. Detección de deficiencia de hierro

Se recomienda el empleo conjunto de índices hematológicos eritrocitarios (23, 26-28) y una combinación de proteínas que incluya un marcador de cada fase de la ferropenia y otro de inflamación:

- concentración plasmática de ferritina (fase I)
- concentración plasmática de receptor soluble de transferrina (fase II temprana)
- concentración plasmática de transferrina e ISTf (fase II)
- concentración sanguínea de hemoglobina (fase III)
- concentración plasmática de proteína C reactiva (inflamación).

La concentración plasmática de ferritina estima la cantidad de hierro almacenado disponible, excepto en presencia de inflamación, neoplasia, o daño hepatocelular. **Valores bajos de ferritina** indican deficiencia de hierro; éstos aumentan tras una terapia con hierro.

Una **concentración elevada de transferrina** y un **valor bajo del índice de saturación de la transferrina** (el mejor índice del hierro disponible para la eritropoyesis) son característicos de la deficiencia de hierro funcional. Los valores se normalizan con la terapia. En el **embarazo** y en la terapia con estrógenos **la concentración de transferrina está elevada**, por lo que para la detección de la deficiencia de hierro durante el embarazo se recomienda emplear **sTfR o ferritina**.

La concentración plasmática del receptor soluble de transferrina varía de acuerdo con el grado de eritropoyesis y la cantidad de hierro funcional. En ausencia de eritropoyesis aumentada (hiperproliferativa), una **concentración elevada de receptor soluble de transferrina** es una medida cuantitativa de deficiencia funcional de hierro. La concentración de receptor soluble de transferrina no está afectada por la presencia de inflamación o estrógenos (utilidad para la detección de deficiencia de hierro en embarazo). Los valores se normalizan tras la terapia con hierro. El receptor soluble de transferrina es la mejor magnitud para conocer el estado del metabolismo del hierro en los pacientes pediátricos (26,27).

3.2. Diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica y anemia de enfermedades crónicas

Un perfil proteico conteniendo proteína C reactiva, ferritina y receptor soluble de transferrina (índice sTfR/log ferritina) es útil para el diagnóstico diferencial.

Valores elevados del índice sTfR/log ferritina indican deficiencia de hierro (23).

3.3. Detección de deficiencia de hierro en presencia de inflamación y anemia de enfermedades crónicas

Se recomienda el uso del receptor soluble de transferrina o el índice sTfR/log ferritina, junto con un marcador de inflamación (proteína C reactiva). La medida de sTfR permite distinguir anemia ferropénica (sTfR elevado) y anemia de enfermedades crónicas (sTfR fisiológica) y detectar deficiencia de hierro funcional en presencia de anemia de enfermedades crónicas (sTfR elevado).

Algunos autores recomiendan el empleo de índices hematológicos de hemoglobinización de eritrocitos, especialmente el contenido de hemoglobina de reticulocitos (CHr) y el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%HYPO), junto a las magnitudes proteicas citadas (23, 26-28).

3.4. Terapia con eritropoyetina humana recombinante y deficiencia funcional de hierro

El empleo de eritropoyetina humana recombinante para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, ha demostrado que a pesar del uso de suplementos orales de hierro, la actividad eritropoyética aumentada inducida por eritropoyetina humana recombinante conduce a una deficiencia funcional de hierro (9). Por tanto, en los pacientes con insuficiencia renal crónica y tratamiento con eritropoyetina humana recombinante es esencial disponer de marcadores para la evaluación de los depósitos de hierro y para la detección temprana de la deficiencia funcional de hierro (29,30). La determinación de la concentración del receptor soluble de transferrina resulta útil como marcador del hierro disponible para la eritropoyesis. El empleo de índices hematológicos, especialmente el contenido de hemoglobina de los reticulocitos (CHr) es el mejor predictor de respuesta a tratamiento con hierro en pacientes de hemodiálisis (9, 30).

3.5 Cribado de hemocromatosis hereditaria

La alteración bioquímica característica de la hemocromatosis hereditaria es la expansión del compartimento plasmático del hierro, que se refleja por el **aumento del índice de saturación de la transferrina** (4,6,10,12).

La **elevación de ferritina plasmática** se asocia con la sobrecarga férrica del parénquima hepático y el daño hepatocelular.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med* 2001; 22: 1-87.
2. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117: 285-97.
3. Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2182-6.
4. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
5. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Eng J Med* 2005; 352: 1741-4.
6. Worwood M. The laboratory assessment of iron status - an update. *Clin Chim Acta* 1997; 259: 3-23.

7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
8. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002; 169: 2204-9.
9. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96(3): 823-33.
10. Pietrangolo A. Hereditary hemochromatosis – A new look at an old disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 2383-97.
11. Ramsay WNM. The determination of the total iron-binding capacity of serum. *Clin Chim Acta* 1957; 2: 25-30.
12. Carrondo MA. Ferritins, iron uptake and storage from the bacterioferritin viewpoint. *EMBO J* 2003; 22: 1959-68.
13. Jensen P-D. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124: 697-711.
14. Levi S, Corsi B, Bosisio M, Invernizzi R, Volz A, Sanford D, et al. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. *J Biol Chem* 2001; 276: 24437-40.
15. Napier I, Ponka P, Richardson DP. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. *Blood* 2005; 105: 1867-74.
16. Ganz T. Is TfR2 the iron sensor? *Blood* 2004; 104: 3839-40.
17. Camaschella C. Why do humans need two types of transferrin receptor? Lesson from a rare genetic disorder. Editorial. *Haematologica* 2005; 90: 296-8.
18. Leong W-I, Lönnnerdal B. Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr* 2004; 134: 1-4.
19. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
20. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 64: 277-81.
21. M Vernet. Le récepteur de la transferrine: rôle dans le métabolisme du fer et intérêt en biologie clinique. *Ann Biol Clin* 1999 ; 57: 9-17.
22. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6.
23. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76.
24. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
25. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron defects. *Blood* 1998; 92: 2934-9.
26. Brugnara C. A hematologic "gold standard" for iron-deficient states? *Clin Chem* 2002; 48: 981-2.
27. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49: 1573-8.
28. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359-63.
29. Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, Chonko A. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of erythropoietin therapy in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 532-41.
30. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 5): 1-55. http://ndt.oupjournals.org/content/vol14/suppl_5/index.dtl

Correspondencia:
SEQC
Comisión de Proteínas
c/ Padilla, 323
08025 Barcelona