



FORMACIÓN CONTINUADA

Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas

M. Muñoz Gómez, A. Campos Garríguez*, J. A. García Erce** y G. Ramírez Ramírez*

GIEMSA. Facultad de Medicina de Málaga. *Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario «Virgen de la Victoria». Málaga.

**Servicio de Hematología. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La anemia constituye una alteración cardinal de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y, habitualmente, su gravedad se correlaciona estrechamente con el grado de insuficiencia renal. Esta anemia se caracteriza por ser crónica, grave, normo- o hipocrómica e hiposiderémica, con aumento de la capacidad de fijación del hierro, y arregenerativa, con una disminución del recuento de reticulocitos^{1,2}. Además del déficit en la producción de eritropoyetina por el riñón, existen otros mecanismos o alteraciones implicados en su patogenia: sustancias tóxicas presentes en el suero de los pacientes urémicos; hiperparatiroidismo; acortamiento de la vida media de los eritrocitos debido a sus alteraciones metabólicas; grados variables de deficiencia de hierro (Fe), folatos, piridoxina y vitamina C; o pérdidas sanguíneas a través del tracto gastrointestinal, por obtención frecuente de muestras de sangre para la realización de exámenes de laboratorio y por el atrapamiento de sangre en los dializadores durante los procedimientos de hemodiálisis^{1,3-4}. Las manifestaciones clínicas de la anemia son semejantes a las observadas en todas las anemias crónicas arregenerativas y son dependientes del estado de hipoxia grave: palidez de intensificación progresiva, irritabilidad, anorexia, disminución de la atención y, en niños, retraso del crecimiento y desarrollo y pobre rendimiento escolar.

El objetivo del tratamiento de la anemia de la IRC es el de conseguir unos niveles estables de hemoglobina (Hb) entre 11 y 12 g/dL⁵, aunque en un estudio reciente se concluye que los pacientes en hemodiálisis cuyos niveles de Hb son mayores que los recomendados

actualmente (> 12 g/dL) pueden tener una mayor supervivencia a largo plazo⁶. La introducción de la eritropoyetina humana recombinante (rHUEPO, EPO) en el tratamiento de la anemia de IRC ha conllevado una mejoría de los signos y síntomas mencionados y una reducción de las necesidades transfusionales de estos pacientes y los efectos secundarios de las mismas⁷. Además, la EPO ejerce en estos pacientes una serie de efectos beneficiosos sobre la hemostasia, el sistema cardiocirculatorio, la inmunidad y el desarrollo psicosocial⁸⁻¹⁷. Sin embargo, a pesar de los grandes beneficios para el paciente, el tratamiento con EPO no está libre de efectos adversos, aunque rara vez obligan a la interrupción del mismo (< 3% de los pacientes tratados)^{3,6}, pero también podemos encontrar casos de resistencia al tratamiento con EPO, siendo el déficit funcional o absoluto de hierro la causa más común¹⁸⁻²⁰.

Por ello, para ajustar dicho tratamiento y evitar tanto los riesgos de la anemia como los efectos adversos de niveles de Hb muy elevados, es de capital importancia conocer en detalle el mecanismo de la eritropoyesis y el complejo metabolismo del hierro, así como la fisiopatología de las alteraciones del mismo, para realizar un estrecho seguimiento que incluya recomendaciones dietéticas y la administración de hierro, generalmente por vía intravenosa.

ERITROPOYESIS

La eritropoyesis es el proceso por el cual se produce la proliferación y diferenciación de las células madres eritropoyéticas para convertirse en eritrocitos. Cada día se renuevan alrededor del 1-1,5% de todos los eritrocitos circulantes. Este proceso, que se lleva a cabo en la médula ósea y tarda unos 5-7 días, finaliza con la liberación de los reticulocitos, que se convierten en eritrocitos maduros tras un día de circulación en sangre periférica. La eritropoyesis está regulada de forma muy precisa, siendo la eritropoyetina, sintetizada y liberada por las células peritubulares intersticiales del

Correspondencia: Prof. M. Muñoz Gómez
GIEMSA. Facultad de Medicina
Campus de Teatinos s/n
29071-Málaga (Spain)
E-mail: mmunoz@uma.es

riñón en respuesta a la hipoxia tisular, quien desempeña el papel principal²¹.

Sin embargo, para la que la eritropoyesis se desarrolle de una manera efectiva, además de eritropoyetina es necesario que haya un aporte adecuado de hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico. A veces, se produce déficit de B₁₂ por la existencia de una dieta pobre en esta vitamina que se puede dar en los vegetarianos estrictos; éste se corrige administrando la vitamina por vía oral. Pero en la mayoría de los casos no podemos corregir la causa, por lo que el tratamiento del déficit de vitamina B₁₂ se hará con cianocobalamina intramuscular (1 mg/semana durante 4 o 6 semanas) seguida de una dosis de mantenimiento (1 mg/mes)²². El tratamiento con folato se hace generalmente con ácido fólico a dosis de 1 a 5 mg por vía oral durante 1 o 2 meses, y debemos plantear un tratamiento de mantenimiento (e.g., 5 mg de ácido fólico una semana cada mes) si la causa persiste (anemias hemolíticas, etc.)²². El hierro presenta un metabolismo más complejo y la corrección de su déficit es a menudo menos satisfactoria.

METABOLISMO DEL HIERRO

El Fe, como todos los metales divalentes que existen en el organismo, puede encontrarse en forma ferrosa

(Fe²⁺) que dona electrones, o en forma férrica (Fe³⁺) que los recibe. Esta capacidad del Fe hace que sea un componente útil en citocromos, moléculas portadoras de oxígeno (mioglobina y hemoglobina) y muchos enzimas. Sin embargo, es ésta una reacción que no está exenta de riesgo, ya que el Fe puede catalizar la conversión de H₂O₂ a radicales libres que, como es sabido, son potentes tóxicos atacando a membranas, proteínas celulares y ADN.

El Fe lo encontramos en el organismo a una concentración de 40-50 mg/kg de peso. El 60-70% del Fe se encuentra en la hemoglobina, un 10% en otras hemoproteínas, como la mioglobina, y el resto en depósitos unido a la ferritina. Solamente un 1% se une a la transferrina (Tf), aunque éste es el *pool* dinámico más importante (fig. 1)²³.

Absorción intestinal del hierro

El hierro lo ingerimos con los alimentos y la dieta normal en nuestro medio contiene unos 6 mg/1.000 calorías, lo que supone una ingesta diaria de unos 15-20 mg de hierro. De éstos se absorbe aproximadamente el 5-10%, especialmente en duodeno y primera porción del yeyuno, por lo que el hierro dietético que ingresa diariamente en el organismo es de 1-2 mg (fig. 1).

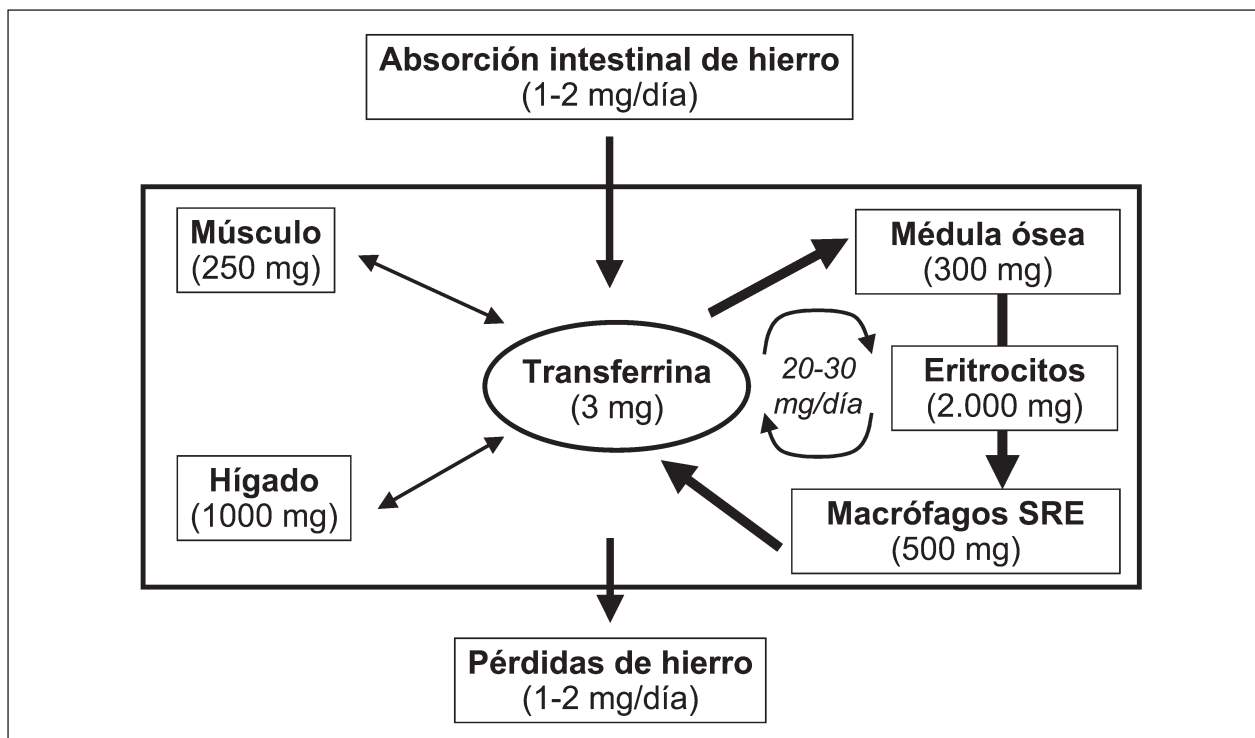


Fig. 1. — Distribución de contenido de hierro en humanos. Valores aproximados para un varón no anémico de 70 kg de peso.

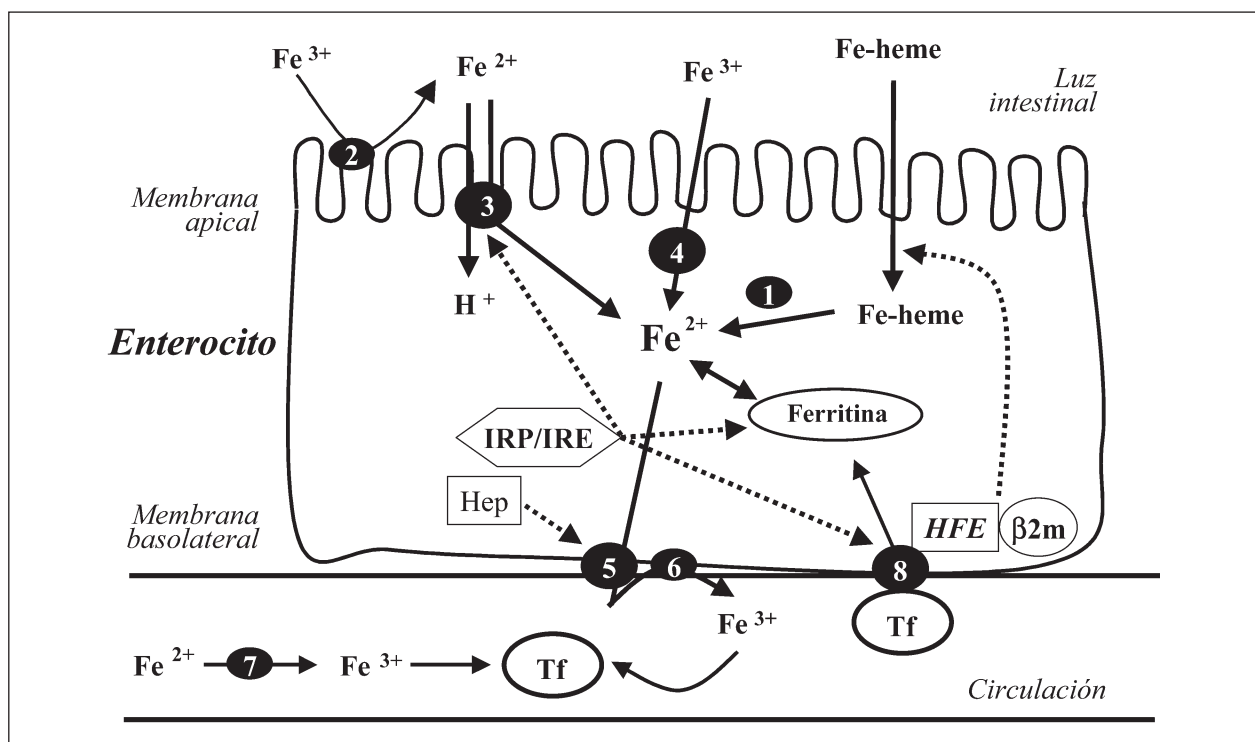


Fig. 2.—Mecanismos de absorción intestinal del hierro. 1: Hemooxigenasa; 2: Ferrireductasa (Citocromo *b* duodenal, *Dcytb*); 3: Transportador de metales divalentes-1 (*DMT-1*, *Nramp-2*); 4: Sistema mobilferrina-paraferitina; 5: Ferroportina-1 (*Ireg-1*); 6: Hefastina; 7: Ceruloplasmina; 8: Receptor de transferrina-1 (*TfR-1*); $\beta 2m$: β -2-microglobulina; *HFE*: producto del gen de la hemocromatosis; *Hep*: hepcidina; *IRP*: proteínas reguladoras del hierro; *IRE*: elementos de respuesta al hierro; *Tf*: transferrina. (.....): regulación.

El hierro hemínico (contenido en la carne) es el que mejor se absorbe, ya que, mediante un proceso de endocitosis, entra directamente en la célula intestinal donde es atacado por la *hemooxigenasa* que rompe su anillo para liberar Fe^{2+} (fig. 2❶). El hierro no hemínico, que es el más abundante, se absorbe mayoritariamente en forma reducida o ferrosa (Fe^{2+}). Por ello, en el borde apical del enterocito, existe una enzima con actividad *ferrireductasa* (probablemente el citocromo *b* duodenal, *Dcytb*) que transforma el Fe^{3+} en Fe^{2+} y cuya acción se ve favorecida por el ambiente ácido²⁴ (fig. 2❷). Para su transporte necesita del concurso de la *proteína transportadora de metales divalentes* (*DMT-1*, también conocida como transportador de cationes divalentes, *DCT-1*, o natural resistance-associated macrophage protein-2, *Nramp-2*) que transfiere el Fe desde la luz intestinal hasta el interior del enterocito mediante un proceso energizado por un gradiente de protones²⁵ (fig. 2❸). La proteína *DMT-1* se ha encontrado también en el túbulo renal y puede estar involucrada en la reabsorción de Fe^{2+} a ese nivel²⁶. Una pequeña porción de Fe^{3+} se absorbe a través de la vía de la β_3 -integrina-mobilferrina, que no es compartida por otros metales presentes en la dieta. Este complejo parece participar no sólo en

la captación, sino también en el transporte intracelular de Fe^{3+} formando parte de un complejo proteico mayor (paraferitina) en el que también se encuentran una β_2 -microglobulina y una flavin-monooxigenasa (ferrireductasa) (fig. 2❹)^{27,28}.

El Fe en el enterocito puede seguir dos caminos. Una pequeña parte se almacena unido a la *ferritina*, y el resto atraviesa la membrana basolateral del enterocito para alcanzar la circulación y unirse a la transferrina. Para ello se requiere el concurso de la *ferroportina 1* (*Ireg-1*) que actúa como transportador²⁹ (fig. 2❺), y la presencia de *hefastina*, proteína que transforma el Fe^{2+} en Fe^{3+} , ejerciendo una función similar a la que realiza la ceruloplasmina en el plasma³⁰ (fig. 2❻❼). Por otra parte, el enterocito puede captar hierro desde la sangre mediante el *receptor de transferrina 1* (*TfR-1*) que expresa en sus membranas basolaterales, asociado a la *proteína HFE* (producto del gen de la hemocromatosis) y a la β_2 -microglobulina³¹ (fig. 2❽).

La regulación de la absorción intestinal de Fe es crítica, puesto que los humanos prácticamente carecen de vía fisiológicas para su excreción²³. El enterocito tiene un papel central en todo este proceso, regulado de forma compleja por diversos factores luminales,

depósitos de hierro, eritropoyesis e hipoxia^{23,32}. En lo que respecta a los factores luminales, la presencia de calcio en la dieta y la excesiva cocción de los alimentos dificultan la absorción del hierro hemínico, mientras que la absorción del hierro no hemínico depende del balance de una serie de factores potenciadores (ácido ascórbico y otras sustancias reductoras, proteínas animales, alimentos fermentados) e inhibidores (oxalatos, fitatos, tanatos, calcio, antiácidos, DOPA, tetraciclinas, proteínas de soja).

En lo que respecta a las proteínas expresadas por el enterocito, tanto el DMT-1, como el Dcytb, la ferritina y el TfR-1 contienen en su ARNm elementos de respuesta al Fe (IRE) que regulan la cantidad de proteína que se traduce y, por tanto, la cantidad de Fe que debe absorberse a nivel intestinal en respuesta a los cambios en los depósitos corporales de Fe³³ (fig. 2). El enterocito recibe información del estado de dichos depósitos a través de la interacción de la de Tf-diférrica con el TfR-1 de la membrana basolateral; información que es recibida por las proteínas reguladoras del hierro (IRP-1 e IRP-2). Bajo condiciones de depleción intracelular de hierro, ambas IRP actúan y se unen a los IREs con alta afinidad. La unión de un IRP al IRE del ARNm de la ferritina impide su traducción, mientras que su unión a los IREs de los mRNAs de Tf y DMT-1 los estabilizan, lo que conduce a una traducción más eficiente. Por el contrario, cuando aumentan los niveles intracelulares de hierro, los IRPs se disocian de los IREs, siendo además el IRP-2 degradado por el proteosoma, y disminuye la expresión de TfR-1 y DMT-1, inhibiéndose el transporte apical de Fe²⁺, mientras que aumenta la de ferritina. Finalmente, tras la unión de la Tf-diférrica al TfR-1 se produce la interacción de este complejo con el de HFE-β2m y la inhibición de la captación apical de hierro heme por un mecanismo no completamente dilucidado³¹ (fig. 2).

Sin embargo, parece que el transportador basolateral, ferroportina-1, sería el principal punto de regulación de la absorción de hierro en respuesta a los requerimientos sistémicos, mientras que la regulación del transporte apical, encargado del aporte de Fe²⁺ a los componentes del transporte basolateral, serviría de mecanismo de seguridad. La hepcidina, un pequeño péptido antimicrobiano producido por el hígado, se perfila como la principal responsable de esta regulación. De acuerdo con este modelo, la producción hepática de hepcidina estaría regulada por el grado de saturación de la Tf y el nivel de TfR 1 y 2 a nivel hepático, de modo que cuando la relación Tf-diférrica/TfR aumenta, se induce la expresión de hepcidina que actúa inhibiendo la actividad de la ferroportina-1y, por tanto, el transporte basolateral de hierro. Este hecho tendría dos consecuencias: primera, la inhibición de la adquisición de Fe por la Tf plasmática y,

segunda, el aumento de la concentración de Fe en el enterocito que, a su vez, conduciría a una inhibición del transporte apical, como ya hemos comentado³⁴ (fig. 2). No obstante, existen datos que indican que la hepcidina puede inhibir el DMT-1 en lugar de la ferroportina-1^{35,36}, lo que sugiere que pueda ejercer efectos sobre ambos transportadores en función de las concentraciones que se alcancen. Quedaría por clarificar el mecanismo por el cual la hepcidina alcanza el DMT-1 desde la sangre o si es producida también por el enterocito, como apuntan algunos resultados preliminares en ratones tratados con LPS.

Por el contrario, cuando la relación Tf-diférrica/TfR disminuye, cesa la producción hepática de hepcidina y se restaura la absorción de hierro. Sin embargo, este proceso es más lento que el anterior y se produce un retraso de unos 4-5 días entre la estimulación de eritropoyesis (hemorragia, hemólisis, hipoxia o estimulación con EPO) y el aumento de la absorción de Fe, debido a que el nivel de ARNm de hepcidina no desciende hasta los 3-4 días^{37,38}. Si además existe un estímulo inflamatorio, este retraso puede ser mucho mayor, ya que la hepcidina se comporta como un reactante de fase aguda, como veremos más adelante.

Distribución del hierro

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre y se transporta unido a la Tf, cuya síntesis hepática parece estar regulada por la concentración de hierro intracelular de forma que cuando ésta disminuye, la Tf plasmática aumenta. La Tf puede fijar hasta dos átomos de hierro, de modo que el índice de saturación de la Tf (IST) se sitúa normalmente en un 30-35%. La Tf lleva el Fe hasta las células, especialmente a los precursores eritropoyéticos de la médula ósea, donde es utilizado. Allí entra en la mitocondria y participa en la síntesis del hemo, componente fundamental de la hemoglobina. También se utiliza en la síntesis de la mioglobina y de algunas enzimas como la catalasa y las peroxidadas. Por ello, el IST constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis, de forma que ésta disminuye drásticamente cuando el IST es inferior a 16%. Por el contrario, cuando el IST es mayor de 90%, el hierro transportado por la Tf se desvía hacia el hígado, pudiendo originar hemosiderosis hepática.

Las células adquieren el Fe de la Tf a través del TfR localizado en la membrana, en hoyos revestidos de *clatrina* que también contienen DMT-1. Cada receptor TfR puede unir a dos moléculas de Fe-Tf y tiene más afinidad por la Tf-diférrica que por la monoférrica. Una vez formado el complejo Fe-Tf-TfR, éste se internaliza en un endosoma o siderosoma donde, mediante un proceso de acidificación favorecido por el concurso de una

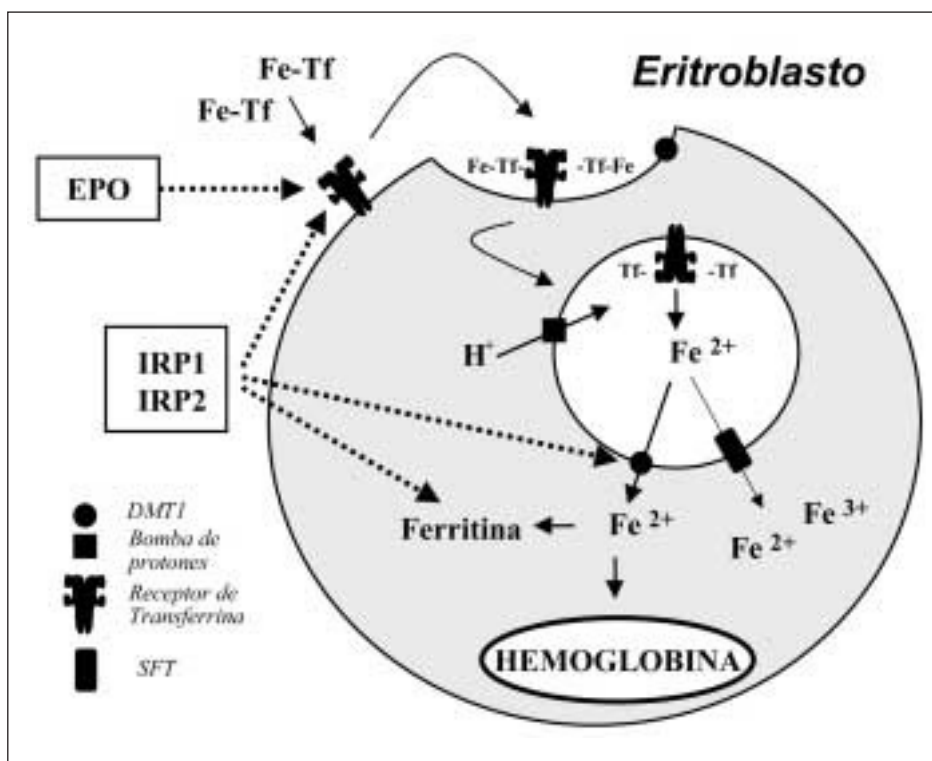


Fig. 3.—Mecanismos de captación y utilización del hierro por los eritroblastos. DMT-1: transportador de metales divalentes; EPO: eritropoyetina; Fe-Tf: transferrina mono o diférrica; IRP: proteínas reguladoras del hierro; SFT: proteína estimuladora del transporte de hierro. (.....): regulación.

bomba de protones, se libera el Fe de la Tf, es reducido y luego transportado al citoplasma por la DMT-1 en forma de Fe²⁺²³. El sideroplasma posee un segundo transportador, la *proteína estimuladora del transporte de hierro* (SFT), que puede mediar la salida tanto del Fe²⁺ como del Fe³⁺²⁷. La mayor parte de este Fe es aprovechado para la síntesis de la Hb y formación de nuevos eritrocitos, y una pequeña cantidad se almacena en la proteína ferritina (fig. 3). Los siderosomas sin hierro son reciclados a la membrana, donde la apo-Tf se libera al plasma y los TfR pueden ser reutilizados.

En el eritroblasto, la síntesis de TfR, DMT-1 y ferritina están reguladas de manera inversa mediante las *proteínas reguladoras del hierro 1 y 2* (IRP1, IRP2) que actúan sobre los IRE presentes en sus mRNA. De este modo, cuando se necesita aumentar la captación de hierro por el eritroblasto, aumenta la producción de TfR y disminuye la de ferritina, y viceversa²⁶ (fig. 3). Se ha comprobado también que, durante la eritropoyesis, la EPO activa la IRP-1, lo que induce una hiperexpresión de TfR por los progenitores eritroides que se mantiene durante la diferenciación y que está mediada por mecanismos transcripcionales y postrcripcionales. Por el contrario, en el resto de las líneas celulares de la médula ósea la expresión de TfR sólo se produce en los primeros estadios de diferenciación, siendo posteriormente eliminados por supresión de la

transcripción del gen del TfR e inactivación de las IRP^{39,40}. Finalmente, recordar que en la serie eritroide el mRNA de la δ -aminolevulínico sintasa, enzima que controla el paso limitante de velocidad de la síntesis del hemo en todos los tejidos estudiados, contiene también un IRE al que se unen la IRP aumentando su traducción cuando aumenta la disponibilidad de hierro³². Además, el ácido 5-aminolevulínico induce la liberación de Fe de la ferritina²⁶.

Almacenamiento y reciclaje del hierro

A los 120 días de su entrada en circulación, los eritrocitos senescentes son inexorablemente fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado o médula ósea, donde la hemooxigenasa cataboliza el grupo hemo y libera Fe²⁺, que mediante el concurso del *Nramp-1* (una proteína similar al DMT-1) sale al citoplasma (fig. 4). Debe recordarse que los macrófagos pueden obtener Fe de bacterias por un proceso de fagocitosis similar al de los eritrocitos, y de la transferrina a través del TfR-1, además de captar el Fe libre (o de complejos de bajo peso molecular, como el hierro citrato) a través del DMT-1 expresado en sus membranas (fig. 4).

Una parte importante de este hierro quedará almacenado en el macrófago en forma de hemosiderina y

ferritina, mientras que la otra atraviesa la membrana del macrófago por medio de la Ireg-1, se oxida a Fe^{3+} por la hefastina y se incorpora a la Tf. Esta vía de reciclaje del Fe es indispensable, ya que los requerimientos diarios de la eritrona son de unos 20 mg de Fe, mientras que la absorción intestinal del mismo es, como hemos visto, tan sólo de 1-2 mg/día³².

Al igual que en otras células, algunos de estos elementos están regulados por las IRP, cuya expresión depende no sólo del hierro, sino también de otros elementos. Así, el H_2O_2 y el radical superóxido inhiben la IRP e inducen la formación de ferritina, con lo que ésta tenderá a atrapar el Fe tóxico. En cambio, el óxido nítrico (NO) estimula la unión del IRP-1 a las IRE²⁶.

Vemos, pues, que la vía interna del recambio del Fe es un flujo unidireccional de la transferrina del plasma a la eritrona, de aquí al macrófago y regreso a la transferrina, y que, aunque la cantidad de Fe unido a Tf es muy pequeña, ésta representa el *pool* más dinámico del metabolismo férrico.

Al contrario de lo que ocurre con los macrófagos y los enterocitos, las células parenquimatosas, especialmente hepáticas y musculares, funcionan primordialmente como célulasceptoras de hierro. Además, mientras que el almacenamiento de Fe en los macrófagos se considera inocuo, el exceso de hierro en las células parenquimatosas produce un daño peroxidati-

vo, que puede desembocar en disfunción orgánica. Los hepatocitos pueden obtener hierro de la Tf, a través de los TfR-1 y TfR-2, de la Hb y del grupo hemo, a través de mecanismos de captación específicos, de la ferritina, a través de receptores de ferritina, y también pueden captar hierro libre a través del DMT-1 (fig. 4). Este hierro se almacena preferentemente en forma ferritina y en menor medida como hemosiderina. El Fe almacenado en el hepatocito en estos macrocomplejos puede liberarse hacia la transferrina, por mecanismos no del todo conocidos, pero también puede liberarse en el interior del mismo, produciendo daño oxidativo³¹. Para evitar estos efectos nocivos, la regulación de la captación y almacenamiento de hierro a nivel hepático es diferente a la que se produce en los enterocitos y macrófagos. En las células hepáticas, y otras células parenquimatosas, estos procesos parecen estar influenciados por el HFE que reduce la afinidad de TfR por la Tf y posiblemente la expresión de DMT-1, al tiempo que regula los niveles de ferritina³¹ (fig. 5).

El depósito de hierro en los cardiomiocitos suscita un especial interés, puesto que el fracaso cardíaco es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes con hemosiderosis hereditaria no tratada y en la hemosiderosis secundaria a transfusiones repetidas^{41,42}. El exceso de hierro en los miocitos puede causar estrés oxidativo y alteraciones de la funcionalidad.

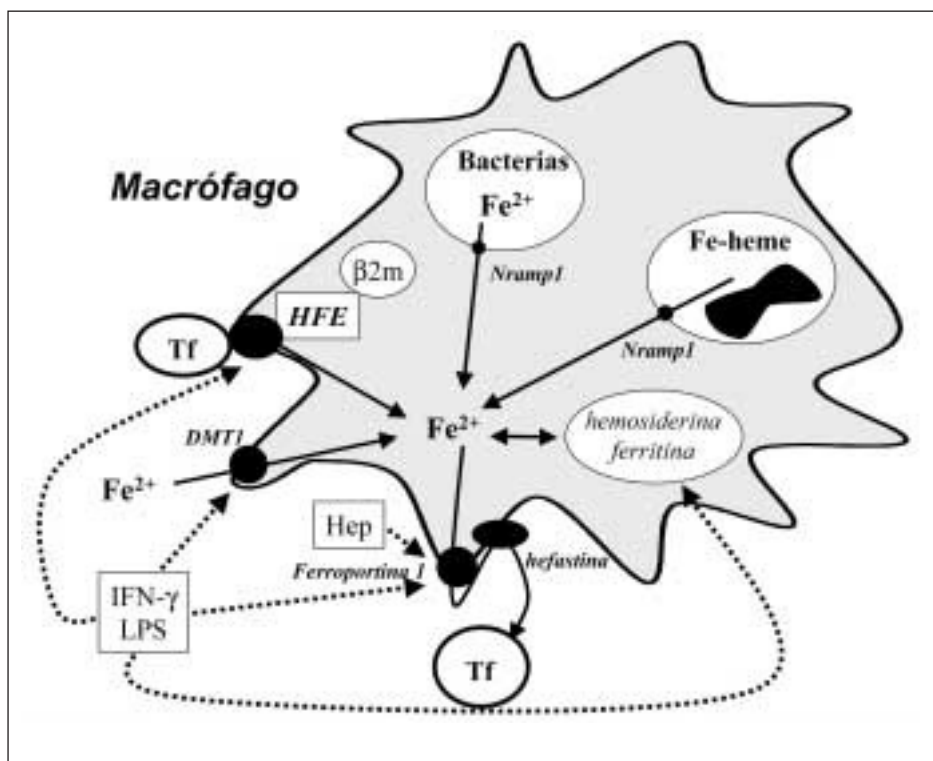


Fig. 4. — Captación, almacenamiento y liberación del hierro por los macrófagos. $\beta 2m$: β -2-microglobulina; DMT-1: transportador de metales divalentes; HFE: producto del gen de la hemocromatosis; Hep: hepcidina; IFN- γ : interferón-gamma; LPS: lipopolisacárido bacteriano; *Nramp 1*: transportador de hierro (similar al DMT-1); Tf: transferrina. (.....): regulación.

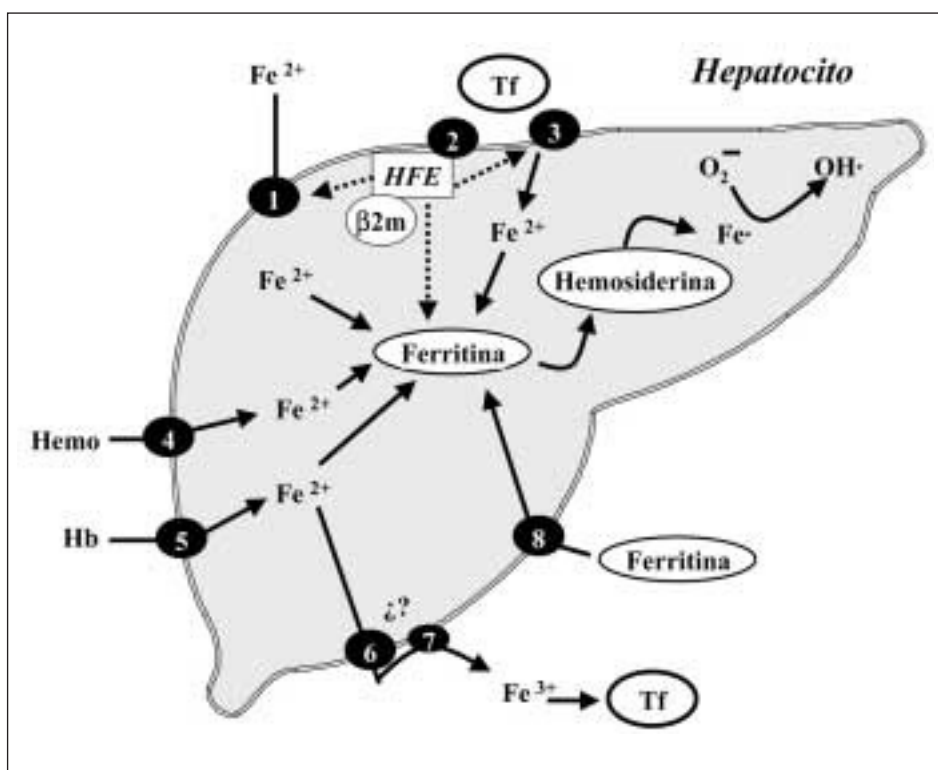


Fig. 5.—Captación, almacenamiento y liberación del hierro por los hepatocitos. 1: Transportador de metales divalentes-1 (DMT-1, Nramp-2); 2: Receptor de transferrina-1 (TfR-1); 3: Receptor de transferrina-2 (TfR-2); 4: Transportador de hemo; 5: Transportador de hemoglobina; 6: Ferroportina-1 (Ferroportina-1); 7: Hefastina; 8: receptor de ferritina; β2m: β-2-microglobulina; HFE: producto del gen de la hemocromatosis; Tf: transferrina. (.....); regulación.

dad miocárdica por daño del DNA debido al peróxido de hidrógeno liberado en la reacción de Fenton⁴³. Los linfocitos parecen desempeñar un papel relevante en estos procesos de deposición de hierro y daño oxidativo a través de la liberación de citocinas proinflamatorias y/o de la regulación de la diferenciación y funcionalidad de los macrófagos³¹.

Efectos de la inflamación sobre el metabolismo del hierro

En la anemia que se produce en los procesos inflamatorios están implicadas determinadas citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e interferón gamma), así como determinadas proteínas de fase aguda (hepcidina y α₁-antitripsina) producidas por el hígado en respuesta a estas citocinas, que provocan un cuádruple efecto²²:

1. Una producción de EPO por las células peritubulares renales inferior a la esperada ante la disminución de la masa eritrocitaria.
2. Una inhibición del efecto de la EPO sobre los precursores eritroides. La EPO tiene un efecto antiapoptótico sobre los progenitores eritroides, de modo que bajo su estímulo éstos proliferan y se diferencian. Las citocinas proinflamatorias impiden

este efecto, por lo que en la anemia de trastorno crónico (ATC) se produce un estado proapoptótico.

3. La mala utilización del hierro al provocar malabsorción intestinal del mismo (inhibición de Ireg-1 y posiblemente de DMT-1 por la hepcidina)^{38,44,45}.
4. El aumento de captación de hierro libre por el macrófago (estimulación de DMT-1) y su almacenamiento (aumento de ferritina)⁴⁶, e inhibición de su liberación desde el macrófago (inhibición de Ireg-1), mientras que la unión de la Tf al TfR y la internalización del complejo Tf-TfR es inhibida de forma competitiva por la α₁-antitripsina⁴⁷. Además, algunas citocinas modulan los niveles de ferritina, por una vía no hierro-dependiente, ocasionando un aumento de la síntesis de ferritina en caso de inflamación²⁶. Es decir, el hierro queda acantonado en estas y otras células, como las hepáticas, y no está disponible para la eritropoyesis.

Influencia del metabolismo del hierro sobre el sistema inmune

El hierro es un elemento indispensable para el crecimiento de las bacterias y muchas de ellas expresan

proteínas transportadoras que compiten con la Tf por el hierro libre. Por ello se ha mantenido durante mucho tiempo que los pacientes con sobrecarga de hierro tenían un mayor riesgo de adquirir infecciones. Esta idea se sustenta en los resultados de trabajos *in vitro* en los que se demostraba que los fagocitos de pacientes en diálisis y con sobrecarga de hierro presentaban una capacidad de fagocitosis y una función oxidativa disminuidas⁴⁸, mientras que la respuesta a mitógenos de los linfocitos se encontraba alterada a saturaciones de Tf > 80%⁴⁹. En este sentido, la administración de hierro iv siempre origina la aparición de hierro libre, pero en pacientes sometidos a diálisis peritoneal no se ha encontrado que la administración de hierro iv aumente el riesgo de peritonitis⁵⁰. Aun más, aplicando un análisis multivariante sobre una población de 32.566 pacientes sometidos a hemodiálisis no pudo demostrarse la existencia de una asociación entre la mortalidad y la dosis de hierro iv recibida. Los resultados de este estudio sugieren, pues, que la asociación entre la administración de hierro y una mayor mortalidad observada con anterioridad era debida a factores de confusión no controlados en el análisis de los datos⁵¹.

Por otra parte, la respuesta inmune celular también depende de la presencia de hierro, y se han descrito defectos específicos en la misma, incluso en la deficiencia latente de hierro, entre los que se incluyen alteraciones de la proliferación y funcionalidad de linfocitos T y células NK, y disminución del estallido respiratorio de los neutrófilos^{52,53}. La relevancia de estos defectos puede inferirse de los resultados de un estudio sobre 449 pacientes sometidos a cirugía abdominal en el que se observó que las complicaciones postoperatorias, especialmente las infecciosas, eran significativamente más frecuentes en los pacientes con niveles preoperatorios bajos de ferritina⁵⁴. Además, es bien conocido que muchos pacientes quirúrgicos y críticos presentan déficit funcional de hierro (DFH) y que éste se asocia a una mayor duración de los episodios de respuesta inflamatoria sistémica, con una mayor estancia en UCI y una mayor mortalidad⁵⁵. La corrección del déficit de hierro puede revertir estas alteraciones de la respuesta inmunitaria, y a este respecto se ha descrito que en pacientes críticos con anemia, la administración de hierro iv, solo o en combinación con EPO, reducía la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica y disminuía la mortalidad⁵⁶.

DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL HIERRO

En el laboratorio, el diagnóstico se basa en los datos suministrados por el hemograma (concentración de

Hb, VCM, ADE) y el estudio del metabolismo del hierro (sideremia, Tf y su saturación, ferritina, protoporfirina zinc, receptor soluble de transferrina, sTfR, y cociente sTfR/log ferritina).

La elevación de la Tf, junto al descenso de su saturación, y el descenso de la ferritina son indicativos de deficiencia de hierro, con o sin anemia (anemia ferropénica, AF, y ferropenia latente, respectivamente). En la ATC, como la de la IRC, se produce un déficit funcional de hierro (DFH) caracterizado por sideropenia (< 45 µg/L), niveles normales o bajos de transferrina y de su índice de saturación, aunque existan niveles adecuados de reservas de hierro, y niveles variables de sTfR en plasma^{23,57-59}. La ferritina, por su carácter de reactante de fase aguda, puede no ofrecer una información adecuada, pero en estos pacientes debe sospecharse DFH ante concentraciones plasmáticas de 40-100 ng/ml. Es decir, aunque los depósitos de hierro sean normales, en el de DFH éste no está disponible para eritropoyesis debido a un defecto en la liberación del hierro desde los macrófagos de la médula ósea, en la cesión del hierro a la Tf plasmática o a ambos factores²³.

Finalmente, hay que recordar la dificultad del correcto manejo diagnóstico de una anemia mixta o ATC con ferropenia asociada si lo basamos solamente en los niveles de ferritinemia, por lo que habrá que incorporar otras pruebas complementarias. Últimamente se ha preconizado la concentración plasmática de los niveles de sTfR, cuyos valores sólo obedecen al nivel de los depósitos de hierro y a la actividad proliferativa y madurativa de los eritroblastos. Al contrario que los de Ft, los niveles de sTfR aumentan progresivamente a medida que disminuyen las reservas de hierro y no se ven influenciados por situaciones inflamatorias, aunque también se elevan en las crisis reticulocitarias y en los aumentos de la masa eritroide⁶⁰. Así, los niveles de sTfR estarán elevados en la AF y normales en la ATC, mientras que el ATC con ferropenia serán intermedios entre los que se observan en la AF y los de la ATC sin ferropenia (tabla I).

Diversos autores han propuesto que la relación entre el sTfR y el log de la ferritina (sTfR/Ft) es altamente discriminadora en los casos de alteración del metabolismo del hierro, tanto para las AF como para las ATC, con o sin ferropenia. Muñoz y cols.⁶⁰, en un estudio realizado sobre 210 pacientes con AF y 181 con ATC, han encontrado valores significativamente diferentes entre AF, ATC y ATC+F (11,13 ± 3,4, 0,76 ± 0,37 y 2,24 ± 1,17, respectivamente) en el estudio de este índice, confirmando su utilidad diagnóstica. La capacidad discriminadora entre ATC y ATC+F se determinó mediante el estudio de las curvas ROC, obteniéndose un límite discriminador de 3,01 mg/L para el sTfR y de 1,68 para el índice sTfR/Ft. No obstante, estos autores aconsejan que este

Tabla I. Diagnóstico de laboratorio de las deficiencias de hierro

	FL	AF	ATC	ATC+F	Normal
Hb (g/dL)	N	↓	↓	↓	12-16 M 13-17 V
VCM (fL)	↓↑	↓	N	N ↓	80-100
ADE (%)	N	N ↑	N	↑	13-16
Sideremia (µg/dL)	↓	↓	↓	↓	50-150
Transferrina (mg/dL)	N ↑	↑	N ↓	N ↓	200-450
Saturación Tf (%)	↓	↓↓	N	↓	28-35
Ferritina (ng/mL)	↓	↓	N ↑	N ↑	15-200
sTfR (mg/L)*	↑	↑↑	N ↓	↑	0,8-2,3
Índice sTfR/Ft*	↑	↑↑	↓	↑	1,5 ± 0,8

*Puede variar según el tipo de reactivos utilizados para determinar el sTfR.

índice sea evaluado en conjunción con otros parámetros, como la hipocromía o el estudio de la médula ósea, ya que otros investigadores no han encontrado resultados tan concluyentes, mientras que algunos propugnan la obtención de valores de referencia propios para cada laboratorio, ya que no existe un estándar internacional y los reactivos disponibles para la determinación del sTfR ofrecen valores distintos^{59,61,62}.

Otro parámetro que puede ser útil para el diagnóstico diferencial de estos tres tipos de anemia es la correlación de los niveles de Hb y EPO y de ésta con el sTfR. Así se ha evidenciado una secreción inadecuada de EPO en los pacientes con ATC que era más importante en los casos que cursaban sin ferropenia^{60,61}.

Finalmente, el porcentaje de eritrocitos hipocromos o la concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHr), obtenidos del estudio de los estudios hematimétricos con los analizadores Advia, Technicon H-3 y Sysmex, principalmente, parecen ser los mejores marcadores disponibles para identificar el DFH, aunque la determinación automatizada de estos parámetros requiere del uso de analizadores hematológicos dotados de una tecnología específica. En este sentido, un trabajo reciente de Thomas y Thomas⁵⁹ incluye además la determinación del porcentaje de eritrocitos hipocromos (normal < 5%), el contenido reticulocitario de Hb (CHr normal > 28 pg) y la presencia o no de una respuesta de fase aguda (RFA) determinada por la concentración de PCR (normal ≤ 5 mg/L). En ausencia de RFA, el DFH se define por una ferritina ≤ 20,8 µg/L y un índice de sTfR/Ft > 1,5, mientras que en presencia de respuesta de fase aguda (RFA) (PCR > 5 mg/L) los correspondientes valores serían de 61,7 µg/L y > 0,8, respectivamente. El índice sTfR/Ft refleja el estado de los depósitos de hierro y permite la diferenciación del DFH (hipocromía > 5% o CHr < 28 pg) en los estados de repleción y depleción de hierro.

ACTITUDES TERAPÉUTICAS

Sabemos que la médula ósea de los pacientes con IRC puede responder a la EPO exógena, contrarrestando los efectos proapoptóticos de las citocinas. Pero, como ya se ha comentado, para una eritropoyesis eficaz es también necesario un adecuado aporte de hierro. Por ello, si se tiene en cuenta el mecanismo de producción de esta anemia, es fácil comprender por qué la administración de hierro oral no es efectiva en estos pacientes, al estar reducida tanto la absorción intestinal del mismo como la liberación desde los macrófagos, y la necesidad de administración conjunta de hierro intravenoso y EPO para obtener una respuesta adecuada.

De acuerdo con las recomendaciones de la ERA-EDTA (Guideline II.2)⁵, en general, los pacientes con IRC deben disponer de hierro suficiente para alcanzar y mantener una Hb por encima de 11 g/dL. Para ello se debe administrar hierro a estos pacientes en dosis suficientes para alcanzar una ferritina > 100 µg/mL (lo que en la práctica se traduce en conseguir niveles entre 200 y 500 µg/mL) y un nivel de hipocromos < 10% (o una IST > 20% o una CHr > 28 pg). Asimismo se sugiere discontinuar el tratamiento con hierro si ferritina > 400 µg/mL y en pacientes con bacteriemia.

Todas las preparaciones de hierro iv tienen en común el poseer un *core* central de hierro elemental recubierto por una capa de carbohidratos. Una vez inyectado *in vivo*, el complejo hierro-carbohidrato es metabolizado (probablemente en el sistema retículo-endotelial), el hierro es liberado uniéndose a la Tf del plasma, mientras que los carbohidratos son aclarados por el hígado. Las distintas preparaciones de hierro iv presentan muy distintos pesos moleculares, en función de su contenido en carbohidratos, guardando su velocidad de degradación una relación inversa con el mismo. Así podríamos establecer que dicha velocidad es: hierro dextrano (90-265 kDa) < hierro sacarato (43 kDa) < hierro gluconato (37 kDa), aunque algún autor ha determinado un pm de 350 kDa para el hierro gluconato.

Es éste un aspecto importante, ya que va a determinar la dosis a administrar. Si se administra una dosis excesiva de hierro iv, existe el peligro de que el hierro pueda liberarse del complejo con demasiada rapidez y sobrepase la capacidad de la Tf para unirlo (sobresaturación). Esto puede dar lugar a reacciones por «hierro libre» de naturaleza anafilactoide, que no deben confundirse con las reacciones anafilácticas, mucho más graves y con riesgo de muerte, que se producen en una pequeña proporción de pacientes tratados con hierro dextrano y que están mediadas por anticuerpos anti-dextrano. En este sentido cabe destacar que el hierro sacarato presenta un excelente perfil de seguri-

dad, pudiendo administrarse dosis de hasta 300 mg en 2 horas o hasta 500 mg en 3,5 o más horas. El hierro gluconato presenta un perfil de seguridad similar^{63,64}. No obstante, consideramos que hay que ser cautos y no recomendar dosis tan altas, ya que dosis de 100 mg, o a lo sumo de 200 mg, son suficientes.

Por otra parte, la farmacocinética de los preparados de hierro iv es también diferente. Así, la administración iv de hierro sacarato produce niveles máximos de hierro a los 10 minutos (unos 500 $\mu\text{mol/L}$ tras la administración de 100 mg), una incorporación de hierro a médula ósea en menos de una hora y se elimina del plasma con una vida media aproximada de 6 horas. Tras la administración de una dosis de 200 mg hierro sacarato, la utilización del hierro para la eritropoyesis en las 4 semanas siguientes se sitúa entre el 59-97%, lo que, junto a una menor toxicidad hepática que el hierro gluconato, lo hacen ser el preparado de elección⁶⁵. Esta apreciación viene avalada por los resultados de un ensayo multicéntrico abierto (Fase IV) con 655 pacientes en diálisis, incluyendo a 80 pacientes con intolerancia a otras formulaciones de hierro iv, que recibieron 8.582 dosis de hierro sacarato, donde éste demostró ser extraordinariamente seguro, al no presentarse ningún caso de reacción de hipersensibilidad grave o de muerte relacionada con la administración de hierro, y sólo un 2,7% de efectos secundarios leves⁶⁶.

AGRADECIMIENTOS

El contenido de esta revisión fue presentado en el Simposio sobre «Tratamiento con hierro por vía intravenosa» organizado por el profesor E. J. Fernández en el Puerto de Santa María (Cádiz) en septiembre de 2004. Los autores agradecen a los doctores E. J. Fernández Ruiz, M. Arias Rodríguez, J. Pérez Pérez (nefrólogos) y J. A. Muñoz Muñoz (hematólogo) la revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caro J, Erslev AJ: Anemia of the chronic renal failure. En Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams. *Hematology* 6th ed. New York: MacGraw-Hill. p. 399-405, 2001.
2. Toto RD: Anemia of the chronic disease: Past, present, and future. *Kidney Int* 64 (Supl. 87): S20-S23, 2003.
3. Giménez LF, Scheel PJ: Clinical application of recombinant erythropoietin in renal dialysis patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 8: 913-26, 1994.
4. Geerlings W, Morris RW, Brunner FP, Brynner H, Ehrlich JH, Fassbinder W y cols.: Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 8: 585-9, 1993.
5. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Section II. Target for anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 2): ii6-ii15, 2004.
6. Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay, Mittman N: Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: A 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin. *Kidney Int* 64 (Supl. 87): S6-S11, 2003.
7. Krantz SB: Erythropoietin. *Blood* 77: 419-434, 1991.
8. Valderrábano F: Anemia management in chronic kidney disease patients: An overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 13-18, 2002.
9. Cases A, Reverter JC, Escolar G, Sorribes J, López Pedret J, Revert L y cols.: Efecto del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana sobre la coagulación y la fibrinólisis. *Nefrología* 14: 87-91, 1994.
10. Martín Rivas J, Pérez García A, Moll R, Cerveró A: Acción directa de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) sobre el funcionalismo plaquetar en pacientes urémicos en hemodiálisis. *Nefrología* 16: 46-53, 1996.
11. Díez JJ, Iglesias P: Acciones de la eritropoyetina recombinante humana sobre la secreción hormonal hipofisaria en pacientes urémicos. *Nefrología* 13: 280-90, 1993.
12. Solis C, Miguel JL, Fernández MJ, Quevedo E, Borrego F, Martínez Ara J: Acción de la rHuEPO sobre la hemorreología de los pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología* 12 (Supl. 1): 47-52, 1992.
13. Van Damme-Lombaerts R, Herman J: Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 13:148-52, 1999.
14. Painter P, Moore GE: The impact of recombinant human erythropoietin on exercise capacity in hemodialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1: 55-65, 1994.
15. Leanza H, Giacoletto S, Najun C, Barreneche M: Niveles de hemoglobina y probabilidad de mejor calidad de vida en hemodializados crónicos. *Nefrología* 20: 440-4, 2000.
16. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM y cols.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584-5900, 1998.
17. Gómez Fernández P, Almaraz M, Ramos M, Pérez Mijares R, Castro A, Vargas Machuca JC: Presión arterial, eritropoyetina y función del sistema nervioso autónomo. *Nefrología* 13: 291-298, 1993.
18. Fernández-Gallego J, Ramos B, Ruiz A, Contreras J, Álvarez Bustos G, López de Novalés E: Estudio de algunos factores que pueden influir en el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en hemodiálisis. *Nefrología* 20: 164-70, 2000.
19. Fernández-Reyes MJ, Álvarez-Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Vázquez A: Estado nutricional, comorbilidad e inflamación en hemodiálisis. *Nefrología* 20: 540-9, 2000.
20. Nissenson AR, Carytan C: Controversies in iron management. *Kidney Int* 64 (Supl. 87): S64-S71, 2003.
21. Ramírez G, Moreno MJ, Pérez I: Eritropoyesis, hierro y eritropoyetina. En Muñoz M (coord.) Anemia y Transfusión en Cirugía. Málaga: SPICUM 33-47, 2002.
22. Remacha A: Hematínicos y factores de crecimiento hematopoyético. En Muñoz M (coord.) Actualización en Medicina Transfusional Perioperatoria. Málaga: SPICUM 61-68, 2004.
23. Andrews NC: Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 341: 1986-95, 1999.
24. Riedel HD, Remus AJ, Fitcher BA, Stremmel W: Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillous membranes. *Biochem J* 309: 745-748, 1995.
25. Gushin H, MacKenzie B, Berger UV y cols.: Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388: 482-488, 1997.
26. Remacha AF: El metabolismo del hierro (FE): nuevos aspectos metabólicos y fisiopatológicos. En: García Conde J (ed.) Hematología, citocinas, inmunoterapia y terapia celular. Madrid: Aran 189-203, 2001.

27. Conrad ME, Umbreit JN: Iron absorption and transport – An update. *Am J Hematol* 64: 287-98, 2000.
28. Simovich MJ, Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Hainsworth LN, Smith HK: Cellular location of proteins related to iron absorption and transport. *Am J Hematol* 69: 164-70, 2002.
29. McKie AT, Wehr K, Simpson RI, Peters TJ, Hentze MW, Farzaneh E: Molecular cloning and characterization of a novel duodenal-specific gene implicate in iron absorption. *Biochem Soc Trans* 26: S264, 1998.
30. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL y cols.: Hephastin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 21: 195-199, 1999.
31. Santos M, de Sousa M, Marx JJM: Regulation of intracellular iron levels in iron-acceptor and iron-donor cells. *Transfus Sci* 23: 225-35, 2000.
32. Vives Corrons JL: Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En *Hematología Clínica*. 4.ª ed. Barcelona: Harcourt 105-30, 2001.
33. Finch C: Regulators of iron balance in humans. *Blood* 84: 1697-1702, 1994.
34. Frazer DM, Anderson GJ: The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cell Mol Dis* 30: 288-97, 2003.
35. Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srai SK: Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood* 104: 2178-80, 2004.
36. Anderson GJ, Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Millard KN, Murphy TL y cols.: Relationships between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem Soc Trans* 30: 724-6, 2002.
37. Frazer DM, Inglis HR, Wilkins SJ, Millard KN, Steele TM, McLaren GD: Delayed hepcidin response explains the lag period in iron absorption following a stimulus to increase erythropoiesis. *Gut* 53: 1509-15, 2004.
38. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I y cols.: The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 110: 1037-44, 2002.
39. Sposi N, Cianetti L, Tritarelli E, Pelosi E, Militi S, Barberi T y cols.: Mechanisms of differential transferrin receptor expression in normal hematopoiesis. *Eur J Biochem* 6762-74, 2000.
40. Weiss G, Houston T, Kastner S, Jöher K, Grünwald K, Brock JH: Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin: activation of iron-regulatory protein and up regulation of transferrin receptor expression in erythroid cells. *Blood* 89: 680-7, 1997.
41. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyssönen K, Salonen JT: Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 97: 1461-6, 1998.
42. Roest M, Van der Schouw YT, De Valk B, Marx JJM, Tempelman MJ, De Groot PG y cols.: Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 100: 1268-73, 1999.
43. Imlay JA, Chin SM, Linn S: Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction *in vivo* and *in vitro*. *Science* 240: 640-2, 1988.
44. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T: Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 101: 2462-3, 2003.
45. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK y cols.: IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113: 1272-6, 2004.
46. Piñero DJ, Hu J, Cook BM, Scaduto Jr, RC, Connor JR: Interleukin-1b increases binding of the iron regulatory protein and the synthesis of ferritin by increasing the labile iron pool. *Biochim Biophys Acta* 1497: 279-88, 2000.
47. Graziadei I, Weiss G, Egger C, Niederwieser D, Patsch JR, Vogel W: Modulation of iron metabolism in monocytic THP-1 cells and cultured human monocytes by the acute-phase protein alpha1-antitrypsin. *Exp Hematol* 26: 1053-60, 1988.
48. Vanholder R, Van Bieson W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in haemodialysed patients. *Kidney Int* 44: 208-14, 1993.
49. Brock JH, De Sousa M: Immunoregulating by iron-binding proteins. *Immunol Today* 7: 30-1, 1986.
50. Vychytil A, Haag-Weber M: Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 55 (Supl.): S71-8, 1999.
51. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W y cols.: Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 1623-32, 2004.
52. Oppenheimer SJ: Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 131: 616S-635S, 2001.
53. Scrimshaw NS, Sangiovanni JP: Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 66: 464S-477S, 1997.
54. Harju E: Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J Parent Enteral Nutr* 12: 282-5, 1988.
55. Bellamy MC, Gednaey JA: Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 352: 1903, 1998.
56. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A: Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28: 2773-8, 2000.
57. Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Keraaijenhagen RJ, Marx JJM: Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 25: 383-9, 1995.
58. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, Van de Wiel A: Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 85: 41-5, 1998.
59. Thomas C, Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 48: 1066-76, 2002.
60. Muñoz JA, Fernández Valle MC, Risueño CE, Ladines R, Chozas N, de Cos C: Papel del receptor de la transferrina en el diagnóstico de las anemias ferropénicas y asociadas a procesos respiratorios inflamatorios. *Haematologica* (ed. esp.) 78 (Supl. 1): 325-329, 2002.
61. Roque ME, Sandoval MJ, Aggio MC: Serum erythropoietin and its relation with soluble transferrin receptor in patients with different types of anaemia in a lilacly defined reference population. *Clin Lab Haem* 23: 291-5, 2001.
62. Cazzola M, Ponchio L, De Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y y cols.: Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 87: 4824-30, 1996.
63. Fishbane S, Kowalski EA: The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 13: 381-4, 2000.
64. MacDougall IC: Intravenous administration of iron in epoetin-treated haemodialysis patients-which drugs, which regimen? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1743-5, 2000.
65. Besahra S, Lundqvist H, Sundin J, Tolmachev V, Valind S, Antoni G y cols.: Kinetic analysis of ⁵²Fe-labelled iron(III)-hydroxide sucrose complex following bolus administration using positron emission tomography. *Br J Haematol* 104: 288-295, 1999.
66. Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, Charytan C, Pennell JP, Reed J y cols.: Iron sucrose in hemodialysis patients: safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int* 66: 1193-8, 2004.