



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES
POLITRANSFUNDIDOS”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

Francisco Javier Avalos Rincón

Morelia, Michoacán. Octubre del 2008



REALIZACIÓN

Ésta tesis se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación de Análisis Clínicos del Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos” de Morelia.

ASESORES DE LA INVESTIGACIÓN

Dr. Felipe de Jesús Macedo Martínez
Dr. José Luís Martínez Toledo

ASESORES (AS)

QFB Rosa Isela Cota Vega
QFB Nancy García Ayala

REVISORAS (AS):

QFB Judith Esmeralda Prieto Sierra
QFB Virginia Campos Cabrera
QFB Jaqueline Nava Miranda

AGRADECIMIENTOS

A la Química ***Rosa Isela Cota Vega*** por sus asesorías y apoyo profesional. Por prestar su Laboratorio a la causa de mi trabajo y por lo tanto al impulso de la investigación en los jóvenes. Por su toque virtuoso que bien supimos plasmar en ésta tesis.

Al Dr. ***Felipe de Jesús Macedo Martínez*** por sus asesorías y apoyo profesional. Por el apoyo clave y estratégico en el desarrollo del presente trabajo. Por recibirme y orientarme siempre con entusiasmo. Por su templanza.

A la Química ***Nancy García Ayala*** por sus asesorías y apoyo profesional en las áreas de trabajo de ésta tesis. Por sus consejos.

Al Dr. ***José Luís Martínez Toledo*** por sus asesorías y apoyo profesional. Por su instrucción en las exposiciones de las jornadas médicas del Hospital Infantil.

Al mi asesor de análisis de estadística, D.C. ***Gabino Estévez Delgado***, de la facultad de Químico Farmacobiología.

A todo el personal del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia, a la enfermera, químicas, y pasantes, todos (as) amigos. Gracias por permitirme llevar a cabo mi trabajo en esa casa de diagnóstico.

Al servicio de ingeniería para equipos clínicos, Morelia.

A Laboratorios Novartis, Laboratorios Quest Diagnostic, Ciudad de México.

DEDICATORIAS

A ***Dios***; por el domo protector, por la iluminación y por darme la capacidad de profesar el amor a mi familia, a mi pueblo mexicano y a la naturaleza.

A ***mis papas***; por su extraordinaria capacidad de salir adelante, por la fuerza que proyectan. Por el galope e impertérrito carácter.

A ***mis hermanos; Joaquín, Chuy, Juan, Luís, Clau y Cris***:
Por enseñarme el camino y por su hermandad. Mi arma más fuerte.

A ***mis tíos de las familias Avalos Rincón y Rincón Rivera***;
Por sus convicciones de las que aprendí mucho. Por su apoyo y sus consejos. En especial a Ma. Dolores Avalos Razo y a Manuel Rincón Rivera.

A mis abuelos; Juan Avalos Hernández y Ma. Luisa Razo Huante. Juan Rincón Granados y Catalina Rivera Alvarado.

Por criar hombres y mujeres que bien supieron educarnos, pero sobre todo por sus poderosas bendiciones.

A la familia Rincón Ibarra;

Por su apoyo brindado durante mi formación profesional. Por su humanismo profundo, muchas gracias.

A la familia Tzintzun Flores;

Por su apoyo, posada y confianza brindados durante mi carrera a mi y mis hermanos. Por construir una amistad que hasta hoy nos enlaza fuertemente. En nombre mío y de mi familia, muchas gracias.

A Vianey Parra Juárez;

Por su afecto y apoyo constante que me exhortan a crecer diariamente. Por extender su mano cuando la he necesitado y por hacer hábitos de las responsabilidades

A mis cuñadas, primos lejanos y cercanos, grandes y chicos, los que siguen mis pasos en QFB, los que están en EU.

A mis amigos y compañeros de la facultad;

Por compartir tanto tiempo trabajando en el laboratorio, por la convivencia de la que hicimos fuertes amistades en aulas, conciertos y festejos de nuestra gran alma mater. Muchas Gracias.

A los que leen, los que escriben, a los revolucionarios, a los químicos y profesores.

A la Salud, *la paz* y la vida.

RESUMEN

El hierro se encuentra en el organismo localizado en su mayor parte en el interior celular y particularmente en los eritrocitos, formando parte de la hemoglobina. La mioglobina, pigmento más importante de las células musculares, contiene hierro en su grupo hemo, y una notable cantidad de este elemento se encuentra depositado en las células del sistema reticuloendotelial de hígado, bazo, médula ósea y parénquima hepático. Los niveles de hierro circulantes son relativamente bajos y dependen de numerosas variables (fluctuaciones diurnas, edad, sexo, hábitos alimenticios y actividad eritropoyética).

La anemia por pérdida de hierro representa un trastorno orgánico frecuentemente encontrado en la clínica médica. Ocurre con frecuencia en mujeres, durante el embarazo debido a los requerimientos del feto. La otra causa más común de anemia ferropénica, es la pérdida de sangre a través del tracto gastrointestinal, a veces imperceptible, debida a hernia de hiato, úlceras gástricas o duodenales, y carcinomas de estómago y colon.

Por el contrario existen situaciones que conducen a hiperferremia o sobrecarga de hierro. Estas patologías se asocian en su mayoría a terapias transfusionales, y otras veces a desórdenes caracterizados por una síntesis defectuosa de hemoglobina o fenómenos hemolíticos. Dado que no existe en los humanos un mecanismo para excretar el exceso de hierro, este debe ser eliminado por medio de un tratamiento quelante.

La meta principal del tratamiento quelante de hierro es conseguir niveles seguros de hierro corporal. Desafortunadamente, este es un proceso lento porque solo una pequeña proporción del hierro corporal está disponible para la quelación en cualquier momento. Esto significa que cuando un quelante de hierro se da clínicamente, sólo una pequeña proporción de la droga atrapa hierro antes de ser excretada o metabolizada. También significa que si alguien ya está sobrecargado de hierro, aún con el tratamiento más intensivo puede tomar meses o años reducir el hierro corporal a niveles seguros, incrementando la dosis de quelante en un intento de acelerar la remoción del hierro, existe el riesgo de aumentar la toxicidad de los quelantes de hierro, quelando el hierro que es necesario para el metabolismo normal de los tejidos.

Por lo tanto, mientras se va efectuando el lento proceso de disminuir el hierro de los tejidos a niveles seguros, una segunda meta es hacer que el hierro sea tan seguro como sea posible atrapando los “pools” de hierro tóxico responsables de producir daños en los tejidos.

El agente quelante de hierro más ampliamente accesible y probado es la deferoxamina; este agente es un sideróforo (un portador de hierro que ocurre naturalmente) que es producido y purificado a partir del microorganismo *Streptomyces pilosus*.

El tratamiento quelante debe comenzar tan pronto como las transfusiones hayan depositado suficiente hierro como para causar daño en los tejidos. Esto no ha sido formalmente determinado, pero la práctica corriente es comenzar pasadas las 10-20 transfusiones o cuando el nivel de ferritina sube por encima de 1.000 µg/L, si la terapia quelante comienza antes de los 3 años de edad, se recomienda un cuidadoso control de crecimiento y desarrollo de los huesos y la reducción en la dosis de quelante.

De ser posible, es recomendable hacer una estimación del hierro hepático por medio de una biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento para saber si el hierro ha excedido los niveles seguros.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Hierro.....	6
1.2 Metabolismo del hierro.....	7
1.2.1 Absorción.....	11
1.2.2 Factores que afectan la absorción del Hierro.....	12
1.2.3 Transporte.....	13
1.2.4 Captación celular.....	14
1.2.5 Depósitos.....	15
1.2.6 Hierro sérico.....	15
1.2.7 Importancia biomédica.....	16
1.2.8 Descripción y función.....	17
1.2.9 Ferritina plasmática.....	18
1.3 Diagnóstico por el Laboratorio.....	19
1.3.1 Valores de la ferritina.....	19
1.3.2 Otras formas de depósito.....	21
1.3.3 Regulación de Captación y almacenamiento de Hierro.....	22
1.3.4 Capacidad total de fijación del Hierro.....	24
1.3.5 Excreción.....	24
1.4 Homeostasia.....	25
1.4.1 Mecanismos de Control Homeostático del sistema de captación del hierro.....	29
1.4.2 Genes y Proteínas involucradas en el transporte, absorción, reciclaje y balance del hierro en el organismo.....	34
1.5 Politransfusión sanguínea.....	35
1.6 Hierro Libre.....	36
1.6.1 Radicales libres.....	38
1.6.2 Sintomatología por envenenamiento.....	39
1.6.3 Tipos de Intoxicación por Hierro.....	40
1.7 Sobrecarga de Hierro.....	40
1.7.1 Sobrecarga secundaria de Hierro.....	41
1.7.2 Mecanismos productores de sobrecargas de Hierro.....	42
1.8 Hemocromatosis.....	43
1.8.1 Características Clínicas.....	44
1.8.2 Hemocromatosis Hereditaria.....	44
1.8.3 Prevalencia.....	46
1.8.4 Efectos y Secuelas.....	46

1.9 Estudios diagnósticos confirmatorios de Hiperferremia.....	48
1.10 Estudios evolutivos en caso de Sobrecarga de Hierro.....	48
1.11 Manifestaciones Clínicas de Hiperferremia.....	48
1.12 Diagnóstico diferencial.....	49
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
3. JUSTIFICACIÓN.....	50
4. OBJETIVO.....	51
4.1 Objetivo General.....	51
4.2 Objetivos específicos.....	51
5. HIPÓTESIS.....	52
6. METODOLOGÍA.....	52
6.1 Clasificación del estudio.....	52
6.2 Lugar.....	52
6.3 Población.....	52
6.4 Criterios de inclusión.....	52
6.5 Criterios de exclusión.....	52
6.6 Criterios de eliminación.....	52
6.7 Procedimientos.....	53
6.7.1 Toma de muestra.....	53
6.7.2 Determinación de Biometría Hemática, Transaminasas (TGO, TGP) y Química Sanguínea.....	53
6.7.3 Determinación de Ferritina sérica.....	53
7. FUNDAMENTOS.....	54

8.	RESULTADOS.....	61
9.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	62
10.	ESTADÍSTICA.....	68
11.	CONCLUSIONES.....	73
12.	SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	74
13.	ANEXOS.....	75
	12.1 Técnicas y procedimientos de auxilio.....	75
	12.2 Flebotomías.....	77
	12.3 Papel de la LLA en hiperferremia.....	78
14.	BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS.....	79

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL HIERRO

El hierro es el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre (5%). Este metal es un buen agente reductor. La vida sobre la Tierra se generó en un ambiente libre de oxígeno, donde grandes concentraciones de hierro se mantenían en su forma reducida (Fe^{2+}) que intervenía en procesos biológicos esenciales. Posteriormente, en un ambiente aeróbico, la mayoría de los organismos murieron y sólo sobrevivieron aquellos que habían desarrollado dos mecanismos esenciales: a) defensas contra los radicales libres del oxígeno y b) una estrategia para solubilizar el hierro (42).

El hierro es un metal, elemento esencial para la vida, común en la naturaleza, lo podemos encontrar formando parte de las enzimas del ciclo de Krebs, en enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad, respiración y metabolismo celular (18, 16). Sin él, las células pierden su capacidad transportadora de oxígeno (23). Su elevado potencial redox, hace que facilite la formación de compuestos tóxicos altamente reactivos, esto determina que su metabolismo sea controlado por un potente sistema regulador (17). El déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia.

En los alimentos el hierro está presente habitualmente en forma férrica, como hidróxido férrico, proteínas unidas a la forma férrica y complejos hemo (3,2).

1.2 METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un componente fundamental de muchas enzimas y pigmentos transportadores de oxígeno. El hierro puede encontrarse en pequeñas cantidades en las membranas de los hematíes jóvenes (reticulocitos). En el organismo existen dos tipos de compuestos que contienen hierro: (1) compuestos que son utilizados en funciones metabólicas o enzimáticas como catalasas, peroxidasas, oxigenasas y proteínas que actúan en el transporte (transferrina) y utilización del oxígeno como hemoglobina, mioglobina, y (2) compuestos con forma de almacenaje o depósito de hierro como son, la ferritina y la hemosiderina (2).

Un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) forma junto con la protoporfirina IX el grupo prostético hem, este anillo hem se combina con una cadena globina para formar la hemoglobina por medio de una síntesis equilibrada. El hem es un grupo fijador de oxígeno presente en la hemoglobina; sin embargo, cuando existe déficit de hierro en la formación de protoporfirina (estructura del hem) el hierro se sustituye por una molécula de zinc (3).

Cada fracción hem puede unir una molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar 4 moléculas de oxígeno (23).

Un 65% del hierro corporal se encuentra formando parte de la hemoglobina, que es el equivalente a 0.5 mg de hierro/ml de sangre, 20% en forma de depósito (ferritina y hemosiderina), 15% en enzimas y mioglobina y solo el 0.2 como hierro circulante (transferrina). (Tabla No. 1).

PROCESOS DE CELULAS QUE ESPECIFICAMENTE REQUIEREN HIERRO O SON MODULADOS POR EL HIERRO (43).

Proceso	Sitio específico de acción del hierro
Síntesis de ADN	Ribonucleótido reductasa
Síntesis de ARN	ARN polimerasa
Transferencia de electrones	Citocromos, hidrogenasa, ferredoxina, succinato dehidrogenasa
Metabolismo del oxígeno	Catalasa, oxigenasas, peroxidadas
Ciclo de Krebs	Aconitasa
Respuesta inmune	Activación de linfocitos T; función de neutrófilos, natural killers y linfocitos B.

Tabla No. 1 **DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO**

FORMA	HOMBRE	MUJER	TOTAL (%)
Hemoglobina	2.4	1.7	65
Ferritina	1.0	1.0	30
Mioglobina	0.15	0.12	3.5
Enzimas, citocromos	0.02	0.015	0.5
Unido transferrina ^a	0.004	0.003	0.1
Total	3.0	2.0	99.1

Una vez que el hierro se incorpora a la hemoglobina, permanece ahí hasta que el eritrocito lo retorna de la circulación y lo degrada en los macrófagos de bazo e hígado. Cerca de 85% de hierro derivado del catabolismo de la hemoglobina revierte con prontitud al plasma donde se une a la ferritina y lo entrega a la médula ósea eritroide para la síntesis del hem. Esta reutilización del hierro proporciona la mayor parte del requerimiento medular diario para la eritopoyesis (2). La médula requiere diariamente 25 mg. Aproximadamente 7 mg se mantienen en equilibrio entre la circulación y los depósitos (19).

El metabolismo de los niños está dado por la dependencia que éstos tienen de los alimentos. En los adultos, el 95% del hierro necesario para la síntesis de la hemoglobina proviene de la recirculación del hierro de los hematíes destruidos. En contraste, la tasa de reutilización a esta edad es menos significativa (20).

La cantidad de hierro que necesita una persona, (Tabla No. 2) varía en base a edad y sexo (2). Se precisa una absorción de hierro de la alimentación de 1.0 mg/día en el varón, y de 1.4 mg/día en la mujer para mantener la homeostasia. Sin embargo, en caso de déficit por mala alimentación, hemorragia o absorción deficiente se pueden movilizar hasta 4 mg/día del hierro de los depósitos (23). Por lo regular se consumen dietéticamente 15mg del metal, pero se absorbe sólo del 10 al 15%, lo cual representa 1mg de hierro. Bajo circunstancias normales un varón adulto pierde alrededor de 1mg al día que se reemplaza por absorción. La menstruación, el crecimiento y el embarazo son factores que demandan más disposición de hierro, puesto que en menstruación se pierden de 20 a 23 mg de hierro, por lo cual su requerimiento llega a ser de 1.4 a 2 mg comparado con el requerimiento de un varón de las mismas edades. El requerimiento diario durante el embarazo es de cerca de 3.4 mg, mientras que entre los infantes es también alto (2).

Tabla No. 2 **REQUERIMIENTOS DE HIERRO DE LOS LACTANTES Y NIÑOS**

Neonatos RN hasta los 3 meses	2 mg/Kg/día
Neonatos del 4º mes – 3 años	1 mg/kg/día
Niños entre 3 - 10 años de edad	2 a 15 mg/Kg/día
Niños de 11 años en adelante (crecimiento)	18 mg/día
Adultos	Hombre 1mg/día – Mujer 1.4 mg/día

Se debe prever la necesidad de hierro como la sobrecarga, se sabe que la anemia por deficiencia de hierro produce numerosas anormalidades como la poca capacidad de ejercicio y alteraciones funcionales en el intestino delgado (25).

1.2.1 ABSORCIÓN

Existen 2 maneras distintas de absorción: absorción del hierro hémico y absorción del hierro no hémico. El hierro no hémico (inorgánico) se encuentra presente en los vegetales y cereales enteros. Algunos agentes, como carbonatos, oxalatos y fosfatos se combinan con el hierro para formar complejos insolubles que no pueden absorberse, así aunque el hierro no hémico representa la cantidad mayor del hierro dietético, solo 2 % de ésta forma se absorbe en el duodeno.

El hierro hémico se encuentra en carnes rojas. Algunos azúcares, aminoácidos y aminos ayudan la absorción porque impiden la precipitación y polimerización de los complejos de hierro. El hierro hémico se absorbe con mayor facilidad por su contenido de aminoácidos y por el ácido ascórbico del estómago (20-30% del total de la ingesta). El hem es separado de la porción globina de la hemoglobina en la luz del intestino. Al hem lo asimilan en forma directa las células mucosas. Por la acción del pH ácido del estómago el hierro pasa a ión ferroso (Fe^{2+}) que es la forma química soluble capaz de atravesar la membrana de la mucosa intestinal (18, 2).

El hierro se absorbe, en la porción superior del intestino delgado, directamente a la sangre, una vez ahí, se une rápidamente a la transferrina. La entrada de hierro en el borde en cepillo de las células de la mucosa ocurre por difusión pasiva. El hierro tras su absorción va a parar en gran parte a la médula ósea, hígado y tejidos.

1.2.2 FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN

La absorción decrece en forma progresiva conforme el hierro pasa por las vías gastrointestinales. El hierro dietético debe exponerse a la superficie intestinal absorbente por tiempo suficiente para permitir su adecuada absorción por las células mucosas. La cantidad absorbida del hierro depende de la ingestión dietética de éste, del estado de las células mucosas intestinales, de factores intraluminales, de la actividad hematopoyética de la médula ósea y de las reservas tisulares del hierro. Aunque existen diversos inhibidores de la absorción del hierro, se ha determinado que el consumo de té y café disminuyen su absorción hasta en un 50%. Por parte de los vegetales se debe a la presencia de fitatos y la lignina de las paredes de las células vegetales debido a la formación de quelatos insolubles, éstos, también disminuyen a la mitad la capacidad de absorción de hierro, lo que puede ser evitado por el consumo de pequeñas cantidades de carne y vitamina C que impiden la formación de estos quelatos (21, 2). Por otra parte, alimentos como el jugo de naranja duplica la absorción de hierro no hémico de toda la comida ingestada. (Tabla No. 3). La leche materna y la de vaca contienen 0.5 a 1.0 mg de hierro por litro y aunque la absorción de la leche materna es, de manera única, muy elevada (50% en promedio), la de vaca solo se absorbe 10 % del hierro (25).

Tabla No. 3 **ELEMENTOS QUE INTERACCIONAN CON EL METABOLISMO DEL HIERRO**

ACCIÓN	ELEMENTOS QUE INTERACCIONAN
Aumenta la absorción	Ácido gástrico, vitamina C, lactosa, fructosa, glucosa, proteína animal.
Potencian el depósito de hierro en hígado	Vitamina C, deficiencia de cobre, exceso de cobre.
Disminuyen la absorción	Presencia de alimento en el estómago, deficiencia de vitamina A, proteína de soja, fitatos*, taninos*, oxalatos*, fosfatos*
Compiten con el Fe por los sitios de absorción	Exceso de calcio, cobre, zinc, manganeso, cadmio, cobalto

*Agentes quelantes.

1.2.3 TRANSPORTE

TRANSFERRINA

Existen 20 especies celulares distintas (Modelos diferentes de transferrinas). En la sangre el ión férrico se combina con una beta-globulina: la transferrina. La transferrina distribuye el hierro entre los tejidos, entre las áreas de absorción (intestino), almacenamiento y utilización. La transferrina se sintetiza en hígado y probablemente en linfocitos. Es un polipéptido monocatenario con un peso molecular de 80 000 Da y con una vida media de 8 a 10 días. Posee, por molécula, dos lugares de unión para hierro en forma férrica. La unión es reversible. La transferrina se distribuye por partes iguales entre el plasma y el espacio extravascular. La mayor parte del hierro que se transporta por la transferrina se entrega a los normoblastos, en desarrollo, de la médula ósea, donde se emplea para la síntesis del hem, posteriormente la transferrina regresa al plasma para captar hierro libre. El hierro no requerido para la hemoglobina se deposita en los tejidos, para ser almacenado.

Cada gramo de transferrina puede retener 1.25 mg de hierro, o cada molécula de transferrina es capaz de captar 2 átomos de hierro sérico. El hierro ligado a transferrina tiene una vida media de 90 minutos. La transferrina se mide funcionalmente en términos de la cantidad de hierro que puede detener y no en peso absoluto de la proteína misma. Normalmente 1/3 parte de transferrina está saturada con hierro, esto quiere decir que, esta cantidad de plazas libres para el hierro denota la intención de evitar que se pierda un átomo de hierro por falta de transporte. En las reacciones transfusionales aumenta el hierro sérico y la saturación de transferrina es total; se encuentran cifras de 300 a 360 µg de hierro por 100 ml. La transferrina también puede transportar otros metales, que se encuentran en trazas con el organismo (cromo, cobre, zinc, cobalto y magnesio). La cantidad de transferrina se determina por la cantidad de hierro que puede captar, esto se denomina capacidad total de fijación de hierro (CTFH). La ceruloplasmina es una enzima que contiene cobre y que cataliza la oxidación del hierro para ligarse a la transferrina.

(3, 2).

Existen otras dos proteínas transportadoras de hierro (como grupo hem), la haptoglobina y la hemopexina, pero su función es opuesta a la transferrina, ya que lo que hacen es retirar el hierro de la circulación sanguínea cuando se libera de la hemoglobina para hemólisis. (1, 3).

1.2.4 CAPTACIÓN CELULAR

Todas las células poseen un receptor específico para la transferrina, en esa superficie celular ocurre una expresión que regula la captación del hierro. El hierro es captado por las mitocondrias para ser incluido en las moléculas de protoporfirina durante la síntesis del grupo hem. A medida que maduran los eritrocitos la cantidad de receptores disminuye por razón de que disminuyen las necesidades de hierro para la síntesis de hemoglobina. El receptor de la transferrina es una glicoproteína constituida por 2 subunidades, unidas por un puente disulfuro, cada subunidad posee un sitio de unión para la transferrina (21, 2).

El receptor de la transferrina desempeña un papel importante en el suministro de hierro a la célula, puesto que la afinidad del receptor por el complejo hierro-transferrina al pH ligero alcalino de la sangre, depende de la carga de hierro de la proteína, la afinidad máxima se alcanza cuando la transferrina está en su forma diférrica.

El complejo hierro-transferrina-receptor es internalizado en la célula a través de un proceso de endocitosis. El cambio ligero del pH alcalino a pH ácido provoca un cambio de estabilidad en el complejo que ocasiona la disociación de los átomos de hierro. La transferrina se mantiene unida al receptor hasta que un nuevo cambio de pH al nivel de la membrana, provoca la ruptura del complejo y la consiguiente liberación de la transferrina que queda nuevamente disponible para la captación y transporte del hierro circulante (22).

1.2.5 DEPÓSITOS DEL HIERRO

FERRITINA

La ferritina es la principal proteína almacenadora de hierro que garantiza su depósito intracelular para su posterior empleo en la síntesis de las proteínas y enzimas. Se encuentra de manera predominante en médula ósea, en el hígado, bazo, músculo esquelético y mucosa intestinal. Está constituida por una capa externa de proteína soluble, la apoferritina, y su interior se compone por micelas de hidróxido férrico. Cada molécula puede ligar de 4000 a 5000 átomos de hierro, aunque normalmente tiene 2500 almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico, $(\text{FeOOH})_8 \cdot \text{FeO} \cdot \text{PO}_3\text{H}_2$. Es de alto peso molecular (440 000 a 450 000 daltons), su síntesis es estimulada por la presencia de hierro y es directamente proporcional a la cantidad de las reservas del mismo, la cantidad de ferritina circulante se halla en paralelo con la masa de hierro almacenada, la ferritina es un eslabón en la cadena del reciclaje del hierro y tiene 17 a 33% del metal por peso, en la ferritina el hierro está en forma férrica. En realidad, no se trata de una sola proteína sino de un conjunto de proteínas (isoferritinas). La ferritina sérica, es una isoferritina presente en suero en concentraciones muy bajas, su cuantía es proporcional a los depósitos tisulares. Su concentración varía con el peso y edad, pero su valor es más constante que el del hierro (1, 2, 3). La importancia de la medición de los depósitos de ferritina radica en la sensibilidad de ésta proteína al agotamiento precoz de los mismos (Ver nota 1.2.6). Además, esta medición es más eficaz que la tinción de la médula ósea para hierro en la determinación de sobrecarga del metal (23).

Esta forma soluble en agua no puede verse por el microscopio y no se tiñe con los colorantes apropiados para el metal. (1, 2, 3).

1.2.6 NOTA: HIERRO SÉRICO

El hierro sérico es hierro en tránsito. Este parámetro, por sí solo, no constituye una medida fiable de la deficiencia de hierro. Suele disminuir en esta situación, pero a veces es normal incluso con deficiencia moderada. Las cifras normales van de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{dL}$, y por lo común son mayores en varones que en las mujeres. El hierro sérico frecuentemente disminuye en cánceres, problemas inflamatorios y con la isquemia del miocardio. La cuantificación en sí puede generar muchos resultados positivos falsos. Aumenta durante la quimioterapia y casi siempre después de la suplementación con hierro por vía oral o parenteral. La ingestión de hierro debe interrumpirse durante 24 horas antes de medir su concentración en suero. Después de la administración parenteral, el incremento en esta cifra persiste durante semanas. Es mejor evaluar la concentración sérica de hierro junto con las de ferritina y transferrina, para facilitar la distinción entre la anemia ferropénica y otros cuadros. Su información no nos da información sobre depósitos o sobre el hierro que forma parte de la hemoglobina. (1, 3). La determinación de hierro sérico es de utilidad para diferenciar las ictericias médicas de las quirúrgicas (28).

1.2.7 IMPORTANCIA BIOMÉDICA

La cuantificación de ferritina en sangre se utiliza en medicina principalmente para el diagnóstico de las anemias ferropénicas y para determinar intoxicación por sobrecarga de hierro. Su valor es proporcional a los depósitos de hierro. Indica la cantidad de hierro disponible en el organismo. En general, los valores bajos de ferritina están acompañados de niveles bajos de hierro.

El embarazo es otra situación con valores disminuidos de ferritina. Los valores altos indican niveles altos de hierro, que se asocian a otras enfermedades como hemocromatosis, hemosiderosis, intoxicación por hierro o anemias megaloblástica y hemolítica. La medición del valor de la ferritina se utiliza también para el control de los depósitos de hierro en la insuficiencia renal crónica.

1.2.8 DESCRIPCIÓN Y FUNCIÓN

La ferritina tiene la forma de una esfera ahuecada o con una cavidad interna, que constituye la parte proteica denominada apoferritina, y que forma la cubierta que protege al hierro que se encuentra en su interior. En otras palabras, la molécula sin el hierro se denomina apoferritina y la molécula con el hierro se denomina ferritina. Su vida media es de aproximadamente 50 a 75 horas. También ha sido identificada en muchos otros tejidos en casi todas las células corporales, incluyendo los leucocitos, el plasma e incluso tejidos neoplásicos (como marcador tumoral). La importancia fundamental de la ferritina es la de poder mantener almacenado el hierro en los depósitos. El hierro iónico no unido es tóxico y el hierro es esencial para la vida y debe ser conservado. Por lo tanto, el poder ser almacenado en los tejidos no solo evita su toxicidad sino que puede ser utilizado cuando el organismo lo requiera. Ahora bien, la ferritina en los tejidos NUNCA está completamente saturada con hierro, permitiendo de esta manera que el hierro libre pueda ser incorporado inmediatamente.

La molécula de ferritina es un heteropolímero de 24 subunidades de 2 tipos diferentes: L y H, con un peso molecular de 20 kDa cada una, formadas por 4 cadenas helicoidales. Las variaciones en el contenido de subunidades que componen la molécula determinan la existencia de diferentes isoformas, las que se dividen en 2 grandes grupos: isoformas ácidas (ricas en cadenas H) localizadas en el corazón, los glóbulos rojos, los linfocitos y los monocitos, y las isoformas básicas (ricas en cadena L) predominantes en el hígado, el bazo, la placenta y los granulocitos.

Las subunidades se organizan entre sí de manera tal que forman una estructura esférica que rodea a los cristales. Esta cubierta proteica posee en su entramado 6 poros de carácter hidrofílico y tamaño suficiente para permitir el paso de monosacáridos, flavinmononucleótidos, ácido ascórbico o deferoxamina. Se plantea que estos poros tienen una función catalizadora para la síntesis de los cristales de hierro y su incorporación al interior de la molécula de ferritina.

El hierro al almacenarse implica la unión de éste dentro de los canales de la cubierta proteica, seguido por la entrada y formación de un núcleo de hierro en el centro de la molécula. Una vez formado un pequeño núcleo de hierro sobre su superficie, puede ocurrir la oxidación de los restantes átomos del metal a medida que se incorporan.

Se han observado diferencias entre la velocidad de captación de hierro por las diferentes isoferritinas; así las isoferritinas ricas en cadenas H tienen una mayor velocidad de captación y se ha demostrado que ésta es precisamente la función de éste tipo de subunidad. No obstante, las cadenas H y L cooperan en la captación del hierro, las subunidades H promueven la oxidación del hierro y las L, la formación del núcleo. Tanto el depósito de hierro como su liberación a la circulación son muy rápidos, e interviene en este último proceso el flavinmononucleótido. El hierro es liberado en forma ferrosa y convertido en férrico por la ceruloplasmina plasmática, para que sea captado por la transferrina que lo transporta y distribuye al resto del organismo (3, 1, 2).

1.2.9 FERRITINA PLASMÁTICA

También llamada ferritinemia. Recientemente con el desarrollo de estudios de radioinmunoanálisis altamente sensibles se pudo demostrar la presencia de pequeñas cantidades de ferritina presentes en el plasma de personas normales. Posteriormente se demostró que existe una estrecha relación entre el tamaño de los depósitos de hierro corporales y la concentración de ferritina en el plasma. La ferritina plasmática es secretada por todas las células corporales productoras de ferritina y difiere de la ferritina tisular en que es parcialmente glucosilada y exenta casi totalmente de hierro. De tal manera que la ferritina plasmática no aumenta el hierro sérico a menos que exista una necrosis hepatocelular. Es considerada en la actualidad como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o de sobrecargas de hierro corporal. Cada microgramo de ferritina plasmática por litro equivale a 8 a 10 mg de hierro de depósito. La ferritina plasmática refleja el TAMAÑO del depósito corporal de hierro. El principal destino de la ferritina plasmática es el hepatocito y no las células eritroides inmaduras.

1.3 DIAGNOSTICO POR EL LABORATORIO

La concentración de ferritina en el plasma mide el grado de depleción tisular de hierro, estableciéndose como limite inferior una concentración > de 11 µg/L.

1.3.1 VALORES DE LA FERRITINA

Las concentraciones menores a 10 µg/L son típicas de la anemia ferropénica (1).

Niños	11 - 308 µg/L
Hombres	20 - 308 µg/L
Mujeres	20 - 308 µg/L

Los valores de ferritina sérica se dan a titulo orientativo, es recomendable que cada laboratorio establezca sus intervalos de referencia (24).

Los valores de ferritina sérica son estables casi siempre en 100 µg/L y en la mujer adulta el promedio es de 30 µg/L. Un nivel sérico de ferritina de 10 a 15 µg/L indica el agotamiento de la reserva corporal de hierro. No obstante, la ferritina es también un reactivo de fase aguda y, en situaciones de inflamación aguda o crónica puede aumentar varias veces por encima de su concentración basal (23).

Los niveles de ferritina superiores a los normales pueden deberse a:

- Enfermedad hepática alcohólica
- Hemocromatosis (Exceso de hierro)
- Anemia hemolítica
- Linfoma de Hodgkin
- Anemia megaloblástica
- **Transfusiones repetidas (POLITRANSFUCIÓN)**

Los niveles inferiores a los normales pueden deberse a:

- Sangrado prolongado del tubo digestivo
- Sangrado menstrual profuso
- Anemia ferropénica (1).

1.3.2 OTRAS FORMAS DE DEPÓSITO DEL HIERRO

El hierro que excede las necesidades funcionales inmediatas es depositado en los tejidos en dos formas:

- Como una fracción difusa, soluble y móvil llamada ferritina.
- Como un agregado insoluble llamado hemosiderina.

α). HEMOSIDERINA

Se trata de acúmulos de partículas de ferritina que forman estructuras paracristalinas y masas intracelulares que forman gránulos orgánicos impregnados con óxido férrico y proteínas degradadas. No son homogéneas y son insolubles. Es una forma de almacenaje de hierro a largo plazo que no lo cede con facilidad. La hemosiderina contiene hasta 50 % de peso en hierro. Si la reserva es escasa, predomina la ferritina, en tanto que a concentraciones altas, la mayor parte de hierro se almacena como hemosiderina.

El volumen de las reservas de hierro es muy variable, pero generalmente se considera que un hombre adulto normal tiene entre 500 y 1,500 mg y una mujer entre 300 y 1,000 mg aunque estos valores dependen generalmente del estado nutricional del individuo. (1, 2, 3)

1.3.3 REGULACIÓN DE LA CAPTACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE HIERRO

La vía fundamental de captación de hierro es la unión y la consecuente internalización de la transferrina cargada con hierro por su receptor. La cantidad de hierro que penetra la célula por ésta vía está relacionada con el número de receptores de transferrina presentes en la superficie celular. Una vez dentro, el hierro es utilizado para sus múltiples funciones o almacenado en forma de ferritina o hemosiderina.

Por lo tanto cuando las necesidades de hierro de la célula aumentan, se produce un incremento en la síntesis de receptores de la transferrina y, en el caso contrario cuando hay un exceso de hierro, ocurre un aumento de la síntesis de ferritina. Esto se logra mediante un estricto sistema de control al nivel postranscripcional.

Tanto la expresión del receptor de la transferrina como de la ferritina son reguladas en función de la disponibilidad y demanda de hierro para asegurar la homeostasia celular. En ésta regulación está implicada una proteína citosólica de aproximadamente 98 kDa de peso molecular, altamente conservada a lo largo de la evolución, conocida como factor regulador de hierro (IRF) o proteína de unión al elemento de respuesta al hierro (IRE-BP) ⁽⁶⁾.

Esta proteína posee un centro 4Fe-4S que le permite cambiar entre 2 actividades diferentes en dependencia del nivel de hierro celular, así cuando los niveles de hierro son bajos, el centro se disocia y la apoproteína se une a una estructura tallo-lazo específica en el RNA mensajero (mRNA) del receptor de transferrina y de la ferritina, conocida como elemento de respuesta al hierro (IRE).

Esta misma proteína se convierte en una aconitasa citosólica con un centro 4Fe-4S en células cargadas de hierro ⁽⁷⁾.

Existe un IRE localizado cerca del extremo 5' terminal, de la región 5' no traducida de los RNAm de las cadenas L y H de la ferritina. La unión del IRF a este IRE inhibe la traducción del RNAm de la ferritina por interferencia en el orden de unión de los factores de iniciación de la traducción.

Por su parte, la región 3' no traducida del RNAm del receptor de transferrina contiene 5 IREs; en este caso, la unión del IRF protege los RNAm de la degradación, con lo cual estimula la expresión del receptor.

Cuando los niveles intracelulares de hierro están elevados, el IRF se disocia de los IREs, con lo que aumenta la traducción del RNAm de los receptores de transferrina. Así la interacción del IRF/IRE regula la expresión de éstas proteínas en direcciones opuestas por 2 mecanismos diferentes, con lo cual se logra mantener el equilibrio entre la captación y almacenamiento intracelular del hierro.

Mecanismos celulares están implicados en la regulación de otras proteínas que participan en el metabolismo del hierro (1, 2, 5).

1.3.4 CAPACIDAD TOTAL DE FIJACIÓN DEL HIERRO

(CTFH) ó bien (*Total iron binding capacity, TIBC*)

La CTFH es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150 µg/100 ml; la CTFH normal es de 300 a 340 µg/100 ml, aunque en infantes regularmente es de 225 µg/100 ml. La CTFH es la capacidad que tiene la transferrina para captar hierro y la capacidad no saturada de fijación de hierro (CNSFH) o la capacidad latente de fijación de hierro es (CLFH) es la cantidad de hierro que la transferrina puede captar por encima de la que normalmente tiene ya unida. El hierro sérico más la CNSFH es igual a la CTFH, o lo que es lo mismo; $CTFH = CNSFH + \text{Hierro sérico}$.

$\% \text{ de saturación} = \text{hierro sérico} / CTFH \times 100$

1.3.5 EXCRECIÓN

La capacidad de excreción del hierro del organismo es muy limitada. Las pérdidas diarias de hierro son de 0.9-1.5 (0.013 mg/día) en los hombres adultos. De éstos, 0.35 mg se pierden en la materia fecal, 0.10 mg a través de la mucosa intestinal (ferritina), 0.20 mg en la bilis, 0.08 mg por vía urinaria y 0.20 mg por descamación cutánea.

Las mujeres en edad fértil están expuestas a una depleción adicional de hierro a través de las pérdidas menstruales que incrementan los niveles de excreción diarios a 1.6 mg al día como mínimo.

Los cambios en depósitos de hierro del organismo provocan variaciones ilimitadas en la excreción del hierro que van desde 0.5 mg/día hasta 1.5mg/día en individuos con sobrecarga de hierro.

Aunque hay pocos estudios en lactantes se plantea que en éstos las pérdidas gastrointestinales pueden ser mayores que en adultos. Algunos investigadores plantean que las pérdidas promedio son de aproximadamente 2 mg/día en los lactantes y de 5 mg/día en los niños de 6 a 11 meses de edad. Generalmente el hierro es expulsado por la piel, por el sudor, por exfoliación de las células escamosas, a través de las heces y de la orina y en la mujer por menstruación. Otras causas importantes de pérdidas son las donaciones de sangre y la infestación parasitaria. (9, 2, 10,24

11).

1.4 HOMEOSTASIA DEL HIERRO

El hierro es un mineral de elevada importancia para el organismo y su regulación requiere de una red molecular compleja en la que participan proteínas importantes en el transporte, absorción, reciclaje y balance en el organismo de este metal (Tabla No. 4).

En la homeostasia del hierro, los organismos deben ser sensibles a los cambios en sus niveles y responder a ellos alterando los procesos de absorción y almacenamiento del mineral. El control se ejerce fundamentalmente sobre la cantidad de hierro que se absorbe, más que sobre su excreción. La respuesta inadecuada o la pérdida de respuesta ante las variaciones de los niveles de hierro conducen a la anemia o a su sobrecarga ⁽³²⁾.

De esta forma se mantienen los niveles plasmáticos de hierro suficientes para aportar a la médula ósea los 20 mg de hierro diarios que precisa para formar hemoglobina. La mayor parte de hierro que se encuentra en el plasma procede de la degradación de la hemoglobina que procede de los glóbulos rojos viejos o de los macrófagos del sistema reticuloendotelial. El hierro absorbido por el sistema digestivo pasa a la sangre para formar parte del plasma y ser transportado por la transferrina a la médula ósea para la incorporación a los precursores de las nuevas células de la serie roja o al hígado, y para acumularse fundamentalmente en los hepatocitos (1000 mg). La manera fisiológica con la que cuenta el cuerpo humano de eliminar hierro es solamente mediante la descamación epitelial de los enterocitos viejos a la luz intestinal o mediante la menstruación en las mujeres ⁽³⁵⁾.

SE CONOCEN TRES VÍAS POR LAS QUE LA CÉLULA CAPTA EL HIERRO DESDE EL EPITELIO INTESTINAL:

- **Vía del enterocito:**

El mecanismo precisa de un transportador transmembranoso, el transportador divalente de metal (DMT1), que para que actúe el hierro debe estar en forma ferrosa.

El **DMT1** transfiere el hierro a través de la membrana apical de la célula absorbente hacia su interior a través de un proceso acoplado a protones, por lo que actúa en 2 puntos diferentes: como transportador responsable de la absorción de hierro en el intestino y en la movilización del mineral a partir de los endosomas durante el ciclo de la transferrina, donde transporta el hierro liberado hacia el citoplasma de los precursores eritroides. No es específico para el hierro, sino que además transporta desde la luz intestinal al interior celular otros metales pesados como manganeso, cobalto, cobre, zinc, cadmio y plomo. No transporta calcio ni magnesio.

Como la forma en la que se encuentra el hierro procedente de la dieta es la férrica, debe de ser reducida por el citocromo b a forma ferrosa antes de unirse al receptor. Otra vía por la que el enterocito absorbe el hierro es mediante la molibidrina y la beta3 integrina, ésta permite la absorción directa del hierro en forma férrica, siendo reducida a forma ferrosa dentro del enterocito mediante la paraferitina. Una última vía por la que entra el hierro en el enterocito es mediante la captación del hem con un transportador específico (HCP1). Dentro del hem libera el hierro inorgánico mediante la actuación una hemoxigenasa para luego ser reducido por un complejo formado por la molibidrina y la paraferitina.

La membrana basal del enterocito libera el hierro intracelular que se encuentra en forma ferrosa y en los depósitos de ferritina mediante la ferroportina 1 que a su vez precisa de otra proteína con acción ferroxidasa (la hefastina en los eritrocitos y la ceruloplasmina en los macrófagos) para oxidar la forma ferrosa del hierro de nuevo a forma férrica, que es la que se une a la transferrina en el torrente sanguíneo.

La **HEFASTINA** es una proteína rica en cobre, similar a la ceruloplasmina plasmática. Actúa como una ferroxidasa necesaria para el egreso de hierro del enterocito a la circulación. En su porción C- terminal tiene un dominio de anclaje a membrana que orienta la actividad ferroxidasa sobre la superficie celular o en el interior de las vesículas, para actuar conjuntamente con un exportador de hierro. Su expresión es elevada en las vellosidades intestinales, no así en las criptas celulares, lo que confirma su papel crucial en el flujo de hierro del enterocito al plasma. Las mutaciones en esta proteína podrían disminuir o agravar el fenotipo de hemocromatosis hereditaria.

La **FERROPORTINA** conocida como Ireg1 (iron-regulated transporter 1) o MTP1 (metal transporter protein). Es una proteína transmembrana multimérica regulada por hierro. Se localiza en la membrana basolateral de las células del epitelio duodenal y en el compartimiento citoplasmático de células del SRE, donde tiene una distribución predominantemente basolateral. Puede encontrarse en el citoplasma basal y apical de estas células. Está relacionada con la familia de los transportadores divalentes del DMT1 y como transportador de membrana de hierro ferroso requiere una actividad ferroxidasa, para lo que se acopla a la hefastina. La ferroportina tiene una función clave en dos aspectos diferentes de la homeostasia del hierro: la absorción del mineral por los enterocitos duodenales y la liberación de las reservas corporales por células retículoendoteliales, por lo que es el principal y único exportador de hierro que funciona en estos dos puntos claves del metabolismo férrico. La ferroportina es esencial para el reciclaje del hierro hemo por los macrófagos. La ferroportina es la tercera proteína que constituye otro sitio de defecto en pacientes con hemocromatosis hereditaria, e incluso se describe la hemocromatosis hereditaria 4 o la enfermedad de ferroportina como entidad autosómica dominante. Las mutaciones más frecuentemente descritas son A77D, N144D, N144T, G323V, G490D, D157G, Q182H, entre otras (36, 35, 37).

- **Vía de la transferrina:** Segunda vía por la que los precursores de las células rojas captan el hierro.

La transferrina plasmática lleva el hierro en forma férrica y se une al receptor de la transferrina 1 (TfR1) para mediante invaginación de la membrana, pasar al interior celular por endocitosis. Una disminución en el interior de los endosomas hace que se libere el hierro de la transferrina, pasa luego a su forma ferrosa y mediante la vía del DMT1 sale del endosoma para ser transportado a la mitocondria, donde se utilizará para la incorporación al hem.

La apotransferrina y el TfR1 volverán a la membrana celular para ser utilizados de nuevo. El exceso de hierro se guardaría en forma de ferritina, pero en las células precursoras de la serie roja suele utilizarse todo en la formación de la hemoglobina.

- **La vía de los macrófagos del sistema reticuloendotelial.** Estos captan por endocitosis los glóbulos rojos viejos y los lisan dentro de sus fagolisosomas con la intervención de la hemoxigenasa. De esta manera degradan la hemoglobina y liberan el hierro de la misma. Posteriormente el hierro se puede almacenar en forma de ferritina o liberarse al plasma mediante la ferroportina 1 y la ceruloplasmina. También se libera una cantidad importante de hierro de los macrófagos en forma de ferritina o de hem. La ceruloplasmina es la encargada de transformar de nuevo el hierro de su forma ferrosa a férrica.

Como se observa la única manera fisiológica mediante la cual se adecua la cantidad de hierro a las necesidades corporales es mediante la regulación de la absorción en el intestino delgado del metal.

1.4.1 MECANISMOS DE CONTROL HOMEOSTÁTICO DEL SISTEMA DE CAPTACIÓN DEL HIERRO:

- En el control homeostático del hierro corporal interviene el hepatocito. Los hepatocitos captan el hierro. Como en el caso del macrófago el hierro una vez que está dentro del hepatocito puede guardarse en forma de ferritina o hemosiderina, o liberarse al plasma mediante la ferroportina para ser subsiguientemente oxidado por la ceruloplasmina antes de unirse a la transferrina plasmática para poder ser transportado. El hepatocito no solo es el sitio de almacenamiento de los depósitos de hierro, sino que es el centro de control del mantenimiento de la homeostasia de este mineral, pues él recibe múltiples señales de balance del hierro y es responsable del control transcripcional de la hepcidina.

Otro mecanismo de regulación de la absorción del hierro es la retroalimentación con los depósitos de hierro intracelulares del enterocito que se hace gracias a los IRE (iron response elements) del RNA.

Los IRE del RNA son unos puntos sensibles al hierro que producen en su transcripción proteínas con distinta conformación según sean los niveles de hierro intracelulares. El hierro les es presentado por estas mismas proteínas que genéricamente se denominan "Iron responsive element binding protein" (IRE BP) (36, 35, 37).

- Los **IRE** son estructuras lazo-tallo localizadas en las regiones 5' o 3' no traducidas de los ARNm (5' o 3' UTR) que codifican las proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro. Las IRP trabajan en conjunto con estos elementos para monitorizar y responder a los cambios en la cantidad de hierro quelable en el ambiente intracelular conocido como compartimiento pool de hierro lábil. A través de la interacción de las IRPs con los IREs, la incorporación de hierro vía transferrina aumenta por estabilización del ARNm del RTf, mientras el almacenamiento como ferritina disminuye por bloqueo de la traducción del ARNm de esta proteína. Estos eventos resultan en un aumento del pool de hierro lábil. Inversamente, la incorporación de transferrina disminuye y el nivel de ferritina aumenta cuando la concentración intracelular de hierro es elevada.

La proteína transportadora de hierro DMT1 tiene en su correspondiente RNAm una región substrato en la zona 3' sensible a los niveles de hierro útil para regular su transcripción, es decir, un IRE. Por lo tanto la DMT1 es una IRE BP. Cuando los niveles de hierro dentro del enterocito disminuyen la transcripción de DMT1 aumenta y por lo tanto se expresa más en la superficie del enterocito.

Los componentes que intervienen en la homeostasis del hierro y que se encuentran en forma soluble en el plasma, como la transferrina, la ferritina sérica, la hepcidina y los receptores para la transferrina TfR1 y TfR2, sirven de intermediarios en la intercomunicación de los depósitos intracelulares de hierro del hígado, los músculos, la sangre, etc. Es el fallo en la regulación de estos depósitos de hierro lo que hace que aparezca un acúmulo del mismo y por lo tanto, la hemocromatosis.

La **HEPCIDINA** es una molécula potente agente regulador, que media con los depósitos de hierro del enterocito, o bien como regulador de la eritropoyesis medular. El gen responsable de la molécula humana (HAMP) tiene tres exónes que en realidad codificaran un péptido de 84 aminoácidos que es una preprohepcidina que pasa a prohepcidina en el retículo endoplásmico del hepatocito y está a su vez a hepcidina (péptido de 25 aminoácidos) en el aparato de Golgi.

Conformacionalmente, la hepcidina es una lámina β torcida con una vuelta de horquilla simple, cuyos brazos están unidos por los puentes disulfuro. La existencia de un enlace disulfuro entre cisteínas adyacentes cerca del punto de giro de la estructura es una característica llamativa quizás relacionada con su función antimicrobiana, pues se conoce que los puentes disulfuro entre cisteínas adyacentes generalmente muestran una gran reactividad química por estar muy tensos. Al igual que en otros péptidos antimicrobianos, existe una separación entre las cadenas hidrofílicas e hidrofóbicas, lo que le confiere a la estructura un marcado carácter anfipático, típico de los péptidos que rompen las membranas bacterianas.

La hepcidina es un mediador en la anemia y la inflamación que se sintetiza en el hígado y que se excretaba en orina. Aunque los hepatocitos fabrican la hepcidina, también se sintetiza en mucho menor grado en los macrófagos y en los neutrófilos activados por bacterias. Estudios recientes muestran que la hepcidina regula el flujo de hierro mediado por la ferroportina 1 uniéndose a ella e introduciéndola en el interior celular para su degradación lisosómica. De esta manera un aumento en la hepcidina se sigue de un aumento en la degradación y una disminución de la expresión de la ferroportina 1 en la membrana basal del enterocito, lo que conllevará una disminución del paso de hierro al plasma. Esta interacción entre ferroportina 1 y hepcidina explica como se regula el sistema de reciclaje del hierro en los macrófagos.

La hepcidina es la molécula de señal que disminuye la absorción de hierro en el intestino delgado y libera el hierro de reserva de los macrófagos, en respuesta al aumento de las reservas corporales o a la inflamación. El aumento de la expresión de esta proteína en respuesta al estímulo inflamatorio puede servir como estrategia defensiva del hospedero, al impedir el acceso de los microbios infecciosos al hierro esencial para su crecimiento y multiplicación.

La expresión del ARNm de la hepcidina se correlaciona con la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis más que con las reservas del mineral, por eso es regulada primariamente por la disponibilidad de hierro para el eritrón. Recientemente, se ha planteado que la hepcidina disminuye la actividad funcional de la ferroportina, con lo que controla la exportación del hierro celular. La hepcidina se une con la ferroportina e induce su internalización y degradación, lo que trae como resultado la retención celular del hierro como consecuencia de la disminución de la exportación del mineral (36, 35).

El **TfR2** es una proteína transmembrana de tipo II estructurada en un dominio citoplasmático N- terminal, un pequeño dominio transmembrana y un ectodominio C- terminal grande. Ésta actúa como un sensor hepático del hierro circulante, jugando un importante papel en la expresión del HAMP. Mientras que la transcripción de TfR2-b se expresa ampliamente en varios tejidos, la del TfR2-a se transcribe predominantemente en los hepatocitos. El TfR2 codifica una proteína transmembrana tipo II que comparte un 45% de la identidad y un 66% de semejanza respecto a sus dominios extracelulares con el TfR1, pero que tiene menor afinidad por la holotransferrina. Su transcripción no es regulada a lo bajo por el contenido celular de hierro. Se plantea que el TfR2 puede mediar la incorporación celular de hierro en proporción directa a la saturación de transferrina plasmática, lo que implica que se comporta como un sensor de la saturación de transferrina.

La **HEMOJUVELINA** el gen de ésta proteína es responsable de la hemocromatosis juvenil ligada al 1q. Junto al HFE y al RTf2, es uno de los elementos de la cascada de señalización que controla la expresión de la hepcidina, como puede deducirse del hecho de que pacientes deficientes de HFE y HJV no manifiestan aumento de la producción de hepcidina en respuesta a la sobrecarga de hierro. La expresión de esta proteína es fundamentalmente en el hígado, el corazón y el músculo esquelético, lo que sugiere que su participación en la localización del hierro pudiera ser extendida a otros tejidos además del hígado.

Es una proteína transmembrana que contiene en su estructura un anclaje en su porción C- terminal, lo que implica que puede presentarse en forma soluble o asociada a células.

Parece haber una extraordinaria heterogeneidad de alelos en la hemocromatosis debida a mutaciones en el gen HJV, pues la mayoría de las mutaciones de este gen son raras y privadas. Muchas de estas mutaciones generan codones de terminación prematura o sustituciones de aminoácidos que afectan residuos conservados de esta proteína. Aunque hasta el momento hay descritas aproximadamente 24 mutaciones del gen, la más frecuente es la G 320V y más recientemente se ha descrito la Q 116X. (36, 35, 37).

1.4.2 Tabla No. 4 GENES Y PROTEÍNAS QUE ESTÁN INVOLUCRADOS EN EL TRANSPORTE, ABSORCIÓN, RECICLAJE Y BALANCE DEL HIERRO EN EL ORGANISMO ⁽³²⁾.

GEN/PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN DEL GEN	PRINCIPAL SITIO DE EXPRESIÓN	FUNCIÓN EN EL METABOLISMO DEL HIERRO
HFE/HFE	6p21.3	Enterocitos y macrófagos	Modula la homeostasia del hierro corporal. Media la incorporación celular de hierro unido a la transferrina. Modula la expresión de la hepcidina.
SLC11A2/ DMT 1	12q13	Enterocitos	Transportador de hierro y otros metales divalentes
TFR2/RTf 2	7q22	Hígado y células mononucleares	Sensor de la saturación de transferrina. Modula la expresión de la hepcidina
Heph / Hefastina	Xq11-q12	Intestino	Eflujo de hierro del enterocito
SLC40A1/ Ferroportina	2q32	Placenta, intestino, hígado, bazo, músculo	Exportador de hierro que participa en adquisición de hierro del medio y reciclaje de las reservas corporales
HAMP/ Hefcidina	19q13	Hígado	Hormona reguladora del hierro
HJV/ Hemojuvelina	1q21	Hígado, corazón, músculo esquelético	Modula expresión de la hepcidina

1.5 POLITRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

La transfusión de sangre es proceso por el que se introduce la sangre de un donante en la corriente sanguínea de un receptor. El politransfundido es por lo tanto, el paciente que ha recibido 2 o mas transfusiones sanguíneas. La transfusión es una modalidad terapéutica muy eficaz en situaciones de hemorragias, intervenciones quirúrgicas, traumatismos. En cada extracción se obtienen unos 450 ml de sangre que se somete a un proceso de detección de agentes transmisores de enfermedades y se tipifica su grupo sanguíneo.

El objetivo de la transfusión en estas circunstancias es la reposición del volumen de líquido circulante a una situación lo más próxima a la normal. Los pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de algún proceso cancerígeno pueden tener un déficit de plaquetas, por ello es preferible que los pacientes carcinógenos reciban unidades plaquetarias. El objetivo de la transfusión de plasma es, aportar los factores de coagulación indispensables para llevar a cabo la hemostasia, fibrinólisis, y proteínas anticoagulantes (proteína C, s y antiplasmina) (26).

La transfusión de eritrocitos se reserva para las personas con anemia sintomática, inestabilidad cardiovascular, pérdida excesiva de sangre. Las transfusiones no solo corrigen el problema anémico, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro considerable para su reutilización, aquí toma sentido la sobrecarga de hierro. Si una transfusión presenta una reacción adversa debe interrumpirse (23).

1.6 HIERRO LIBRE

A pesar de ser un elemento esencial para la vida, el exceso de hierro puede ser tóxico debido a su capacidad para catalizar las reacciones que forman radicales libres. Las alteraciones del metabolismo del hierro, particularmente como consecuencia de una absorción o ingesta aumentada, llevan fácilmente a la sobrecarga de hierro, puesto que no existen mecanismos excretorios específicos. El hierro es relativamente insoluble. No se elimina por la orina y, si se acumula en exceso puede ser peligroso, la intoxicación aguda por hierro puede iniciar o mantener reacción inflamatoria e incluso dañar tejidos por formación de radicales libres. El aumento de hierro facilita la susceptibilidad a las infecciones, disfunción hepática, tumores del intestino grueso, enfermedad vascular coronaria y miocardiopatías. La lipoperoxidación y subsecuente lesión en las membranas celulares parecería ser el común denominador en estas patologías. Por lo tanto los niveles de hierro deben ser cuidadosamente controlados para evitar los efectos deletéreos del exceso de hierro (14, 41).

El hierro se incorpora a través de la dieta mediante un mecanismo que involucra absorción a nivel intestinal. No están descriptos mecanismos de excreción de hierro, sino que simplemente se elimina a través del recambio de células epiteliales del intestino, piel, sudor, heces (en parte procedente de la bilis), orina y, en el caso de las mujeres, sangrado menstrual (13).

La captación intestinal de hierro está regulada por el contenido total de hierro en el cuerpo y la velocidad de la eritropoyesis (12, 14), pero la forma en que se comunican las necesidades de hierro a la mucosa intestinal no se conoce con precisión (12). La acumulación de hierro en el organismo generalmente está asociada a alteraciones en el ingreso del metal.

Cada día se catabolizan los eritrocitos contenidos en alrededor de 20 ml de sangre, que pueden llegar a liberar cerca de 25 mg de hierro al cuerpo; el hierro libre es tóxico, pero su fijación a transferrina disminuye su toxicidad potencial y además lo transporta a donde se requiere (14, 41).

En la superficie de numerosas células hay receptores de transferrina que la fijan y la internan por endocitosis, para liberarla o conservarla según los requerimientos plasmáticos en la sangre.

La ferritina almacena el hierro en los tejidos, especialmente en el hígado y el bazo, que contienen aproximadamente el 23% de hierro total.

El hierro libre puede causar una intoxicación dosis dependiente, ya que a mayor cantidad de hierro elemental libre en sangre mayor toxicidad. Las concentraciones séricas de hierro mayores de 400-500 mcg/dl y/o cuando existan síntomas severos de intoxicación por hierro, como shock o coma, son de muy mal pronóstico y pueden causar la muerte.

Cuando el infante manifieste dolores abdominales, vómito, diarrea con heces negras alquitranadas o sanguinolentas, debe sospecharse de intoxicación por hierro. El hierro lesiona las mucosas gástrica e intestinal, provocando dolor, ulceración y hemorragia que a veces puede ser masiva, el hierro absorbido en una cantidad tóxica provoca acidosis y colapso cardiovascular con coma en corto tiempo. Aproximadamente en el 20% de los niños que ingieren elevadas cantidades, la muerte ocurre entre las 4 a 6 horas, los que sobreviven a este corto periodo de tiempo, entran en una segunda fase en la que hay mejoría espontánea o en respuesta al tratamiento, tal mejoría puede progresar hasta la recuperación completa, pero a menudo esta ausencia de los síntomas se interrumpe transcurridas 18 a 24 horas por una tercera fase de colapso cardiovascular progresivo, convulsiones y a veces la muerte ^(14, 41) Ver tabla No. 2.

1.6.1 RADICALES LIBRES

El hierro contiene electrones desapareados y puede ser considerado como un radical ⁽¹³⁾. La oxidación de Fe^{2+} conduce, a través de la pérdida de un electrón que es recibido por el oxígeno, a la formación de O_2^- . La generación de O_2^- da origen a H_2O_2 , que puede reaccionar con Fe^{2+} y producir $\cdot OH$ (Tabla No. 5 Reacciones 1 a 3), de esta forma el hierro resulta un catalizador adecuado de la producción de intermediarios de la reducción parcial del oxígeno de alta reactividad ⁽⁴¹⁾.

Tabla No. 5 **OXIDACIÓN DEL HIERRO**

$Fe^{2+} + O_2$	Fe^{3+} O_2^- (1)
$2O_2 + 2H^+$	H_2O_2 + O_2 (2)
$Fe^{2+} + H_2$ O_2	$\cdot OH$ + $Fe^{3+} + \cdot OH$ (3)

1.6.2 SINTOMATOLOGÍA POR ENVENENAMIENTO

Los tipos de intoxicación por hierro depende de la cantidad ingested (Tabla No. 6). Las principales manifestaciones de envenenamiento con los compuestos de hierro son diarrea, vómito, colapso circulatorio, por ingestión letargia, náuseas, dolor abdominal, heces con aspecto de brea, diarrea, pulso débil y rápido, hipotensión, deshidratación, acidosis y coma después de la media a una hora de la ingestión por sales de éste metal. (30).

Daño Gastrointestinal

Las sales de hierro corroen y erosionan la mucosa gastrointestinal. Generan una gastroenteritis hemorrágica que puede llegar a perforación (peritonitis). Al dañar la barrera de la mucosa gastrointestinal, facilitan el paso de las bacterias a la sangre llevando a diseminación hematológica y sepsis.

Alteración Cardiovascular

Las altas concentraciones de hierro aumentan la permeabilidad capilar generando salida de líquido a un tercer espacio. Lo anterior, sumado a la hemorragia gastrointestinal, genera hipovolemia e hipoperfusión tisular y shock.

Acidosis Metabólica

Es el producto de la hipoperfusión tisular que lleva al metabolismo anaeróbico y posteriormente a la acidosis láctica.

Coagulopatía

El Hierro elemental se une a los factores de coagulación, alterando su actividad, prolongando el tiempo de protombina y el tiempo parcial de tromboplastina.

Disfunción Orgánica

- **Hepática:** El hierro libre llega a los hepatocitos generando daños mitocondriales.
- **Renal:** Por efecto directo el hierro produce necrosis tubular.

SNC: Por daño vascular y alteraciones metabólicas genera letargo y coma (41).

1.6.3 Tabla No. 6 TIPOS DE INTOXICACIÓN POR HIERRO (41).

VALORES DE HIERRO SÉRICO	TIPO DE INTOXICACION
300 µg/dl	INTOXICACION LEVE
300 A 500 µg/dl	INTOXICACION MODERADA
1000 µg/dl	INTOXICACION GRAVE

1.7 SOBRECARGA DE HIERRO

La sobrecarga de hierro ocurre cuando aumenta el ingreso de hierro durante un periodo de tiempo sostenido, tanto por transfusión de glóbulos rojos o por una absorción aumentada de hierro por el tracto digestivo. Ambas suceden en la talasemia (defecto de la síntesis de hemoglobina). La transfusión es la mayor causa en la talasemia mayor* (40).

*.- β TALASEMIA MAYOR O ANEMIA DE COOLEY

Las mutaciones de la cadena β en el cromosoma 11 afectan a ambos genes causando la más grave de las talasemias caracterizada por la falta total de β globina. Cuatro cadenas α se combinan en defecto de las cadenas β formando una hemoglobina inestable que tiende a precipitarse en los glóbulos rojos causando daños en la membrana celular e incrementando la fragilidad del hematíe en cuestión. Por razón de la masiva hemolisis dirigida por el bazo, los síntomas son más graves: palidez, susceptibilidad a infecciones, fragilidad ósea, ictericia, depósitos de hierro en el hígado y corazón, y puede que no vivan mucho tiempo. El tratamiento consiste en transfusiones sanguíneas y quelantes de hierro (deferroxamina) (39).

La **HIPERFERREMIA** es un estadio clínico que sugiere una sobrecarga de hierro aún más severa; en el laboratorio se considera una hiperferremia cuando la sobrecarga sobrepasa los 1000 Mg/L de ferritina sérica. Es una patología clínica producida por la transfusión sanguínea que trae consigo una carga férrica considerable (1 unidad de sangre = 200 a 250 mg Fe) provocando lesión hística en hígado y páncreas, y que de no tratarse en esta fase, se complica con hemocromatosis que a la vez desencadena con cirrosis hepática, diabetes mellitus o miocardiopatía (23, 39, 40).

1.7.1 SOBRECARGA SECUNDARIA DE HIERRO

Existen varios mecanismos a través de los cuales se producen sobrecargas de hierro (Tabla No. 7). La lesión hística suele ser secundaria a anemia con sobrecarga de hierro como una talasemia o anemia sideroblástica, en la que el aumento de la eritropoyesis es ineficaz. En estos trastornos adquiridos por sobrecarga de hierro, los depósitos masivos de hierro en los tejidos parenquimatosos pueden conducir a las mismas manifestaciones clínicas y patológicas que la hemocromatosis (23).

1.7.2 Tabla 7. MECANISMOS PRODUCTORES DE SOBRECARGAS DE HIERRO (15).

1. Excesivo ingreso de Fe por vía intestinal	a) Elevado Fe en la dieta	Ingestión accidental de tabletas de hierro Uso de recipientes de hierro para alimentos Excesivo consumo de carnes rojas Excesiva fortificación de alimentos
	b) Aumento de absorción con Fe normal en la dieta	Hemocromatosis Excesivo consumo de alcohol Excesivo consumo de ácido ascórbico Deficiencia pancreática de HCO_3^- Defectos en eritropoyesis
		Deficiencia de ácido fólico Porfiria cutánea tarda
		Varias hemoglobinopatías Varias anemias
2. Ingreso de Fe por vía parenteral	a) Transfusiones endovenosas múltiples b) Administración de hierro dextrán u otras formas de Fe	
3. Inhalación de hierro	a) Trabajar en minas de hierro; soldar o pulir acero b) Pintar con polvos de óxido de hierro c) Trabajar con asbestos d) Humo de cigarrillo	
4. Falla en la compartimentalización del Fe	a) Liberación del Fe almacenado en hepatocitos por daño causado por hepatitis b) Liberación del Fe de eritrocitos en enfermedades hemolíticas c) Supresión de la asimilación celular del Fe plasmático por la acción de los alcaloides de Catharanthus (Vinca).	
5. Disminución de la excreción normal de Fe en mujeres premenopáusicas.	a) Histerectomía b) Ingestión de altas dosis de anticonceptivos orales	

1.8 HEMOCROMATOSIS

Esta enfermedad suele ocurrir mucho más en varones y rara vez se presenta antes de la primera década (30). La hemocromatosis es un trastorno frecuente de almacenamiento de hierro en el que el incremento inapropiado de la absorción intestinal de hierro tiene como consecuencia el depósito de cantidades excesivas de éste metal en las células parenquimatosas del hígado y páncreas con lesión hística y trastorno funcional de los órganos. La presencia de cantidades tóxicas de hierro en la celdilla hepática produce muerte celular y en consecuencia una cirrosis nodular que se distingue de la cirrosis portal solo por la gran concentración de hierro. El pigmento producido por la sobrecarga de hierro se denomina *hemosiderina* porque se creía que se derivaba de la sangre. Se emplea el termino *hemosiderosis* para describir la presencia de hierro que se puede teñir en los tejidos, pero es necesario cuantificar el hierro hístico para valorar con precisión el estado de hierro corporal. El termino hemocromatosis implica sobrecarga progresiva potencialmente grave de hierro que tiene como consecuencia fibrosis y falla orgánica. Manifestaciones frecuentes de éste problema son cirrosis hepática, diabetes mellitas, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico (23, 28).

Dentro de la hemocromatosis el hierro sérico aumenta hasta 250 µg/100ml y no existe capacidad no saturada de fijación de hierro. Los pacientes con sobrecarga de hierro por transfusiones sanguíneas suelen mostrar depresión de la transferrina. En la intoxicación aguda por hierro existe mucho hierro no unido a transferrina en la sangre (2). Finalmente la enfermedad en el paciente puede desarrollar insuficiencia hepática, pancreática y cardíaca (30)

1.8.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HEMOCROMATOSIS

Una gran variedad de características clínicas pueden estar presentes y el diagnóstico no es a menudo inmediatamente evidente:

Los síntomas y las muestras de la disfunción del hígado, tales como hipertensión porta o falta hepática, usualmente no se encuentran puesto que, incluso en la etapa cirrótica, la función hepática sigue preservada bien.

A veces, un cuadro del carcinoma hepatocelular puede llevar al descubrimiento de una hemocromatosis cirrótica subyacente previamente diagnosticada.

Un síndrome diabético puede ser la primera muestra de hemocromatosis.

Los síntomas cardiacos tales como arritmias o falta cardiaca pueden revelar una hemocromatosis hasta ahora latente.

Un aumento en ferritina del suero es una ruta común que lleva a la sospecha del diagnóstico. En resumen, los síntomas que expresan hemocromatosis son muy variables (27).

1.8.2 HEMOCROMATOSIS GENÉTICA O HEREDITARIA:

El término hemocromatosis hereditaria se utiliza generalmente para referirse a la hemocromatosis ligada al complejo principal de histocompatibilidad (CPH), una enfermedad que se observa únicamente en personas de raza blanca (31). Este trastorno es causado por herencia de un gen mutante, denominado HFE que está firmemente enlazado en el locus HLA-A sobre el cromosoma 6p. La enfermedad se puede reconocer durante sus etapas incipientes cuando son mínimas las sobrecargas de hierro y la lesión de órganos, esta etapa se denomina mejor como *hemocromatosis temprana ó precirrótica*. Recientemente se describieron formas más raras de hemocromatosis no relacionada con el gen HFE causada por mutaciones en otros genes clave participantes en el metabolismo del hierro. En caso de hemocromatosis debe limitarse con energía la ingesta de alcohol, dado que incrementa el riesgo de cirrosis hasta en 10 veces (23).

Este gen, el HFE ha sufrido una mutación en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis fenotípica. Inicialmente se descubrieron 2 mutaciones: la mutación C282Y, que consiste en una sustitución cisteína – tirosina en el aminoácido 282 y la mutación H63D que consiste en una sustitución histidina – aspartato en el aminoácido 63.

La mayoría de los pacientes con hemocromatosis fenotípica son homocigotos para la mutación C282Y ó heterocigóticos mixtos para las mutaciones C282Y y H63D. Los pacientes con hemocromatosis – HFE presentan niveles de hepcidina mas bajos que las personas normales. La hepcidina es un regulador fisiológico del hierro, pues interactúa directamente con la ferroportina, una proteína que transporta el hierro hacia el exterior de las células que lo almacenan. Ésta es otra confirmación de que la hepcidina está directamente involucrada en la homeostasis del hierro.

Además, varias mutaciones en la hepcidina han mostrado resultar en hemocromatosis juvenil. La mayoría de los casos de hemocromatosis juvenil son debidos a mutaciones en hemojuvelina, un regulador de la producción de la hepcidina (31, 32).

Esto indica que la mutación en el gen HFE puede provocar una disminución de la eficacia del sistema de señalización del contenido en hierro hepático (31).

1.8.3 PREVALENCIA

La expresión de la enfermedad depende de varios factores, sobretodo el consumo de hierro en la alimentación, pérdidas sanguíneas asociadas con la menstruación y el embarazo en la mujer, y con la donación de sangre. La expresión clínica es 5 a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres. El 70% de los pacientes presenta los primeros síntomas entre los 40 y los 60 años; es raro que se manifieste antes de los 20 años, aunque se pueden diagnosticar personas asintomáticas con sobrecarga de hierro. En el 30% de las personas homocigotas no tienen síntomas de sobrecarga de hierro, por lo tanto, la penetrancia de la mutación es variable ⁽²³⁾.

1.8.4 EFECTOS Y SECUELAS

La importancia de reducir al mínimo niveles de hierro libre en los pacientes que reciben terapia regular de la transfusión es evidente. La absorción del hierro no encapsulado ocurre de una manera incontrolada, llevando hierro para planchar el cargamento en órganos susceptibles tales como el hígado, corazón, y como oscila entre el estado de Fe^{2+} y de Fe^{3+} él puede generar los radicales libres (sobre todo radicales de hidróxido), que son responsables de la peroxidación del lípido y del daño del organelo que llevan en última instancia a la muerte celular. El exceso del hierro transfusional tiene un patrón característico de la deposición, con almacenaje inicial en el sistema reticuloendotelial seguido por la acumulación sobre todo en el hígado y las glándulas endocrinas. Los niveles bajos de la deposición se consideran en el cerebro y el músculo esquelético. Las consecuencias clínicas de la sobrecarga del hierro varían y reflejan el almacenaje de los sitios.

En la formación y la fibrosis porta del colágeno del hígado se demuestran para ocurrir en el plazo de 2 años de terapia de la transfusión, anunciando daño de hígado y en última instancia falla significativa del órgano. La acumulación del hierro en el corazón es la causa principal de muertos en pacientes con el comandante de talasemia. El hierro puede también acumular en el páncreas, la tiroides, la glándula pituitaria, y otros órganos endocrinos, dando por resultado la disfunción endocrina y en pacientes pediátricos, estatura corta, y la maduración sexual retrasada o fallada. Además, es sabe que un número de organismos infecciosos llega a ser más virulento en presencia de sobrecarga del hierro; está creciendo evidencia que el hierro realza la progresión de la infección humana del virus del inmunodeficiencia (VIH) y puede tener un impacto en la severidad o la progresión de la hepatitis viral y su respuesta al tratamiento. En gran parte, las secuelas clínicas de la sobrecarga del hierro puede ser reducido al mínimo controlando el hierro con el uso de la terapia eficaz a largo plazo de la quelación del hierro; este acercamiento es por lo tanto una parte fundamental de la gerencia clínica de los pacientes que reciben la transfusión de sangre regular.

Aunque la disponibilidad del primer agente hierro-quelante, deferoxamina en el pronóstico del paciente ha mejorado dramáticamente, es evidente que las condiciones clínicas relacionadas con la sobrecarga del hierro siguen siendo una causa primaria de atender en pacientes crónico transfusionados. Muchos pacientes todavía tienen niveles del hierro asociados a un resultado pobre. El mayor reconocimiento de la necesidad de la supervisión en curso de la carga del hierro del cuerpo, pertenece a las técnicas mejoradas y la disponibilidad de las nuevas opciones del tratamiento oral es todo progreso significativo a este respecto, ofreciendo el potencial para mantener niveles apropiados del hierro a la gerencia clínica (33).

1.9 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS CONFIRMATORIOS DE SOBRECARGA DE HIERRO

Determinación de ferritina sérica en relación con el número de unidades globulares que recibió el paciente por transfusión.

1.10 ESTUDIOS EVOLUTIVOS EN CASOS DE SOBRECARGA DE HIERRO

Monitoreo de sobrecarga con ferritina sérica, biometría hemática, hematocrito, volumen corpuscular globular, hemoglobina corpuscular media, monitoreo de transaminasas TGO y TGP, química sanguínea; en especial la creatinina por la existencia de algún caso con riesgo alto de complicación renal (29).

1.11 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERFERREMIA

Los síntomas iniciales consisten en debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambio de coloración en la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido, hepatomegalia, hiperpigmentación, angiomas en araña, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular y la ictericia con signos físicos en enfermedad avanzada. Datos de laboratorio muy poco sugestivos de afección funcional y síntomas de diabetes mellitus en el 65% de los casos y más probable si hay antecedentes familiares y la resistencia a la insulina es más frecuente en hemocromatosis (23).

1.12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la sobrecarga de hierro debe hacerse con respecto a la hemosiderosis que es una enfermedad de depósito de hierro en los tejidos. Existen numerosas causas de hemosiderosis según los tejidos y líneas celulares afectadas. En algunos casos de hemosiderosis, el depósito de hierro puede dañar los tejidos, especialmente el hígado, evolucionando a una hemocromatosis.

El daño tisular se puede dar al potenciar las reacciones de oxidación y causar daño en la membrana de las células; al inducir fibrosis; al producir alteraciones en el DNA de las células y, por lo tanto, predisponer al padecimiento de neoplasias.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Infantil de Morelia se desconoce la frecuencia de la sobrecarga de hierro y causas más comunes de la variación e incremento de hierro sérico en pacientes politransfundidos en base a parámetros de edad, sexo, y número de transfusiones recibidas. Se plantea proponer la ferritina sérica como prueba de rutina dentro del laboratorio. La ausencia de ésta determinación no permite valorar estos parámetros en los pacientes del Hospital Infantil de Morelia.

3. JUSTIFICACIÓN

La sobrecarga férrica es una entidad clínica frecuente, su etiología principal son las múltiples transfusiones, sin embargo, tras una prolongación de tiempo considerable con tratamiento, los niveles de ferritina suelen persistir en todos los casos a niveles potencialmente tóxicos.

La toxicidad y el riesgo carcinogénico de esta entidad, ha motivado a la comunidad médica a estimular la movilización y eliminación de estos depósitos de una forma controlada por lo cual es necesario realizar un estudio para evaluar la sobrecarga de hierro en pacientes politransfundidos del Hospital Infantil de Morelia y en base a esto implementar tratamiento adecuado y evitar secuelas.

4. OBJETIVOS

Valorar la reproducibilidad de la determinación de ferritina sérica para diagnosticar la hiperferremia en niños politransfundidos, así como descubrir la frecuencia de sobrecarga de hierro corporal en el Hospital Infantil de Morelia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Conocer la frecuencia y distribución de los niños politransfundidos con sobrecarga corporal de hierro por grupo de edad, sexo y número de transfusiones.

- 2.- Identificar causas que elevan la ferritina sérica en los niños estudiados.

- 3.- Correlacionar los niveles de ferritina sérica con la cantidad de transfusiones de concentración eritrocitaria que reciben los pacientes en el hospital infantil de Morelia.

- 4.- Medir los niveles de ferritina sérica en pacientes politransfundidos del hospital infantil de Morelia.

- 5.- Establecer tratamiento para éstos pacientes en concordancia con el médico correspondiente.

5. HIPÓTESIS

- ❖ La determinación de ferritina sérica es útil para el diagnóstico, tratamiento y control de la sobrecarga de hierro en pacientes del Hospital Infantil.
- ❖ Más de la mitad de los pacientes politransfundidos resultarán con hiperferremia.

6. METODOLOGÍA

6.1 CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO: Transversal, Observacional, Analítico, prospectivo.

a). **Lugar:** Laboratorio de Investigación de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano De López Mateos”

b). **Población:** Pacientes infantiles desde recién nacidos a 18 años de edad que hayan recibido una o más transfusiones de concentrado eritrocitario.

c). **Criterios de inclusión:** Pacientes de entre 0 a 18 años cuyo tutor acepte ingresarlos al estudio y los cuales hayan recibido una o más transfusiones sanguíneas.

d). **Criterios de exclusión:** Pacientes que no hayan sido transfundidos.

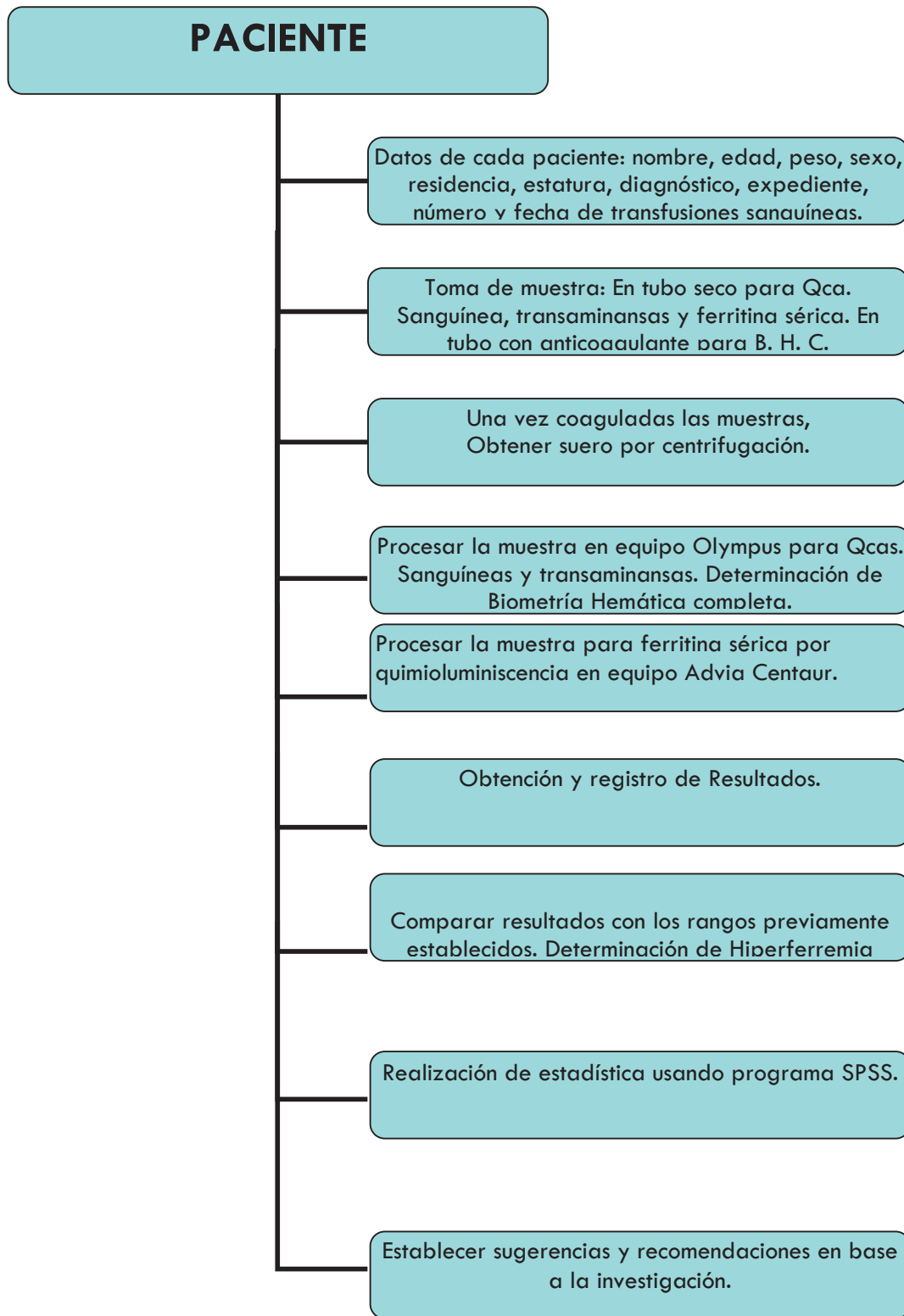
e). **Criterios de eliminación:** Muestras hemolizadas.

f). **Variables:** Edad, sexo y número de transfusiones.

g). **Tiempo de realización:** Febrero a Agosto del año 2008.

h) **Tamaño de la muestra:** 96 pacientes estudiados.

6.2 PROCEDIMIENTOS



7. FUNDAMENTOS DE LAS DETERMINACIONES EN EL LABORATORIO

EQUIPO CELL – DYN 1700 PARA BIOMETRÍA HEMÁTICA

SISTEMA DE REACTIVOS

DILUYENTE

El diluyente, homogeniza leucocitos, eritrocitos, plaquetas y la hemoglobina. Mantiene estable el volumen celular de cada eritrocito y plaqueta durante la fase de recuento y medición del tamaño del ciclo de medición; además, proporciona un medio conductor para el recuento por impedancia de las células y plaquetas. Lava la sonda de muestras.

REACTIVO HEMOLIZANTE

Rompe rápidamente eritrocitos, reduciendo al mínimo el estroma producido por la hemólisis. Modifica la membrana leucocitaria, de forma que el citoplasma difunda lentamente y aquella se contraiga alrededor del núcleo y de los posibles gránulos intracelulares. Además, convierte la hemoglobina en un complejo modificado de cianuro de hemoglobina detectable a 540 nm (El lisado de amonio cuaternario participa como cromógeno).

DETERGENTE

Proporciona una solución clara desde el punto de vista óptico, necesaria para obtener el valor cero de referencia durante el ciclo de medición de la hemoglobina. Origina un menisco apropiado en los tubos volumétricos y lava las dos cámaras de recuento, los tubos volumétricos y la celda de flujo del canal de la hemoglobina con una formación mínima de burbujas.

DETERGENTE ENZIMÁTICO

El detergente enzimático remueve efectivamente los depósitos de proteína que se produzcan dentro del instrumento (44).

FUNDAMENTOS PARA LAS DETERMINACIONES DE LEUCOCITOS (WBC), ERITROCITOS (RBC), PLAQUETAS (PLT), HEMOGLOBINA (HGB), HEMATOCRITO (HTC) y HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (HCM)

ANÁLISIS DE LOS LEUCOCITOS (WBC)

El sistema cuenta y detecta el tamaño de los leucocitos por el método de la impedancia eléctrica. Este se basa en la detección de cambios de la resistencia eléctrica producidos por una partícula suspendida en un diluyente conductor a su paso por una abertura de dimensiones conocidas. Para crear la corriente eléctrica se sumergen los electrodos en el líquido, uno a cada lado de la abertura.

A medida que cada partícula pasa por la abertura, se produce un cambio en la resistencia entre los electrodos. Este cambio genera un impulso eléctrico mensurable. El número de impulsos se corresponde con el número de partículas que atraviesan la abertura. La amplitud de cada impulso resulta, en esencia, proporcional al volumen de la partícula.

Cada impulso es amplificado y comparado con los canales de voltaje internos de referencia. Los discriminadores de tamaño calibrados, que rodean a estos, solo dejan pasar los impulsos con una determinada amplitud. Por tanto, los impulsos se distribuyen hacia los distintos canales según su amplitud.

Este sistema dispone de un dispositivo electrónico que determina el tamaño y clasifica las tres subpoblaciones leucocitarias. Los linfocitos son incluidos en la subpoblación de las células más pequeñas. En cambio, los granulocitos (neutrófilos), se cuentan en la subpoblación de células grandes. Las demás células, es decir, los monolitos, basófilos, eosinófilos, blastos y otros precursores leucocitarios suelen incluirse en la subpoblación de células de tamaño intermedio ⁽⁴⁴⁾.

ANÁLISIS DE ERITROCITOS Y PLAQUETAS (RBC/PLT)

El sistema cuenta y detecta el tamaño de los eritrocitos y las plaquetas por el método de la impedancia eléctrica. Las células se cuentan y su tamaño se mide por la abertura del transductor von Behrens del canal RBC/PLT. Este se basa en la detección de los cambios de la resistencia eléctrica producidos por una partícula suspendida en un diluyente conductor a su paso por una abertura de dimensiones conocidas. Para crear la corriente eléctrica se sumergen dos electrodos en el líquido, uno a cada lado de la abertura.

A medida que cada partícula pasa por la abertura, se produce un cambio en la resistencia entre los electrodos. Este cambio genera un impulso eléctrico mensurable. El número de impulsos se corresponde con el número de partículas que atraviesan la abertura. La amplitud de cada impulso resulta, en esencia, proporcional al volumen de la partícula.

Cada impulso es amplificado y comparado con los canales de voltaje internos de referencia. Los discriminadores de tamaño calibrados que rodean a estos, sólo dejan pasar los impulsos con una determinada amplitud. Por tanto, los impulsos se distribuyen hacia los distintos canales según la amplitud.

ANÁLISIS DE HEMOGLOBINA (HGB)

La hemoglobina se determina por calorimetría con el método modificado de la cianmetahemoglobina. Para medir hemoglobina se utiliza la muestra diluida y hemolizada de la cámara de muestra del canal leucocitario WBC. Como fuente lumínica se utiliza un diodo emisor de baja energía. Previamente se obtiene una lectura en blanco (cero) con el detergente, a modo de referencia. A continuación, el reactivo hemolizante destruye los eritrocitos diluidos y los convierte a hemoglobina liberada en un pigmento con cianuro. Después de contar y medir el tamaño de los leucocitos, se transfiere el resto de la dilución hemolizada al conjunto de la celda de flujo HGB.

El sistema mide la capacidad que tiene la dilución para absorber la luz con una longitud de onda de 540 nm en la celda de flujo. La concentración de hemoglobina es directamente proporcional a la absorbancia de la muestra a estos 540 nm. Después de efectuar la lectura se enjuaga la celda de flujo con el detergente. Este resultado se expresa en gramos de hemoglobina por decilitro (gr/dL) de sangre total ⁽⁴⁴⁾.

ANÁLISIS DE LA HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (HCM) ⁽⁴⁴⁾.

La hemoglobina corpuscular media (HCM) es la cantidad media de la hemoglobina contenida en el eritrocito. Su valor se expresa en picogramos (pg) y se calcula a partir de RBC y HGB:

$$\text{HCM} = (\text{HGB} / \text{RBC}) \times 10$$

ANÁLISIS DEL HEMATOCRITO (HTC)

El resultado del valor del hematocrito se calcula a partir del recuento de eritrocitos (RBC) y del volumen corpuscular medio, aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{HTC (Hematocrito)} = (\text{RBC} \times \text{VCM}) / 10$$

FUNDAMENTOS PARA DETERMINACIONES/EQUIPO OLYMPUS AU600 GLUCOSA, TGO, TGP, UREA, CREATININA Y CREATININA.

ANÁLISIS DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST ó TGO)

La determinación cinética de la aspartato aminotransferasa (AST) se basa en las siguientes reacciones:

L-aspartato + Alfa catoglutarato ---- AST ---- oxaloacetato + L-glutamato

Oxaloacetato + NADH + H⁺ ---MDH--- L-malato + NAD⁺

MDH = Malato deshidrogenasa

Medible a una longitud de onda de 340 nm y una temperatura de 30 a 37° C

ANÁLISIS DE ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT ó TGP)

La determinación cinética de la alanina aminotransferasa (ALT) se basa en las siguientes reacciones:

L-alanina + Alfa cetoglutarato ---- ALT ---- piruvato + L-glutamato

Piruvato + NADH + H⁺ ---- LDH ---- L-lactato + NADH⁺

LDH = Lactato deshidrogenasa

Medible a una longitud de onda de 340 nm una temperatura de 30 a 37° C

ANÁLISIS DE CREATININA

La determinación de creatinina en un medio alcalino sin proteínas reacciona con picrato para formar un compuesto rojo anaranjado (reacción de jaffé) medible a una longitud de onda de 492 nm y a una temperatura de 37° C (45).

ANÁLISIS DE GLUCOSA

La glucosa se convierte por la acción de la glucosa oxidasa en ácido glucónico y peróxido de hidrogeno, que en presencia de peroxidasa oxida el cromógeno (4-aminoantipirina/fenol) en un compuesto color rojo medible a una longitud de onda de 500 nm y a una temperatura de 37° C.

ANÁLISIS DE UREA (NITRÓGENO UREICO)

Reactivos: Amortiguador tris, NADH, tetra – difosfato sódico, EDTA, alfa - oxoglutarato, ureasa, ADP, GLDH.

El procedimiento olympus AU600 para el nitrógeno ureico, se basa en una adaptación del método enzimático de Talke Schubert. En este método, la urea se hidroliza enzimáticamente por medio de la ureasa, para producir amoniaco y dióxido de carbono. El amoniaco y el alfa – oxoglutarato se convierten en glutamato en una reacción catalizada por la L – glutamato deshidrogenasa (GLDH). Simultáneamente, un equivalente molar de NADH reducida, se oxida. Dos moléculas de NADH se oxidan por cada molécula de urea hidrolizada. La velocidad de cambio en la absorbancia 340/380 nm, debida a la desaparición del NADH, es directamente proporcional a la concentración de nitrógeno ureico en la muestra (45).

FUNDAMENTO DE LA DETERMINACIÓN DE FERRITINA SÉRICA EN EQUIPO ADVIA CENTAUR

La luminiscencia es definida como la emisión de luz asociada con la disipación de energía con una sustancia electrónicamente excitada.

Si los electrones de un componente luminiscente son estimulados por una luz en estado normal, estos dan energía en forma de luz cuando ellos regresan al estado.

En quimioluminiscencia, la emisión de luz es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina. En el caso de esta reacción el agente quimioluminiscente es el éster de acridina que es oxidado por el peróxido-ácido y el hidróxido de sodio.

Las ventajas de la quimioluminiscencia en los ensayos incluyen sensibilidad (límites de detección de moles, nanogramos, picogramos) y velocidad (señal generada en unos pocos segundos y en algunos casos estable por varias horas), sin residuos peligrosos, y procedimientos simples.

La determinación de Ferritina sérica se lleva a cabo en un autoanalizador por quimioluminiscencia; es un inmunoensayo de dos sitios (sandwich) que utiliza tecnología quimioluminométrica directa y usa cantidades constantes de dos anticuerpos antiferritina. El primer anticuerpo en el Reactivo Lite, es un anticuerpo policlonal antiferritina de cabra marcado con éster de acridina. El segundo anticuerpo en la Fase sólida, es un anticuerpo monoclonal antiferritina de ratón acoplado covalentemente a partículas paramagnéticas.

Existe una relación directa entre la cantidad de ferritina presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades de luz relativas detectadas por el sistema.

8. RESULTADOS

96 PACIENTES ESTUDIADOS

EDAD MEDIA = 8.5 AÑOS

FRECUENCIA/PACIENTES CON HIPERFERREMIA=65%

FRECUENCIA /PACIENTES SIN HIPERFERREMIA= 35%

HIPERFERREMIA	SANOS
62	34

9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se estudiaron 96 pacientes con edad media de 8.5 años. De la totalidad de los 96 pacientes estudiados, 62 pacientes resultaron con sobrecarga de hierro corporal. El resto, 34 pacientes no tienen problema alguno de Hiperferremia.

Dentro de este grupo de 34 pacientes sin sobrecarga de hierro, 20 son menores de 10 años, el equivalente al 58%, una ligera mayoría de infantes menores de 10 años que predominan en la capacidad de quelar el hierro; esto es debido a un metabolismo más incrementado que poseen los niños respecto a los adolescentes, desde el final de la lactancia hasta la niñez la actividad metabólica hepática es máxima.

Ésta tasa metabólica notablemente superior está relacionada con un tamaño proporcionalmente mayor del hígado de los niños en comparación con el hígado de los adolescentes y adultos. Con respecto al peso corporal, el hígado de un niño de 6 años, es un 30% mayor que el de un adulto. Se postula que esta incrementada tasa hepática metabólica contribuye a la disminución de los niveles plasmáticos del hierro. Por consiguiente, el niño tiene una mayor capacidad de quelar este metal.

Los resultados de las pruebas de biometría hemática completa, transaminasas (TGO, TGP) y la química sanguínea no reflejan rangos distintos a los normales.

FRECUENCIA DE HIPERFERREMIA POR GRUPO DE EDAD

Los resultados por grupo de edad reflejan que de 9 lactantes estudiados (pacientes de 1 o 2 años), 8 resultan con sobrecarga de hierro; mientras que en el grupo de 24 preescolares (3 a 5 años), solo 17 resultaron con sobrecarga del metal.

El grupo de los escolares con 32 pacientes (6 a 11 años), solamente 14 resultan con hiperferremia, lo cual convierte a éste en el grupo menos afectado, dada la eficiente capacidad hepática metabólica de los niños menores de 10 años.

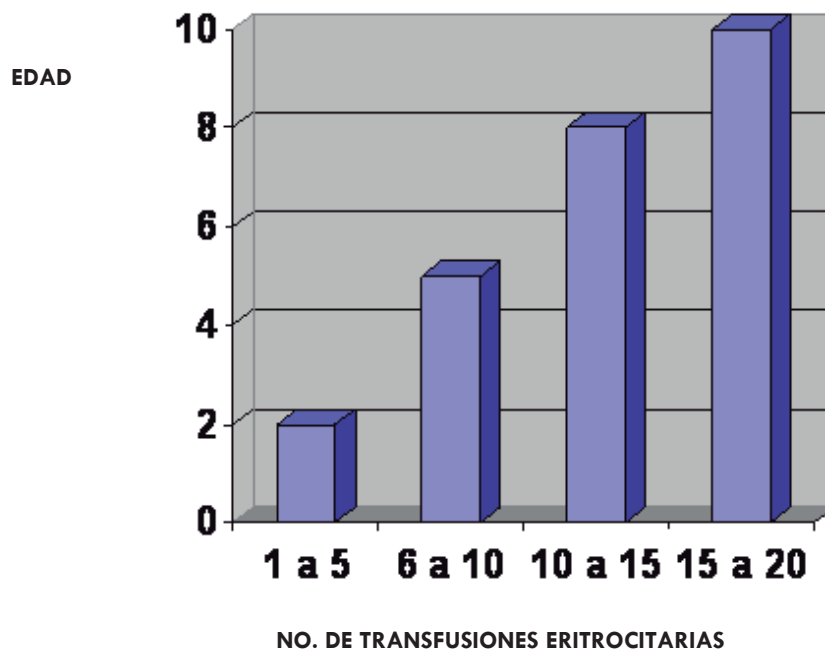
Por otra parte el grupo de adolescentes (12 a 15 años) comprendido por 26 pacientes, refleja 18 casos de sobrecarga.

Finalmente, el grupo de los jóvenes (16 a 18 años) compuesto por 5 casos, las pruebas nos demuestran que todos poseen hiperferremia, lo cual convierte a este grupo en el más afectado; y que, al analizar los datos, observamos que entre mas edad tiene el paciente mas transfusiones ha recibido a lo largo de su vida, lo cual hace lógica y severa la sobrecarga de hierro en este grupo de jóvenes. Ver gráfico.

TABLA. FRECUENCIA DE HIPERFERREMIA POR GRUPO DE EDAD

GRUPO DE EDAD	No. PACIENTES	HIPERFERREMIA No. (%)
LACTANTES	9	8 (8.4)
PRESCOLARES	24	17 (17.8)
ESCOLARES	32	14 (14.6)
ADOLECENTES	26	18 (18.8)
JOVENES	5	5 (5.3)
TOTAL	96	62 (65)

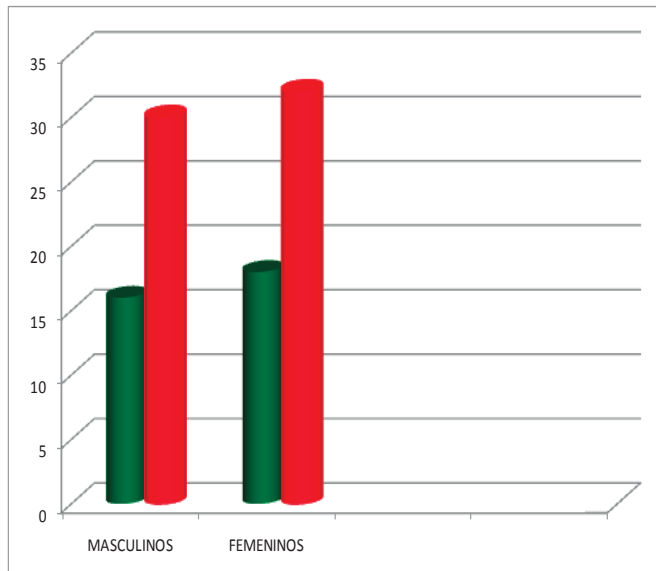
GRAFICO REPRESENTATIVO MEDIO EDAD CONTRA NÚMERO DE TRANSFUSIONES



FRECUENCIA DE HIPERFERREMIA POR GRUPO DE GÉNERO

Los datos arrojan 62 pacientes con hiperferremia, de los cuales tenemos 30 masculinos y 32 femeninos. El resto, 34 pacientes sanos, dentro de los cuales 16 son masculinos y 18 femeninos.

GRÁFICO. FRECUENCIA DE HIPERFERREMIA POR GRUPO DE GÉNERO



CON HIPERFERREMIA:
30 MASCULINOS
32 FEMENINOS

SIN HIPERFERREMIA:
16 MASCULINOS
18 FEMENINOS

Frecuencia de Hiperferremia en Masculinos = 48.3 %

Frecuencia de Hiperferremia en Femeninos = 51.6 %

FRECUENCIA DE HIPERFERREMIA POR NÚMERO DE TRANSFUSIONES

Dentro del grupo de las primeras 5 transfusiones a las que corresponden 80 pacientes, observamos que solo 46 de ellos presentan hiperferremia, lo cual lo hace el grupo menos vulnerable a la sobrecarga de hierro.

De la sexta transfusión en adelante, todos los pacientes estudiados resultan con hiperferremia, por lo que se puede asegurar, que a más de 6 unidades eritrocitarias, más severa resultará la sobrecarga de este metal.

TABLA. FRECUENCIA DE HIPERFERREMIA POR NO. DE TRANSFUSIONES

TRANSFUSIONES	No. PACIENTES	HIPERFERREMIA	
		No.	(%)
1 - 5	80	46	(57.5)
6 - 10	12	12	(100%)
11 - 20	3	3	(100%)
+ 20	1	1	(100%)
TOTAL	96	62	(65%)

GRÁFICO REPRESENTATIVO TRANSFUSIONAL
HIPERFERREMIA POR NÚMERO DE TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS



10. ESTADÍSTICA

COLUMNA 1. FRECUENCIA POR EDAD		COLUMNA 2. FRECUENCIA POR No. TRANSFUSIONES	
X		Y	
8	LACTANTES	46	
17	PREESCOLARES	12	
14	ESCOLARES	3	
18	ADOLESCENTES	1	
5	JÓVENES		

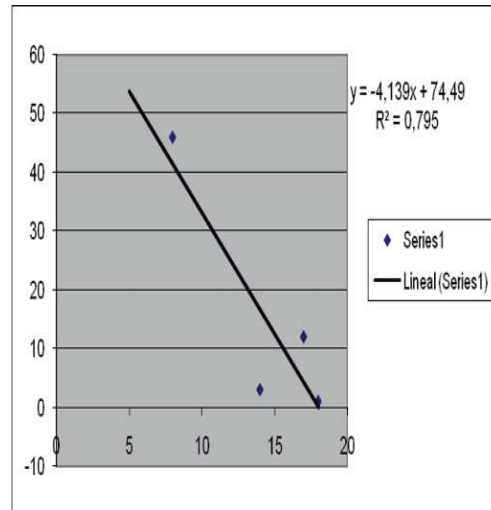


GRÁFICO A MENOR EDAD Y MAYOR NÚMERO DE TRANSFUSIONES, MAYOR SERÁ LA SOBRECARGA DE HIERRO.

	Columna 1	Columna 2
Columna 1		1
Columna 2	-0,891856589	1

	Columna1	Columna2
Media	12,4	Media 15,5
Error típico	2,541653005	Error típico 10,4442967
Mediana	14	Mediana 7,5
Moda	#N/A	Moda #N/A
Desviación estándar	5,683308895	Desviación estándar 20,8885934
Varianza de la muestra	32,3	Varianza de la muestra 436,333333
Curtosis	-2,235524159	Curtosis 2,8550267
Coficiente de asimetría	-0,48428161	Coficiente de asimetría 1,70631284
Rango	13	Rango 45
Mínimo	5	Mínimo 1
Máximo	18	Máximo 46
Suma	62	Suma 62
Cuenta	5	Cuenta 4

PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS
SUPONIENDO VARIANZAS IGUALES

	Variable 1	Variable 2	
			0,64583333
Media	12,4	15,5	0,64583333
Varianza	32,3	436,3333333	
Observaciones	5	4	
Varianza agrupada	205,4571429		
Diferencia hipotética de las medias	0		
Grados de libertad	7		
Estadístico t	0,322399838		
P(T<=t) una cola	0,378282625		
Valor crítico de t (una cola)	1,894577508		
P(T<=t) dos colas	0,756565249		
Valor crítico de t (dos colas)	2,36462256		

X e Y miden valores correspondientes de dos magnitudes cuya relación se desconoce: se calcula r_o (ρ) y se determina si existe correlación, cuán fuerte es y si es directa o inversa. El valor r_o indica si dos tipos de acontecimientos tienen relación entre sí, y en su caso si tienen relación directa, o si se trata de hechos totalmente independientes, sin relación entre sí. En este caso, sabemos de una relación entre ambos fenómenos: la frecuencia de Hiperferremia dada por grupos de edad respecto a la Hiperferremia dada por el número de transfusiones.

La relación entre los 2 fenómenos es determinada por esta herramienta matemática concreta:

$$\rho = \frac{\sum (X-X_0).(Y-Y_0)}{\sqrt{\sum (X-X_0)^2. \sum (Y-Y_0)^2}}$$

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON = - 0.891856589

Si el valor del coeficiente es de 1 indica la correlación total y directa, si por el contrario la correlación es de -1 tendremos una correlación total y directa inversa.

Podemos observar una diferencia notable entre la frecuencia de Hiperferremia dada por número de transfusiones con respecto a la frecuencia de Hiperferremia dada por grupo de edad. Ello dice incidir a presentarse con mayor frecuencia la Hiperferremia dada por el número de transfusiones con respecto a la dada por parámetro de edad.

ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR

No. DE PACIENTES RESULTANTES CON HIPERFEREMIA POR GRUPO DE EDAD	No. DE PACIENTES SIN HIPERFEREMIA POR GRUPO DE EDAD
LACTANTES 8	1
PREESCOLARES 17	7
ESCOLARES 14	18
ADOLESCENTES 18	8
JOVENES 5	0
TOTAL 62	TOTAL 34

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	62	12,4	32,3
Columna 2	5	34	6,8	51,7

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	78,4	1	78,4	1,86666667	0,2090229	5,31764499
Dentro de los grupos	336	8	42			
Total	414,4	9				

De acuerdo al análisis de varianza que nos permite estimar la media de una población y contrastar la supuesta independencia de una variable cuantitativa y otra nominal, así como la determinación de los cambios entre variables encontramos que de acuerdo al grupo de edad, existe una variabilidad significativa entre todos los grupos entre sí.

ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR

No. DE PACIENTES RESULTANTES CON HIPERFEREMIA	No. DE PACIENTES SIN HIPERFEREMIA PERO QUE SI FUERON TRANSFUNDIDOS
46	34
12	0
3	0
1	0

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Columna 1	4	62	15,5	436,333333
Columna 2	4	36	9	324

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	84,5	1	84,5	0,22227093	0,6539698	5,98737415
Dentro de los grupos	2281	6	380,166667			
Total	2365,5	7				

Existe una variabilidad considerable ($F = 0.222$ respecto a F crítico = 5.987) asociada de los pacientes con Hiperferremia con respecto a los que no la tienen, pero que si se les aplicaron transfusiones.

11. CONCLUSIONES

En el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” existe una frecuencia de 65% de hiperferremia en sus pacientes transfundidos, de los cuales el 15% de ellos (14 pacientes), presentan niveles de pánico, lo cual puede representar daño hepático y pancreático a punto de hemocromatosis. Observamos que 12 de estos 14 pacientes presentan las transaminasas TGO y TGP aumentadas; su aumento se debe a un proceso necrótico en órganos con alta funcionalidad como lo es el hígado y el miocardio, así como a cirrosis e ictericia por obstrucción: en las ictericias por lesión hepatocelular, su elevación es muy marcada.

El tejido hepático es muy rico en TGP mientras que el miocárdico lo es en TGP y el ascenso de esta enzima acompaña a los procesos destructivos del corazón; sube al máximo entre las 12 y 48 horas y suele volver a lo normal a los 4 ó 7 días. El ascenso es, en general, proporcional a la extensión del infarto.

En lesiones hepáticas aumentan ambas transaminasas en el suero; cuando sobreviene la mejoría clínica ambas descienden en forma paralela, y si aparece una recaída, las dos suben nuevamente.

Podemos definir con toda seguridad que a mayor número de transfusiones sanguíneas más severa será la sobrecarga, es decir, el número de transfusiones de concentrado eritrocitario es directamente proporcional a la sobrecarga de hierro corporal en los pacientes.

El 35% de los transfundidos no presentan problema alguno de hiperferremia, este grupo se encuentra predominantemente entre las primeras 5 transfusiones, que no causaron sobrecarga de hierro, destacando 2 factores: el de la capacidad de éstos de quelar con mayor facilidad, y el que tal vez, estos pacientes tienen como hábito una dieta rica en vegetales (hierro inorgánico) y cereales que regularmente son ricos en carbonatos, oxalatos y fosfatos, los cuales forman junto con el hierro complejos insolubles difíciles de absorber.

12. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

Se recomiendan dietas ricas en vegetales, en especial los cereales no fortificados con hierro. Así, aunque el hierro no hémico representa la mayor cantidad de hierro dietético, solo 2 % de ésta forma se absorbe en el duodeno.

Evitar los alimentos con suplementos de hierro y/o en vitamina C, pues está aumenta la absorción del Fe. Sin embargo, si no es posible suprimir los alimentos que contienen vitamina C y hierro de la dieta, basta con tener cuidado y evitar su excesiva ingesta.

Evitar el consumo indiscriminado de carnes rojas y cualquier tipo de alimentos que puedan contener cantidades de alcohol, sobre todo si ya existe fibrosis hepática.

Es importante para los afectados de hiperferremia y/o pacientes con hemocromatosis evitar el consumo de mariscos y pescados crudos, por poder ser estos la vía de entrada de una infección mortal por *Vibrio vulnificus*.

Estudios han demostrado que el té negro como agente quelante oral del hierro es beneficioso si es tomado a diario con las comidas. Desde luego que el té no evita el tratamiento fundamental de la flebotomía pero es posible que permita un espaciamiento de las mismas en el tiempo.

Se deberá tener cuidado con la administración de hierro parenteral aplicado a pacientes con anemias ferropénicas, pues en ellos la ingesta descontrolada de este podrá provocar sobrecarga de hierro así como hipotensión, reacciones anafilácticas, artritis ó flebitis.

Se recomienda el monitoreo de la ferritina sérica a pacientes con sobrecarga de hierro corporal para observar el avance del tratamiento; así como el de la creatinina sérica en especial para valorar el estado pancreático.

Se recomienda el monitoreo de las pruebas de funcionamiento hepático, en especial las transaminasas (TGO y TGP), GGT para valorar el avance y mejoramiento funcional del hígado.

La determinación de tiempos de coagulación para prevenir una posible coagulopatía.

Visitar a su médico correspondiente y cumplir con el tratamiento exigentemente.

13. ANEXOS

13.1 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE AUXILIO

Para la determinación de las pruebas de laboratorio debe utilizarse el suero o el plasma para el análisis, ya que la sangre total contiene aproximadamente 50mg/100ml, la mayor parte del cual están en los hematíes. Los niveles tóxicos séricos de hierro son superiores a 600mg/100ml.

EN CASO DE EMERGENCIAS:

1. Establezca vía respiratoria y mantenga la respiración.
2. Evacuación gástrica: Lavado gástrico con Bicarbonato de Sodio: El bicarbonato forma complejos solubles con el hierro generando "carbonato ferroso", con lo que se disminuye su absorción. Cantidad a utilizar en niños: 5 ml/kg.
3. Tomar muestras para determinar nivel de hemoglobina, leucocitos, hierro sérico, concentración de electrolitos y hemoclasificación.
4. Radiografía de abdomen si sospecha riesgo de perforación gástrica.
5. Iniciar Líquidos endovenosos para corregir trastornos hidroelectrolíticos y la deshidratación, mantener la tensión arterial y transfundir si es necesario.
6. Ranitidina: evita la absorción del hierro disminuyendo la acidez gástrica.
7. Antídoto: Deferoxamina.
 - Tiene una acción quelante al unirse al hierro.
 - Forma con el hierro un complejo soluble llamado *feroxamina* que es de fácil eliminación renal.
 - Un gramo de deferoxamina quema 85 mg de hierro férrico.
 - Precaución: produce hipotensión (8, 2).

DEFEROXAMINA

Este medicamento retira la cantidad de hierro suministrado en las transfusiones o reduce la carga. Está indicado para adultos y niños mayores de 2 años. Se debe suspender su ingesta en caso que la creatinina sérica aumente por encima de sus valores normales, se recomienda un monitoreo frecuente de la creatinina en pacientes con riesgo alto de complicaciones renales, vigilancia mensual a transaminasas y discontinuar si existen reacciones severas de hipersensibilidad. No usarse en embarazo y lactancia, ni debe asociarse con otras terapias quelantes de hierro. No debe ingerirse con antiácidos que contengan aluminio (29, 34).

Se recomienda el tratamiento tras transfundir unas 20 unidades de concentrado eritrocitario (100ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de sobrecarga crónica de hierro (ferritina sérica mayor a 1000 µg/L). La dosis inicial es de 20 mg/kg de peso, pacientes que reciben 14ml/kg/mes de concentrado eritrocitario (mas de 4 unidades por mes) con objeto de reducir la sobrecarga se debe suministrar una dosis inicial de 30mg/kg, en los pacientes que reciben 2 unidades por mes se debe considerar una dosis diaria inicial de 10mg/kg, a los pacientes que ya tienen un tratamiento adecuado con deferoxamina se recomienda dosificar la mitad del tratamiento inicial.

No se recomienda comúnmente una dosis superior a 30 mg/kg; es necesario monitorear la ferritina sérica y si el nivel de ésta desciende a menos de 500 µg /L podría ser preciso interrumpir el tratamiento.

Se recogen dos muestras de orina de 6 horas para el análisis, la primera antes de la inyección intramuscular de 500 mg de mesilato de deferoxamina y la segunda después. Los pacientes muestran una elevación de hierro en ambas muestras, aunque esta elevación es mayor en la orina recogida tras la inyección de deferoxamina (29, 34).

13.2 FLEBOTOMÍAS

Una forma óptica de eliminar el hierro consiste en realizar flebotomías de 500 ml 1 o 2 veces a la semana, aunque al principio se produce una discreta disminución del hematocrito hasta 35ml/100ml, este parámetro se estabiliza tras algunas semanas.

La saturación de transferrina del plasma pertenece elevada hasta que se reducen los depósitos de hierro, en cambio la ferritina disminuye progresivamente, lo que refleja disminución gradual de los depósitos orgánicos de hierro; dado que una unidad de 500ml de sangre contiene aproximadamente 200 a 250 mg de hierro y se deben eliminar casi 25gr de hierro, siendo así, se requieren flebotomías habitualmente semanales durante 1 o 2 años. Cuando la ferritina y la transferrina se estabilizan, las flebotomías se practican en los intervalos necesarios para mantener para mantener estos parámetros dentro de los límites normales. Cuando se acumula nuevamente el hierro, se producen de inmediato anomalías. Por lo regular, basta con una flebotomía trimestral para controlar el proceso.

El tratamiento quelante con deferoxamina permite eliminar 10 a 20 mg de hierro por día si se suministra por vía parenteral, una fracción de lo que se moviliza con una flebotomía semanal. Por otra parte, ésta última es mas cómoda, económica y más segura para los pacientes. Sin embargo, los agentes quelantes están indicados cuando la anemia o la hipoproteinemia son muy graves e impiden la flebotomía (23).

13.3 PAPEL DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN LA HIPERFERREMIA

Por otra parte, tenemos que dentro del tamaño de muestra de 62 pacientes con sobrecarga de hierro, 44 padecen de leucemia linfoblástica aguda (LLA), el equivalente a 70.9%. Esta patología la comprenden un grupo de neoplasias malignas que afectan los precursores (blastos), de los linfocitos de la médula ósea. Las LLA pueden afectar tanto a los linfocitos B, como a los linfocitos T. En estos 44 casos infantiles, las células involucradas tienden a ser precursores de linfocitos B puesto que ocurre con gran incidencia en la primera década de vida y producen sangre periférica, células pequeñas denominadas L1. La leucemia precursora aguda T se da casi siempre en adultos; para estos casos la sangre periférica, se trata de células grandes L2.

El que los linfocitos estén incapacitados para ejercer sus funciones, predispone al paciente a infecciones.

La sobrepoblación linfoblástica en la médula ósea deja poco espacio físico para la producción de otras líneas celulares como es el caso de los eritrocitos, por lo que es frecuente que se presente anemia (disminución de los hematíes) y hemorragias (disminución de plaquetas); ello hace necesario la politransfusión en los pacientes con LLA y con ello la sobrecarga férrica en un cadena de sucesos clínicos (2, 38).

14. BIBLIOGRAFÍA

1. McPherson and Pincus. Saunders; Hoffman, Benz, Shattil, Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005. "<http://es.wikipedia.org/wiki/Ferritina>"
2. Mc Kenzie S. 2000. Hematología clínica. Editorial Manuel Moderno, Estados Unidos. Págs. 114 – 136
3. Salve, Amich, Prieto, Casas. Manual de Laboratorio clínico básico. Bioquímica. Editorial Mc Graw Hill Págs. 175 – 190
4. Todd – Sanford. Diagnostico Clínico por el laboratorio. 6ª. Edición. SALVAT EDITORES S.A. Pags. 667 - 698
5. Lee GR, Herbert V. 1998 Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Editorial William and Wilkins, Pags. 228 – 266
6. Rothenberger S, Mullner E, Kuhn C. The mRNA binding protein which controls ferritin and transferrin receptor expression is conserved during evolution. Nucleic Acids. Pags. 1175-1179.
7. Hentze, Argos. 1991. Homology between IRE-BP, a regulatory RNA – binding protein, aconitase and isopropylmalate isomerase. Nucleic Acids. Pags. 1739 – 1740 http://www.dvs.sid.cu/revistas/hih/vol16_3_00/hih01300.htm
8. Revista Colombiana de Pediatría <http://encolombia.com/medicina/pediatrica/pedi39104-intoxicaci%C3%B3n.htm>
9. Bothwell T, Charlton R, Cook J. 1979. Iron metabolism in man, London: Rev. Blackwell Scientific. http://www.bvs.sid.cu/revistas/hih/vol16_3_00/hih01300.htm
10. Staunton West Edward. Bioquímica Médica. 4ª Edición, 1969. Editorial Interamericana. Pags. 425 - 455
11. Dallman P. 1991. Hierro. En: Conocimientos actuales sobre nutrición. Washington DC: OPS ILSI: Pags: 277-288 http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol16_3_00/hih01300.htm
12. Searle JW, Kerr, JFR, Halliday, JW, Powell LW: Iron storage disease. En Pathology of the Liver (Editores: MacSween RNM, Anthony PP & Scheuer PJ), 1986.
13. Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Meth Enzymol 1990; 186: 1.

14. Weinberg ED: Iron withholding in prevention of disease. En Diet, demography, and disease: changing perspectives of anemia (Editores: Stuar-Macadam & S. Kent), 1990. http://www.saludpr.com/sobrecarga_de_hierro_y_radicales_libres.htm
15. Weinberg ED: **Iron withholding in prevention of disease**. En Diet, demography, and disease: changing perspectives of anemia (Editores: Stuar-Macadam & S. Kent), 1990.
16. Fernandez H. 1978. Química general e inorganica. Editorial Losada. Buenos Aires Argentina. Pags. 123-127
17. Mathews K. 2000. Bioquímica. Editorial interamericana-Mc Graw-Hill. Estados Unidos. Pags. 239-244
18. Andrews N, Bridge K. 1998. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Philadelphia. Pags. 423-460. http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol16_3_00/hih01300.htm
19. Farias Martínez Guillermo. 1988. Química Clínica. Editorial Manual Moderno. México, Distrito Federal. Pags. 573-575
20. Dallman P. 1991. Siimes M. 1985. Iron deficiency in infancy and childhood. Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Library of Congress.
21. Hillman S. 2001 Hematology in Clinical Practice. Editorial Mc Graw-Hill, Estados Unidos, Pags. 51-66
22. Wick M, Pinggera W, Lehman P. 1996. Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias. New York: Springer. http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol16_3_00/hih01300.htm
23. Harrison. 2006. Principios de medicina interna, vol. I y II Editorial. Editorial Mc Graw Hill.Kasper, Braunwald. Fauci. Hauser. Longo. Jameson.
24. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L. Establishment of reference rangers for ferritin in neonates, infants, children and adolescents. Eur J Clin Biochem. 1993.
25. Revista Practica Pediatrica. Deficiencia de hierro en lactantes y niños. Vol. 2. Numero 10. Octubre 1993.
26. Guía Médica para la terapia transfusional del plasma. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m. b. H. Viena, Austria. 2008.

27. Beaumont, Beris, Beuzard, Brugnara. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. School of haematology. The Handbook. Edition 2006.
28. Bennington. Fouty. Hougie. El laboratorio en el diagnóstico clínico. Ediciones científicas la prensa medica mexicana, S. A. 1986
29. Manual comercial de tratamiento para sobrecarga de hierro. Novartis. Septiembre del 2007.
30. Robertson. Manual de Toxicología clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento. Manual Moderno. México, D.F. Sexta edición. 1988. Pags. 406 – 407, 445 – 446, 1110 – 1161.
31. Netter. Gastroenterología. Editores Elsevier Saunders. Editor: Martín H. Floch. EDICION: 1^ª. España. Año 2006. Págs. 275 – 276
32. Forrellat. Fernández. Revista Cubana de Hematología. Homeostasis del Hierro. Edición del Instituto de Hematología e inmunología. La Habana, Cuba. Diciembre del 2004
33. Editores Young, Beris. Seminars in HEMATOLOGY. Vol. 44, No 2, Suplemento 3. Guest Editor ELSEVIER. Abril 2007.
34. Society of Hematology. Selected Meeting Abstracts. Reprinted. Atlanta, GA. Diciembre 2005
35. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B et al: A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem 2001; 276: 7811– 7819.
36. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A et al: Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 4 4596– 4601.).
37. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I et al: Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 8780– 8785.
38. http://es.wikipedia.org/wiki/Leucemia_linfoide_aguda
39. http://es.wikipedia.org/wiki/Beta_talasemia
40. http://www.fundatal.org.ar/archivos/sobrecarga_hierro.pdf

41. <http://encolombia.com/medicina/pediatria/pedi39104-intoxicaci%C3%B3n.htm>
42. Fontecave M, Pierre JL: **Iron: Metabolism, toxicity and therapy.** *Biochimie* 1993; 75: 767.
43. Fairwether-Tait S: **Minerals. Iron.** *Int J Vit Nutr Res* 1993; 63: 25.
44. Manual de operaciones del Cell – Dyn 1700 del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia. 1995.
45. Manual de operaciones de equipo Olympus AU600 del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia. 2004.