

Gaceta Médica de Bilbao

REVISTA TRIMESTRAL • FUNDADA EN 1894
DECANA DE LAS REVISTAS MEDICAS DE ESPAÑA

PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD
DEL GOBIERNO VASCO

Volumen 99/Abril-Junio 2002/Nº 2

EDITORIAL

- 31 **Bioética, ¿para qué?**
J. Bátiz.

REVISIONES

- 33 **Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro.**
J.J. Alonso, A. Cánovas, R. De la Prieta, T. Pereira, C. Ruiz, C. Aguirre.
- 38 **Anemias Ferropénicas (I).**
R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre.
- 41 **Anemias Ferropénicas (II).**
R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre.
- 44 **Anemias Sideroblásticas.**
A. Cánovas, R. De la Prieta, J.J. Alonso, C. Ruiz, T. Pereira, C. Aguirre.
- 49 **Hemocromatosis hereditaria. Actualización.**
G. Barreiro, M.V. Egurbide, J. Ugalde, T. Pereira, C. Aguirre.

CRITICA DE LIBRO

- 55 **Las claves de la gestión hospitalaria.**
J. Ocharan-Corcuera.



GACETA MÉDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 99

Abril-Junio 2002

Nº 2

Director:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Jefe de Redacción:

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Secretaría de Redacción:

Dra. M.^a Teresa Bahillo del Río

Consejo de Redacción:

Dr. Luis Alciturri Imaz
Prof. Dr. Javier Ausin Ulizar
Dr. Guillermo Barreiro García
Dr. Gorka Barrenechea Ziarrusta
Dr. Antonio Calderón González de Durana
Dr. Santiago Eguiraun Elguezabal
Dr. Luis Estrade Arluzea
Dr. Isidoro García Sánchez
Dr. J.C. Gómez Esteban
Prof. Dra. Carmen de la Hoz Torres
Dr. Arsenio Martínez Alvarez
Dr. Javier Moraza
Dra. Rosa Inés Muñoz González
Dr. José María Pérez Ruiz
Dr. Iñaki Riaño Urieta
Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad
Dr. Juan Carlos Sanz Prieto
Dr. Fernando Uresandi Romero
Dr. A. Valdivieso López
Dr. Javier Zumalde Otegui

JUNTA DIRECTIVA (2001-2003):

Presidente:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Vicepresidentes:

Dr. Guillermo López Vivanco
Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales
Dr. Federico Simón Salazar
Dr. Jon Tellería Elorza
Dr. Francisco Luis Dehesa Santisteban

Secretario General:

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Secretario de actas:

Dr. Lorenzo Rodríguez González

Bibliotecaria:

Prof. Dra. Isabel Forcadas Berdusan

Tesorero:

Prof. Dr. Juan José Goiriena de Gandarias

Vocales:

Prof. Dr. José M.^a Aguirre Salcedo
Prof. Dr. Ricardo Franco Vicario
Dr. Adolfo Momoitio Bárcena
Dr. Rafael Olalde Quintana
Dr. Roberto San Sebastián Chueca
Dr. Jesús Miguel Unda Urzaiz

Envío de manuscritos, correspondencia y publicidad:

GACETA MEDICA DE BILBAO

Jefe de Redacción

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Lersundi 9 - 5.^º - 48009 BILBAO.

Teléfono 94 423 37 68

Fax 94 423 01 11

Correo electrónico: gacetamedica@telefonica.net

Preimpresión: BILTEX

Depósito legal BI 52-1958 – ISSN 0304-4858

FUNDADA EN 1894

TIRADA TRIMESTRAL: 5.000 EJEMPLARES

Tarifa de Suscripción:

Académicos: 36,06 €

Bibliotecas catalogadas: Gratuita.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido. Ref. S.V.R. Nº 35

© Copyright 2002 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética ni registro por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a nuestra gestión de bases de datos.

Gaceta Médica de Bilbao se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

AGENDA

CURSO ACADEMICO 2002-2003. ACADEMIA

DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO.

Bilbao.
Salón de Actos. Desde Octubre 2002 hasta
Junio 2003. Información: Secretaría de la
Academia. Calle Lersundi, 9-5.º. Bilbao.

Tel.: 944 233 768.

Fax: 944 230 111.

Correo electrónico:

gacetamedica@telefonica.net

XXIII Congreso de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEaic).

Madrid. Del 30 de octubre al 2 de noviembre
de 2002. Información: 91 782 00 33.

V Congreso de la Sociedad Española del Dolor.

Salamanca. Del 9 al 12 de octubre de 2002.

Información: 923 291 353.

XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN).

Salamanca. Del 2 al 5 de octubre de 2002.

Información: 915 002 077.

Internet: www.semergen.es

XI Jornadas de Atención Primaria de Salud.

Pamplona. Días 25 y 26 de octubre de 2002.

Información: 948 429 351.

XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

Madrid. Del 20 al 23 de noviembre de 2002.

Información: 93 317 03 33.

Internet: www.semfyces

XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología.

Madrid. Del 16 al 19 de octubre de 2002.

Información: 91 72 423 70.

Internet: www.secardiologia.es

XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Pamplona. Del 17 al 19 de octubre de 2002.

Información: 91 787 03 00.

IX Simposio Internacional del Instituto "Reina Sofía" de la Fundación Renal.

Madrid. Días 14 y 15 de noviembre de 2002.

Información: 91 448 71 00.

Internet: www.friat.es

LXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología.

Murcia. Del 25 al 29 de septiembre de 2002.

Información: 91 544 58 79.

XXV Reunión Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria.

Valladolid. Del 9 al 11 de octubre de 2002.

Información: Tel. 983 226 263.

XXXIX Congreso Nacional SECOT.

Barcelona.

Del 24 al 27 de septiembre de 2002.

Información: Tel. 93 246 35 66.

XXXVI Annual Meeting European Society of Paediatric Nephrology.

Bilbao. Palacio Euskalduna.

Del 20 al 23 de septiembre de 2002.

Información: Tel. 916 362 930.

Internet: www.espn2002.com

XXXII Congreso Sociedad Española de Nefrología.

Bilbao. Palacio Euskalduna.

Del 12 al 16 de octubre de 2002.

Información: Tel. 944 007 000.

Internet: www.senefro.org

XXVII Congreso SEDEN.

Bilbao. Palacio Euskalduna.

Del 16 al 19 de octubre de 2002.

Información: Tel. 944 237 505.

Internet: www.congresoseden2002.com

GACETA MEDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 99

Abril-Junio 2002

Nº 2

ISSN 0304-4858

INDICE

EDITORIAL

31 **Bioética, ¿para qué?**

J. Bátiz.

REVISIONES

33 **Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro.**

J.J. Alonso, A. Cánovas, R. De la Prieta, T. Pereira, C. Ruiz, C. Aguirre.

38 **Anemias Ferropénicas (I).**

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre.

41 **Anemias Ferropénicas (II).**

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre.

44 **Anemias Sideroblásticas.**

A. Cánovas, R. De la Prieta, J.J. Alonso, C. Ruiz, T. Pereira, C. Aguirre.

49 **Hemocromatosis hereditaria. Actualización.**

G. Barreiro, M.V. Egurbide, J. Ugalde, T. Pereira, C. Aguirre.

CRITICA DE LIBRO

55 **Las claves de la gestión hospitalaria.**

J. Ocharan-Corcuera.

BASES DEL «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA 2002»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2002 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «NOTAS CLINICAS» y «CARTAS AL DIRECTOR», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» está dotado con 901,5 € a la mejor NOTA CLINICA y 601 € a la Mejor CARTA AL DIRECTOR.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

GACETA MEDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao

Volume 99

April-June 2002

Nº 2

ISSN 0304-4858

CONTENS

EDITORIAL

31 **Bioetica. What for?**

J. Bátiz.

REVISIONS

33 **General basis on iron metabolism.**

J.J. Alonso, A. Cánovas, R. De la Prieta, T. Pereira, C. Ruiz, C. Aguirre.

38 **Iron-Deficiency Anemia (I).**

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre.

41 **Iron-Deficiency Anemia (II).**

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre.

44 **Sideroblastic anemias.**

A. Cánovas, R. De la Prieta, J.J. Alonso, C. Ruiz, T. Pereira, C. Aguirre.

49 **Hereditary hemochromatosis. An update.**

G. Barreiro, M.V. Egurbide, J. Ugalde, T. Pereira, C. Aguirre.

BOOK CRITICAL

55 **Keys management in hospitals.**

J. Ocharan-Corcuera.

BASES DEL «PREMIO ONCOLOGIA 2002»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y el Laboratorio Schering Plough convocan el “Premio Oncología 2002” de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al “Premio Oncología 2002” todos aquellos artículos científicos, que expresen aspectos oncológicos, publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO, en los números correspondientes al año 2002.

El “Premio Oncología 2002” está dotado con 1.000 €. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir el importe del Premio, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado estará compuesto por los miembros de la Junta de Gobierno de la Academia de las Ciencias Médicas de Bilbao, Consejo de Redacción de Gaceta Médica de Bilbao y Presidente de la Sección de Oncología de la Academia. Un representante del Laboratorio Schering Plough actuará como secretario, sin voto. Si alguno de ellos optara el premio quedará excluido como miembro del Jurado.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

Bioética, ¿para qué?

Bioetica. What for?

Tal vez cuando empleamos la palabra “bioética” en nuestras conversaciones profesionales de médicos o la leemos en artículos profesionales podemos pensar que con esta disciplina no vamos a resolver los problemas de salud que nos confían nuestros enfermos. Pues bien, yo quisiera reflexionar en alto de la importancia de la formación en Bioética en nuestra práctica clínica. Es por eso por lo que en el título me interrogo Bioética, ¿para qué?

Bien es verdad que los médicos, en nuestra práctica clínica, nos enfrentamos a problemas clínicos para los que hemos adquirido una serie de conocimientos y habilidades durante nuestra formación en la Facultad y en el Hospital que nos capacitan para resolver este tipo de problemas. Pero no es menos verdad que, en general, no hemos sido dotados de los conocimientos, habilidades y actitudes necesarios para resolver otro tipo de problemas que siempre van unidos a los problemas clínicos, son los problemas éticos. No debemos olvidar que todo problema clínico, por muy sencillo que nos parezca como puede ser el de recetar una aspirina para un dolor de cabeza, encierra un dilema ético: ¿informamos o no de sus posibles efectos secundarios?

Cuando estamos en la cabecera del enfermo, cada uno de nosotros haremos básicamente lo que nuestro “sentido común” nos dicte. Pero sólo con el sentido común, aún siendo imprescindible, no llegaremos probablemente muy lejos. Los dilemas éticos son tan complejos o más que los meramente clínicos. Si para aprender a resolver los problemas clínicos se precisan aprendizajes muy concretos, cuánto más precisaremos para resolver los problemas éticos. Es verdad que la ignorancia es atrevida, pero supongo que nadie intentaría diagnosticar y tratar un linfoma con su mero “olfato clínico”. Cada día nos damos más cuenta de que una parte muy importante de los asuntos que nos preocupan no encuentran solución en el conocimiento científico-técnico. Los médicos necesitamos trascender la ciencia experimental y recurrir a las Humanidades, ocupadas en estudiar la dimensión personal del ser humano a quien atendemos.

Es ante este panorama en donde debemos situar el florecimiento que la Bioética ha experimentando en los últimos años y que provoca una cierta perplejidad en algunos médicos que se preguntan: ¿para qué sirve la Bioética?, ¿qué aportaciones me puede hacer a mi práctica profesional?

La Bioética no es otra cosa que la ética filosófica aplicada a las ciencias biomédicas.

No olvidemos que nuestro comportamiento profesional trasciende la calidad científico-técnica. Un ejemplo concreto es el del médico de cabecera que decide derivar a su paciente al hospital cumpliendo escrupulosamente las recomendaciones de un protocolo ampliamente aceptado y siguiendo los deseos de los familiares, pero sin respetar la voluntad del enfermo que se manifiesta totalmente contrario al ingreso hospitalario. Por supuesto que no es necesario tener conocimientos de bioética para tomar una decisión sensata en este caso ya que el médico como cualquier otra persona normal tiene un conocimiento moral espontáneo que le lleva a hacer valoraciones éticas y a tomar decisiones en el ejercicio de su libertad.

Para dar respuesta a la pregunta que les he propuesto en el título de este artículo les propongo alguno de los siguientes argumentos:

La Bioética nos ayuda a pensar. Nos puede enseñar a razonar con rigor, de tal manera que podamos explicar y argumentar para qué tomamos esta decisión y no otra. También nos va a facilitar el análisis de por qué nos hemos equivocado en una determinada actuación. La formación en ética clínica nos proporciona herramientas intelectuales para someter nuestras razones a la prueba de la crítica.

La Bioética también debiera ser una gran empresa intelectual y moral de respeto al ser humano para evitar que, al cuidar de su salud, caiga en las garras de intereses particulares, científicos o económicos, lo cual, en estos años, no es precisamente un peligro de ciencia-ficción. Es decir, la Bioética debiera estar al servicio de la dignidad humana de cada uno de los pacientes.

Bioética, ¿para qué?. Para que nos ayude a pensar y ponderar con rigor y sentido crítico sobre cómo debe ser nuestro comportamiento profesional al servicio de nuestros enfermos.

Si aún seguimos teniendo dudas de su utilidad veamos que existen muchos ámbitos de debate en Bioética Clínica y Salud Pública que seguro en muchas ocasiones se nos ha planteado en nuestra actividad profesional:

En lo que se refiere al respeto a la vida, el aborto, la eutanasia, la destrucción de embriones, el trasplante de tejido fetal. En cuanto a la transmisión de la vida, la esterilización anticonceptiva, la eugenesia, la píldora abortiva, la inseminación artificial, el diagnóstico prena-

tal, el consejo genético, la terapia sexual, la elección de sexo, la clonación. Además existen otros ámbitos como la anticoncepción, el enfermo en fase terminal, la ética pediátrica, la terapia genética, la cirugía de la asignación de sexo, la asignación y limitación de recursos, el secreto profesional, los ensayos clínicos, los trasplantes, la modificación del comportamiento, la drogadicción, el consentimiento informado.

Creo que una vez vista la utilidad de esta disciplina científica en nuestra actividad profesional está justificado que la estudiemos y adquiramos una formación al menos básica en Bioética para que nos sirva como una vacuna que nos prevenga del paternalismo contrario al principio de autonomía del enfermo, de la apatía profesional y de la arbitrariedad.

Nosotros aún estamos a tiempo de conocer los principios de la Bioética que, como he intentado transmitir en este sencillo artículo nos van a ser muy útiles en nuestra actividad profesional diaria en beneficio de nuestros enfermos y de nosotros mismos. Pero además sería conveniente que nuestros futuros médicos tuvieran la oportunidad de adquirir estos conocimientos durante su formación pregrado para que no se tengan que preguntar como nosotros, con años de actividad profesional, ¿para qué sirve la Bioética?

Dr. Jacinto Bátiz.

Jefe de la Unidad de Cuidados Paliativos.
Hospital de San Juan de Dios.
48980 Santurtzi. Bizkaia.
Correo electrónico: jbatiz@hsjd.es

Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro

General basis of iron metabolism

J.J. Alonso, A. Cánovas, R. De la Prieta, T. Pereira, C. Ruiz, C. Aguirre

Servicio de Medicina Interna y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo.

RESUMEN

La regulación del metabolismo del hierro, tanto en lo referido a la limitación de su absorción intestinal como a su distribución en diferentes células y compartimentos intracelulares, sigue escapando a nuestra comprensión, pero los estudios sobre este tema han aportado nuevas luces e incógnitas. Se han ido conociendo proteínas que participan en diferentes etapas del metabolismo férrico: integrinas, movilferrina y DMT-1 en la absorción intestinal; ferroportina y hefestina en la transmisión del hierro desde el enterocito a la transferrina circulante; receptor de transferrina para la captación celular de hierro; proteínas reguladoras del hierro (IRP) y elementos sensibles a hierro (IRE) para controlar la concentración intracelular de hierro metabólicamente activo. Los nuevos hallazgos tienen por el momento una repercusión limitada en la actividad clínica rutinaria, pero no pueden ser ignorados al afrontar todo lo relacionado con este tema.

SUMMARY

Iron metabolism regulation as for the limitation of intestinal absorption and distribution to different cells and cellular compartments remains a mystery to us. However recent researchs on this issue provide both clarifying facts and new riddles to solve. New proteins taking part in different stages of iron metabolism have come into play: integrin, mobilferrin and DMT-1 in intestinal absorption; ferroportin and hephaestin related to iron release to transferrin from the enterocyte; transferrin receptor for iron uptake by cells, and iron regulatory proteins (IRP) and iron responsive elements (IRE) in management of intracellular level of active iron. Despite its momentary limited repercussion in ordinary clinical labour these findings can never be ignored as far as iron related pathology is concerned

LABURPENA

Burdinaren metabolismoaren erregulazioak, bai heste-xurgapenaren mugapenari dagokionez, bai zeluletan eta zelula-barneko konpartimentuetan banatzeari dagokionez, ezezagun samarra izaten jarraitzen badu ere, harekin lotutako hainbat aurkikuntza egin dira azkenaldian. Hala, burdinaren metabolismoaren etapetan parte hartzen duten proteina batzuk aurkitu dira: integrina, mobilferrina eta DMT-1, heste-xurgapenean; ferroportina eta hefestina, enterozitoaren eta zirkulazioan dagoen transferrinaren arteko burdina transmisioan; transferrina hartzailea, burdinaren atzitze zelularrerako; burdinaren proteina erregulatzaileak (IRP) eta burdinarekiko elementu sentikorak (IRE), metabolikoki aktiboak den burdinaren zelula-barneko kontzentrazioa kontrolatzeko. Aurkikuntzez oraingoz eguneroko jarduerak klinikoko eragin handiegirik izango ez badute ere, ezin dira bazter batean utzi eta kontuan hartzea merezi dute.

Correspondencia:
Dr. Juan José Alonso Alonso
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

Introducción

El avance de la biología molecular ha aportado nueva luz en el estudio del metabolismo del hierro, al descubrirse la existencia de proteínas con diferentes denominaciones y funciones en la regulación corporal de este elemento. Por ello se hace necesaria una reordenación de nuestros conocimientos en este área para su correcta aplicación en la clínica.

Aunque la cantidad de hierro en los sistemas biológicos es mínima, no lo es su importancia en los procesos metabólicos, especialmente por su capacidad de aceptar o donar electrones rápidamente a través de su interconversión entre las formas férricas (Fe^{3+}) y ferrosas (Fe^{2+}). Este tipo de reacciones, necesarias para un metabolismo celular normal, no son inocuas para la integridad de las células ya que producen radicales libres de oxígeno, los cuales dañan las membranas, las proteínas y los ácidos nucleicos. Una primera consecuencia de este hecho fisiológico es la necesidad de que su transporte, transmisión y almacenamiento en las células deba hacerse con el átomo enclaustrado en proteínas, que lo solubilizan y evitan el daño tisular.

La patología secundaria a los trastornos del metabolismo del hierro ocurre tanto por defecto como por exceso y su comprensión pasa obligatoriamente por el análisis de los mecanismos básicos operativos en condiciones fisiológicas.

Contenido y distribución del hierro en el organismo

En condiciones normales el contenido total de hierro en el organismo es de unos 50 mg/kg de peso en el varón y de 35 mg/kg en la mujer, considerándose una cantidad global de entre 3 y 4 gramos, de acuerdo a su edad, sexo y peso corporal. Como ya se ha indicado, el hierro no se puede encontrar libre en los tejidos, sino unido a diferentes moléculas que evitan el

daño celular. Su distribución entre las diferentes moléculas es la siguiente:

- 1) Hierro funcional o “activo” (80 % del total), la mayoría del cual se encuentra unido al grupo hemo de la hemoglobina (65%) y de la mioglobina. El resto corresponde a enzimas hemínicos como los citocromos, oxidasas, peroxidadas y catalasas. Una pequeña parte de este hierro funcional se encuentra en enzimas no hemínicos.
- 2) Hierro de transporte, que corresponde al incorporado a las moléculas de transferencia, y que supone una fracción mínima del total (3 mg).
- 3) Hierro de depósito o de reserva, en forma de ferritina y hemosiderina.

En cada una de estas formas moleculares el hierro participa en diferentes funciones del organismo. Desempeña un papel fundamental en el transporte del oxígeno como componente de la hemoglobina, en los fenómenos de oxidorreducción unidos a los enzimas hemínicos y en el metabolismo de diferentes nucleótidos a través de la nucleotido reductasa.

Una mención especial requiere el hierro de reserva localizado fundamentalmente en los hepatocitos y en las células tisulares del sistema monocítico-fagocitario. Este depósito se efectúa principalmente en forma de moléculas de ferritina y hemosiderina, que evitan su toxicidad y lo mantienen disponible para su metabolismo (1). Ferritina es una molécula esférica de 400 kDa, soluble, formada por 24 subunidades de cadenas pesadas y ligeras, en proporción variable, dependiendo del tipo de tejido de depósito (isoferritinas); predominan las cadenas ligeras en los tejidos cuya función principal es de depósito y las pesadas en los tejidos con mayor utilización del hierro. Los átomos de hierro se acumulan en un núcleo de hidroxifosfato férrico, para lo que se precisa la oxidación previa del ión ferroso, proceso catalizado por las cadenas pesadas de ferritina, que tienen capacidad ferroxidasa. Cada molécula de ferritina puede almacenar 4500 átomos de hierro. El acúmulo de ferritina en la célula no es visible con el microscopio de luz, pero cuando su nivel aumenta se transforma en hemosiderina, compuesto insoluble, de mayor peso molecular y visible tras la tinción con azul de Prusia.

Circuito metabólico del hierro

El organismo humano, una vez completado el desarrollo corporal, tiende a mantener la cantidad de hierro dentro de unos límites estrechos, para lo cual dispone de un circuito interno entre los diferentes tejidos

del organismo y de otro externo, a través del cual se regulan las pérdidas y la absorción. Normalmente solo se requiere la absorción de 1-2 mg de hierro al día, para compensar las pérdidas fisiológicas que ocurren a través de las células intestinales descamadas portadoras de ferritina, por el sudor, por las heces, por la orina y por las pérdidas menstruales. Dichas necesidades son mayores en los periodos de crecimiento, embarazo o lactancia, necesitando un aporte suficiente para cubrir dichas necesidades.

A pesar de este mínimo intercambio diario con el exterior no ocurre lo mismo entre los compartimentos internos que vienen a ser de unos 30 mg al día, de los cuales un 80% corresponden a la eritrona y el resto al hepatocito y otros tejidos. Estos intercambios del hierro se hacen a través de la transferrina, presente en el plasma y en el espacio intersticial extravascular.

Absorción del hierro

El balance corporal del hierro está determinado por las diferencias entre la absorción y las pérdidas del hierro, siendo los humanos los únicos que carecen de un sistema efectivo para excretar el exceso de hierro. Su absorción ocurre de manera fundamental en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno, desconociendo todavía los múltiples factores que modifican este proceso fisiológico.

El contenido de hierro en la dieta es de unos 6-7 mg/1000 calorías, y se encuentra en forma de hierro orgánico (hierro-hemo) e inorgánico (Fe^{3+} y Fe^{2+}), dependiendo su disponibilidad de las cantidades de hierro en la dieta, la composición de la dieta y de factores gastrointestinales. El contenido en hierro-hemo de las dietas occidentales es en general no superior al 10% del hierro total pero tiene la propiedad de que se puede absorber hasta un 30% y que se afecta poco por los componentes de la dieta. La mayoría del hierro dietético, incluso por encima del 90%, es hierro no-hemo cuya biodisponibilidad depende del balance entre inhibidores (fitatos, tanatos, fosfatos, etc.) y facilitadores (aminoácidos, ácido ascórbico, etc). Frecuentemente menos del 5% del hierro no-hemo está disponible para la absorción. Independientemente de estos factores intraluminales, son elementos fundamentales para una correcta absorción del hierro ciertos factores gastrointestinales, como la secreción gástrica, la motilidad intestinal, las consecuencias de la cirugía gástrica y los procesos intestinales, especialmente la celiaquía del adulto.

En condiciones fisiológicas solo se absorbe entre el 5% y el 15% del hierro ingerido, aunque dicha cantidad varía dependiendo de las reservas de hierro y de la forma del hierro en el alimento, pudiendo ser hasta un 20%-30% del hierro-hemo de la carne pero solo un 5%-10% del hierro de una dieta vegetariana.

Las vías de absorción del hierro hemo e inorgánico son diferentes. El hierro orgánico es el que forma parte de la hemoglobina, mioglobina y enzimas hemínicos, y está especialmente presente en los alimentos de origen animal y su vía de absorción difiere del hierro inorgánico. Este tipo de hierro se absorbe mucho más eficientemente y más rápidamente que el hierro inorgánico y la mayoría del mismo entra en las células intestinales como una metaloporfirina intacta. Se desconoce si existe un receptor especial y una vez en el interior de la célula es liberado el hierro de la porfirina por una hemo-oxidasa pudiendo circular intracelularmente como hierro inorgánico ferroso.

Más compleja es la absorción del hierro inorgánico. Es evidente que el hierro ferroso se absorbe mejor que el hierro férrico y éste necesita transformarse en ferroso para una mejor absorción, función realizada fundamentalmente por el CLH gástrico y en menor medida el ácido ascórbico (2).

En los últimos años se han realizado avances significativos en el conocimiento de las proteínas que intervienen en la absorción intestinal y en los posibles mecanismos que la regulan. Se especula que las diferentes formas de hierro inorgánico, Fe^{3+} y Fe^{2+} , pueden seguir vías diferentes al igual que el hierro-hemo. La mayoría del hierro dietético se encuentra en forma férrica y es movilizado de los alimentos por medio del pH ácido del estómago, pasando a ser quelado por mucina, lo cual le permite mantenerse soluble en un medio menos ácido, como es el duodeno. Su penetración en el enterocito es vía una integrina $\beta 3$ en combinación con una proteína, la mobilferrina, formándose un complejo en el interior de la célula llamado paraferitina, que contiene integrinas, mobilferrina y flavin-monooxidasa, y que consigue mantener al hierro en forma ferrosa para poder ser utilizado en la síntesis del hemo y de la ferritina (3).

La absorción del hierro en forma ferrosa es mediada por una proteína llamada DMT-1 (transportador de metales divalentes), previa acción de una ferrireductasa que transforma el ión férrico en ferroso (4-6). La concentración de DMT-1 depende del valor de los depósitos de hierro y la regulación de su síntesis está relacionada con las otras proteínas que intervienen en el

metabolismo del hierro (7). En el citoplasma este átomo de hierro es probablemente transferido a moléculas proteicas de bajo peso molecular (mobilferrina) ligadas a ATP (7); puede quedar unido a estos compuestos, ser transferido a ferritina o, en la porción basolateral de estas células, al “exportador duodenal de hierro”, identificado como ferroportina 1 (figura 1).

El transporte del átomo de hierro desde el exportador duodenal donde se encuentra en forma Fe^{2+} , a través de la membrana, a la transferrina donde se encuentra en forma Fe^{3+} no está clarificada, debiendo existir un mecanismo de oxidación, en el que participa una molécula similar a la ceruloplasmina y que se denomina hefeatina (8).

En las células de las criptas duodenales se transmite información del nivel de los depósitos férricos del organismo a través de la captación por el receptor de transferrina de la transferrina circulante, modulándose así la síntesis en estas células de las proteínas implicadas en la absorción y depósito de hierro, como receptor de transferrina, ferritina y DMT-1.

En la porción laterobasal de los enterocitos duodenales el receptor de transferrina forma un complejo de alta afinidad con la proteína HFE, dificultando la unión de transferrina a su receptor (9-11). En la hemocromatosis hereditaria la proteína HFE anómala no impediría la unión de transferrina y su receptor, facilitando así la transmisión incontrolada de hierro. Aún está por aclararse cómo actúa la disfunción de la citada proteína en la pérdida de control de la absorción de hierro. Por un lado parece existir en los enterocitos de estos pacientes un aumento de la concentración de DMT-1, similar a la de un estado de ferropenia, pero por otra hay datos sugestivos de que la alteración reside en un aumento de la transmisión de hierro desde la célula intestinal al plasma más que en un exceso de absorción (12).

La absorción duodenal es la barrera limitante que impide la sobrecarga de hierro. Los mecanismos de este control no se conocen con detalle. Un componente básico en la señalización del nivel de los depósitos de hierro debe ser la captación, por el receptor de transferrina de los enterocitos basales duodenales, de la transferrina diférrica (13), como antes se indicaba. Existen diferentes situaciones que modifican la absorción del hierro, pero se desconoce el mecanismo a través del cual actúan:

1. Un exceso de hierro en la dieta reduce la absorción posterior (antes denominado “bloqueo mucoso”), quizá por reducción de la síntesis de DMT-1 en los enterocitos duodenales mientras dura su proceso de maduración desde las criptas a la punta de las vellosidades.
2. El nivel de los depósitos de hierro en el organismo puede modificar dos a tres veces la cuantía de absorción de hierro de la dieta, por mecanismos no conocidos (14, 15).
3. Aún mayor es la influencia ejercida por el grado de eritropoyesis (eficaz o ineficaz, y particularmente ésta). El aumento de eritropoyesis estimula la absorción de hierro, probablemente a través de un compuesto soluble que llega por el plasma al intestino.
4. También la hipoxia aguda incrementa la absorción de hierro.
5. Lo mismo puede observarse en la hepatitis C y esteatosis hepática.

Transporte de hierro

En el plasma y espacio intersticial el hierro es transportado por transferrina, proteína de 80 kDa, de síntesis hepática, formada por dos lóbulos plegados con capacidad de transporte de un átomo de hierro en cada uno, en su forma férrica. Su

síntesis aumenta en situaciones de ferropenia. La captación de hierro por la transferrina se realiza en los enterocitos y en las células de depósito de hierro (fundamentalmente reticuloendoteliales y hepatocitos), por mecanismos aún no conocidos. La proteína transportadora entrega hierro a todas las células que lo utilizan, particularmente a los precursores eritroides y hepatocitos. Es importante resaltar que los macrófagos reciben el hierro a través de su función hemocaterética y no a través de la transferrina ya que al parecer carecen de receptores. Una vez en su interior este hierro que se separa de la hemoglobina, se acumula como ferritina o vuelve a transferirse a la transferrina plasmática para que lo transporte nuevamente a la eritrona para la eritropoyesis normal. Para que ocurra este transporte es necesario que el hierro intracelular ferroso se transforme en férrico, modificación que ocurre por medio de la ceruloplasmina macrófagica. La movilización de hierro desde el macrófago está reducida en la deficiencia de ácido ascórbico.

La captación celular del hierro circulante requiere la unión de transferrina al receptor de transferrina, proteína transmembrana homodimérica, de 94 kDa, con capacidad para fijar dos moléculas de transferrina, y presente en todas las células nucleadas, siendo mayor su concentración en los precursores eritroides (hasta 800000 moléculas de receptor por célula), células placentarias y hepatocitos (16). Los complejos “transferrina-receptor de transferrina” se agrupan en la membrana celular en depresiones revestidas de clatrina, que se transforman en vesículas y se introducen en el citoplasma (endosomas) por endocitosis (figura 2). Una bomba de protones acidifica el contenido vesicular, facilitando la liberación de los átomos de hierro, que atravesarán la membrana vesicular, en su forma ferrosa, por intervención de DMT-1. En el citoplasma se incorporará al metabolismo, como la síntesis del hemo en las mitocondrias, o será almacenado como ferritina (tampoco son conocidos los pasos intermedios). Mientras tanto la vesícula retorna a la membrana, se deshace el complejo “transferrina-receptor” y la apotransferrina vuelve al espacio intersticial con capacidad de nueva captación de hierro.

Además de transferrina se encuentran en el plasma otras proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro, siendo la ferritina la más importante. Habitualmente circula como apoferritina, sin contenido de hierro, siendo su concentración proporcional a la ferritina tisular y, por tanto, a los depósitos de hierro (cada ng/ml supone un

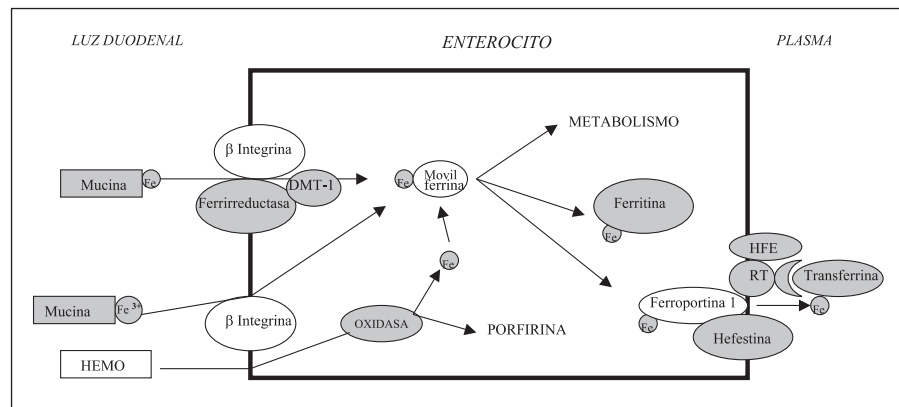


Fig. 1: Absorción intestinal de hierro (RT: receptor de transferrina; DMT1: transportador de metales divalentes; HFE: proteína HFE).

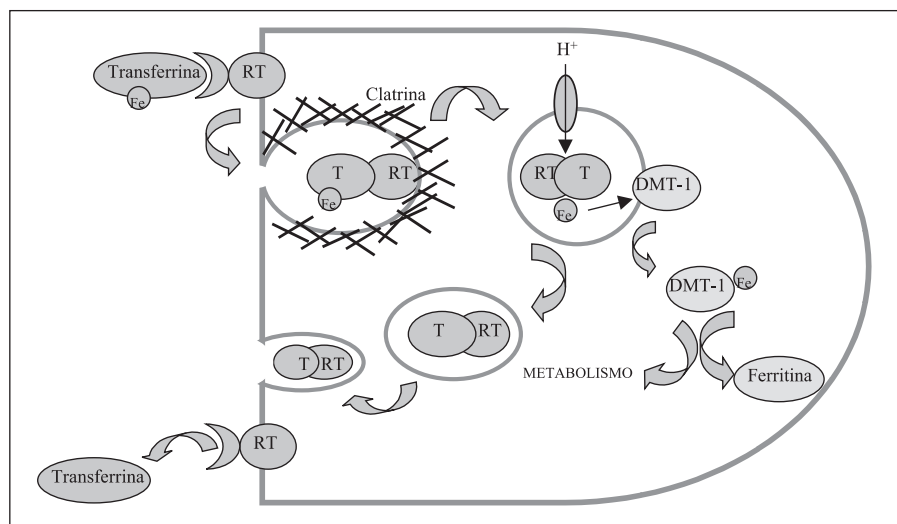


Fig. 2: Captación celular de hierro en sus sucesivos pasos. (T: transferrina; H+: bomba de protones).

acúmulo de 10 mg de hierro en los depósitos) (17).

El hígado es un órgano fundamental en el metabolismo del hierro y puede recibir el hierro por diferentes vías. Tiene una fracción importante de macrófagos que realizan su función hemocaterética, pero además los hepatocitos tienen un papel activo en el intercambio corporal del hierro. El hígado puede ceder o captar el hierro de la transferrina según las necesidades corporales, pero además puede realizarlo por otros mecanismos. La hemoglobina liberada en el plasma por hemólisis extra o intravascular se une a dos proteínas plasmáticas: la haptoglobina y la hemopexina, que ligan hemoglobina y methemo respectivamente. El hígado tiene receptores específicos para estos complejos moleculares, lo cual permite internalizarlos, liberándose el hierro intracelularmente para seguir las diferentes vías metabólicas.

Regulación intracelular del metabolismo del hierro

Dentro de la célula el hierro es tanto un elemento imprescindible como un tóxico indeseable, por lo que se precisa una regulación rigurosa de su presencia. En situaciones de carencia será necesario aumentar la síntesis del receptor de la transferrina o DMT-1 para incrementar su captación; lo contrario sucederá en situaciones de exceso de hierro, precisando elevar la síntesis de ferritina para neutralizar su efecto tóxico.

Esta función reguladora está asignada a las proteínas reguladoras del hierro (IRP-1 e IRP-2), proteínas citosólicas de 90 kDa, con cuatro dominios, que según la concentración celular de hierro, regulan la síntesis

de receptor de transferrina, DMT-1, ferritina y, en los precursores eritroides, la sintetasa del ácido aminolevulínico. La regulación se ejerce por medio de la unión de estas proteínas (IRP-1 e IRP-2) a los “elementos sensibles al hierro” (IRE), secuencias de 28 nucleótidos, con forma

de horquilla, situadas en las regiones 3' o 5' no traducidas del ARN mensajero específico de las correspondientes proteínas antes señaladas (receptor de transferrina, ferritina...) (19).

En situaciones de carencia de hierro (figura 3) la unión de las IRP a los IRE en la región 3' propicia la estabilidad del ARN mensajero sintetizador de receptor de transferrina aumentando la síntesis de éste, y la unión de IRP a IRE en la región 5' del ARN mensajero sintetizador de ferritina o sintetasa del ácido aminolevulínico enlentece y reduce la síntesis de estas proteínas. En presencia de exceso de hierro (figura 4) la separación de las IRP de los IRE actúa en sentido contrario (20,21). Las proteínas IRP1 e IRP2 son similares en su estructura y función, difiriendo en su especificidad de unión, patrón de expresión tisular, modo de regulación y respuesta a estímulos; reconocen diferentes subgrupos de IRE y, quizá, diferentes ordenamientos de ARN mensajero. La IRP1 tiene un acúmulo activo “4S-4Fe”, con actividad aconitasa y participación en el ciclo de Krebs en condiciones de exceso de hierro; en situación de deficiencia de hierro pierde dicha actividad aconitasa

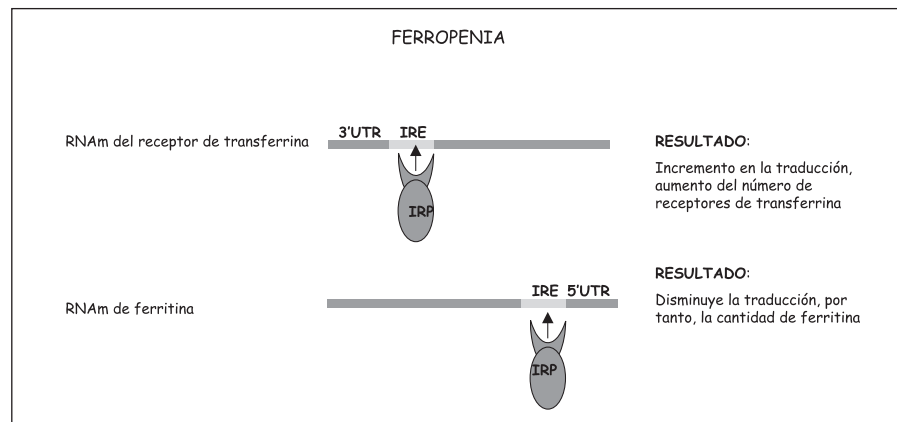


Fig. 3: Regulación intracelular del metabolismo del hierro en situaciones de ferropenia (IRE: elementos sensibles a hierro; IRP: proteína reguladora de hierro; UTR: región de ARN m no traducida).

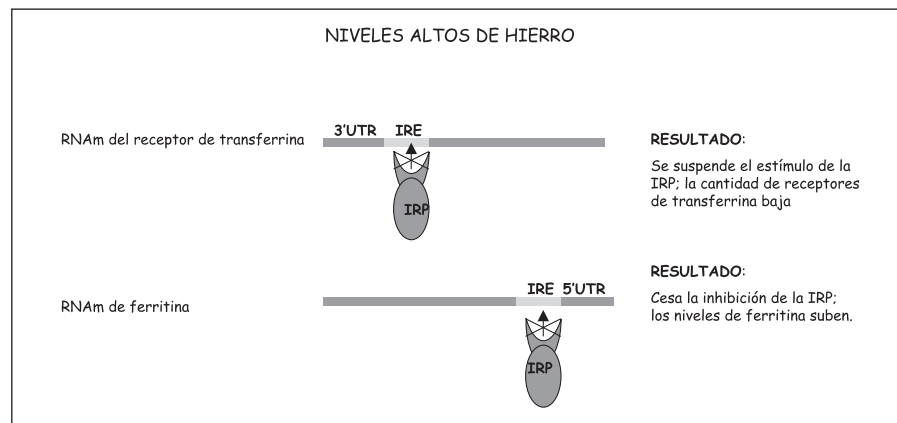


Fig. 4: Regulación intracelular del metabolismo del hierro en caso de exceso de hierro.

tasa, uniéndose al IRE y propiciando la síntesis de receptor de transferrina y DMT-1 (22). La IRP2 no tiene actividad aconitasa; cuando la célula tiene mucho hierro, IRP2 se degrada y, cuando falta, se sintetiza.

Repercusión clínica de las alteraciones en el metabolismo del hierro

Las desviaciones de la homeostasis del hierro serán causa de enfermedad por carencia, exceso o anomalía de su movilización o utilización:

1. La alteración más frecuente es la carencia de hierro atribuible a deficiencias en la dieta, disminución de absorción o hemorragias (23,24).
2. La sobrecarga de hierro puede ocurrir por exceso de absorción, con afectación principalmente parenquimatosa (hemocromatosis hereditaria y variantes), transfusiones múltiples, con acúmulo inicial en células del sistema reticuloendotelial, o dificultades en la movilización del hierro parenquimatoso, como en la aceruloplasminemia (25).
3. Las alteraciones en la movilización del hierro de los macrófagos junto a otros mecanismos perfilan las características hematológicas de las llamadas anemias crónicas (26,27).

Agradecimientos:

A Araceli Alonso por el diseño y confección de los gráficos

Referencias bibliográficas

1. Andrews NC Disorders of iron metabolism. NEJM 1999; 341: 1986-1995.
2. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts in different meals. Hum Nutr Appl Nutr 1986; 40: 97.
3. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption -the mucin- mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. Am J Hematol 1993; 42: 67.
4. Gunshin H, McKenzie B, Bergter UV et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 1997; 388: 482-8.
5. Cannone-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, Gros P. Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. Blood 1999; 93: 4406-17.
6. Riedel HD, Remus AJ, Fitcher BA, Stremmel W. Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillus membranes. Biochem J 1995; 309: 745-8.
7. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport: The mobilferrin/paraferitin paradigm. Sem Hematol 1998; 35: 13-26.
8. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. Nat Genet 1999; 21: 195-9.
9. Andrews NC, Levy JE: Iron is hot: An update on the pathophysiology of hemochromatosis. Blood 1998; 92: 1845.
10. Parkkila S, Waheed A, Britton RS et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 2534-39.
11. Lebron JA, Bennet MJ, Vaughn DE et al. Crystal structure of hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. Cell 1998; 93: 111-23.
12. Feder JN, Penny DM, Irrinku A et al. The hemochromatosis gene product complexes with transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 1472-7.
13. Zoller H, Pietrangeli A, Vogel W, Weiss G. Duodenal metal transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary hemochromatosis. Lancet 1999; 353: 2120-3.
14. Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood 1994; 84: 1697-702.
15. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Paraferitin: A large protein complex involved in inorganic iron transport contains integrin, mobilferrin and a flavin monooxygenase with ferredoxin-like activity. Blood 1995; 86: 1651.
16. Worwood M. Overview of iron metabolism at a molecular level. J Intern Med 1989; 226: 381.
17. Finch CA, Bellotti V, Stray S et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. West J Med 1986; 145: 657.
18. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hematology Basic Principles and Practice. 2d ed. Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ et al (Eds). Churchill Livingstone. New York. 1995.
19. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. Sem Hematol 1998; 35: 35-54.
20. Theil EC. The IRE (iron regulatory element) family: Structures which regulate RNA translation or stability. Biofactors 1993; 4: 87.
21. Lash A, Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review. Ann Clin Lab Sci 1995; 25: 20.
22. Dix DJ, Lin PN, Kimata Y et al. The iron regulatory region of ferritin RNA is also a positive control element for iron-dependent translation. Biochemistry 1992; 31: 2818.
23. Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. Am J Hematol 1996; 51: 269-75.
24. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formulas. Pediatrics 1999; 104: 119-23.
25. Moyo VM, Mandishona E, Hasstedt SJ et al. Evidence of genetic transmission in African iron overload. Blood 1998; 91: 1076-82.
26. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. J Lab Clin Med 1992; 119: 385-90.
27. Jurado RL. Iron, infections and anemia of inflammation. Clin Infect Dis 1997; 25: 888-95.

Anemias Ferropénicas (I)

Iron-Deficiency Anemia (I)

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre

Servicio y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo

Introducción

El hierro es un elemento químico esencial para la vida que interviene en una amplia gama de reacciones bioquímicas; forma parte de citocromos necesarios para las reacciones de oxidación y reducción, enzimas como catalasa y peroxidasa, y al formar complejo con la porfirina, el hierro forma el grupo hem, grupo postético de muchas proteínas como la hemoglobina y mioglobina que une el oxígeno de manera reversible. La forma inorgánica del elemento es sumamente tóxica, de forma que existen procesos específicos de asimilación, transporte y almacenamiento regulados de forma precisa por un conjunto de mecanismos que forman parte de la homeostasis del hierro. La utilización de preparados de hierro con fines terapéuticos es conocida desde la época clásica, pero la prescripción específica de sales de hierro fue mérito de Sydenham, quien en 1700 las recomendaba para el tratamiento de la clorosis. Aunque esta enfermedad declinó de forma súbita a principios del siglo XX, fue bien conocida y clasificada como enfermedad hematológica, caracterizada por anemia, hipocromía y deficiencia de hierro (1,2).

Epidemiología

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia, afectando hasta al 30% de la población mundial. La prevalencia es mayor en los países menos desarrollados que en las sociedades más avanzadas (51% frente a 8%), siendo, no obstante, en estas últimas también la mayor causa de anemia. La anemia propiamente dicha tiene una prevalencia aproximadamente del 1 a 2% en adultos en países como Estados Unidos, proporción que aumenta en países en vías de desarrollo (3).

Homeostasis del hierro

Por término medio un adulto tiene en su organismo un total de 3-5 g de hierro, de los que dos tercios partes se encuentran formando parte de la hemoglobina. Una dieta occidental normal contiene unos 10-20 mg de hierro diarios de los cuales sólo se absorbe un 5-10% principalmente en duodeno y porción superior del yeyuno. El hierro en la dieta está formado en su mayor parte por sales férricas (Fe^{3+}) que forman complejos de oxihidróxido férrico que precipitan a pH fisiológico, lo que contribuye a su baja biodisponibilidad. El pH ácido del estómago mantiene el hierro en su forma ferrosa soluble (Fe^{2+}) que facilita su absorción. Otra forma minoritaria de aporte de hierro es el Hem.

Al ser un elemento reactivo y tóxico, el hierro en el organismo se une a varias proteínas para su transporte y almacenamiento. Las principales proteínas encargadas de su manejo son la transferrina, transportador sérico; el receptor de la transferrina, presente en las células que requieren el elemento; y la ferritina, principal forma de almacenamiento del hierro.

En su absorción, proceso aun mal conocido, intervienen proteínas como la producida por el gen HFE y NRAMP-2 (natural resistance-associated macrophage protein) también llamado DCT-1 (divalent cation transporter) que transportan el hierro a través de la membrana plasmática de las células del ribete en cepillo (4). La capacidad del NRAMP-2 para transportar hierro depende de las necesidades corporales. Una vez absorbido se une a la transferrina que lo transporta por el plasma. Las células que necesitan hierro, en su mayor parte las células de la médula ósea, hígado y fibras musculares, expresan en su membrana el receptor de la transferrina al que esta se une. El complejo se internaliza en la célula pero no se degrada, y una vez liberado el hierro el complejo vuelve a la membrana y se disocia dejando la transferrina libre para unirse a nuevos átomos de hierro. Una pequeña proporción del receptor se encuentra de

forma soluble en plasma (el factor sérico de la transferrina) y su concentración puede aumentar en la deficiencia de hierro y en otras patologías que cursan con eritropoyesis aumentada como anemias hemolíticas y policitemia vera.

En su forma intracelular el elemento puede unirse a la apoferritina que es capaz de captar hasta cuatro átomos de Fe^{2+} y oxidarlos a su forma férrica eliminando la toxicidad del hierro siendo un almacén metabólicamente controlado del hierro. También existe una fracción circulante de ferritina que disminuye en la deficiencia de hierro y cuya determinación constituye una valoración indirecta fiable de los depósitos de hierro del organismo.

El organismo trata de conservar permanentemente los depósitos de hierro. No existe ninguna vía catabólica para su eliminación. Las pérdidas diarias de hierro –aproximadamente 1mg/día– se producen por descamación de las células de los tractos genitourinario, gastrointestinal y de la piel. Las pérdidas añadidas durante la menstruación, de unos 20mg al mes y los requerimientos del embarazo –unos 500-1000mg– son factores que contribuyen a la mayor incidencia de la anemia ferropénica en las mujeres en edad fértil.

Causas de la deficiencia de hierro

El organismo dispone de unos depósitos de hierro para hacer frente al aumento de las necesidades, unos 1000 mg. La deficiencia de hierro surge como manifestación tardía de un balance negativo en el metabolismo del elemento. Los factores que pueden influir en dicho balance son muy diversos y a menudo intervienen determinantes etiológicos múltiples. A continuación comentamos los factores causales más importantes en la génesis de la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica.

Correspondencia:
Ramiro de la Prieta
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

1. PÉRDIDAS DE HIERRO

1.1. Fisiológicas

La hemorragia menstrual es la etiología más común del déficit de hierro en el sexo femenino. Dado que se ha visto que la información obtenida en la entrevista clínica sobre la cuantía del flujo es poco fiable, se debe interrogar sobre datos que indiquen flujo menstrual excesivo: imposibilidad de controlar el sangrado con tampones; el uso de más de 12 apósitos por período o más de 4 por día; eliminación de coágulos que persisten más allá del primer día y duración del período más de siete días. Cualquiera de estos datos indica flujo menstrual excesivo (1). Hay que señalar que algunos dispositivos intrauterinos aumentan las hemorragias menstruales, y los contraceptivos orales las reducen.

1.2. Patológicas

1.2.1. Hemorragia gastrointestinal

Es la etiología más común del déficit de hierro en varones adultos y ocupa el segundo lugar en términos globales. Cualquier lesión sangrante del tubo digestivo puede ocasionar carencia de hierro, en especial las que provocan hemorragia oculta de pequeños volúmenes de sangre. Las lesiones sangrantes más frecuentes del tubo digestivo son las hemorroides debido a la alta incidencia de esta patología en la población general, hasta el 25% (5). La pérdida hemática por esta causa, oculta o visible en pequeñas cantidades puede ser tolerada durante años por estos pacientes ocasionando depleción de los depósitos de hierro. No obstante, el hallazgo de este padecimiento no debe excluir al clínico de la búsqueda de otras lesiones gastrointestinales.

La hemorragia digestiva por cuadros como úlcera gástrica o duodenal, puede ser masiva u oculta y en alrededor del 25% de los pacientes no produce síntomas.

Ciertos fármacos como el estanozolol, los anticoagulantes, los corticoides, el ácido etacrínico y la aspirina producen hemorragia gastrointestinal, siendo esta última la más frecuente como causa medicamentosa debido a la elevada frecuencia de su uso.

El 15% de los pacientes con hernia hiatal presenta anemia ferropénica (6).

La hemorragia procedente de divertículos colónicos parece ser mayor de lo que se piensa; algunos estudios demuestran una incidencia del 8% en diverticulosis y el 15-

25% en la diverticulitis (1); las pérdidas son leves e intermitentes como en el caso de las hemorroides, y al igual que en este, es necesario descartar otras causas de sangrado gastrointestinal.

Los pólipos adenomatosos también producen hemorragia digestiva.

La hemorragia digestiva podría ser el primer síntoma de una neoplasia del tubo digestivo; el carcinoma de ciego a menudo permanece silente hasta la aparición de anemia ferropríva y con menor frecuencia los tumores de otros segmentos del colon, estómago y ampolla del Váter.

Hasta el 80% de los pacientes con colitis ulcerosa presentan anemia ferropénica (7).

En zonas tropicales la anemia ferropénica puede ser secundaria a parásitos como *Necator americanus* y el *Ancylostoma duodenale* y *Schistosoma mansoni*.

Otras causas de anemia ferropénica dependientes de sangrado gastrointestinal son la esofagitis, las varices esofágicas, gastritis y gastropatía congestiva, la angiodisplasia, y la enfermedad de Rendu-Osler.

1.2.2. Hemorragias Genitourinarias

Aunque en menor proporción que las gastrointestinales, las pérdidas procedentes del aparato excretor pueden producir deficiencia de hierro.

1.2.3. Hemorragias del aparato respiratorio

Las más frecuentes de este grupo son las producidas por las bronquiectasias, y entidades que cursen con hemorragia alveolar. Hay que tener en cuenta a la hora de investigar las causas de una deficiencia de hierro que las pérdidas sanguíneas en estas enfermedades pueden no ser advertidas por el paciente; es más, los esputos hemoptoicos pueden ser deglutidos por el enfermo y la presencia de sangre oculta en heces todavía más el cuadro.

1.3. Otras pérdidas

Los trastornos de la hemostasia, corredores de fondo (8) y la donación regular de sangre (9), podrían ser causa de deficiencia de hierro.

La hemorragia ficticia o pérdida autoinducida de sangre es rara y se observa en personal paramédico, predominantemente mujeres solteras.

La flebotomía con fines diagnósticos es un procedimiento diario en las salas de hospi-

talización pudiendo agravar o desencadenar una anemia ferropénica en sujetos pre-dispuestos.

La anemia de la insuficiencia renal crónica tiene una patogenia y hallazgos clínicos diferentes de la anemia ferropénica pero se acompaña de ésta sobre todo en la enfermedad renal en estadio final en tratamiento con rhEPO. Los requerimientos férricos generados por las dosis farmacológicas de eritropoyetina no pueden cubrirse sólo con la movilización de los depósitos del paciente. Este problema es particularmente importante en los enfermos en hemodiálisis que pierden unos 2g de hierro al año por extracciones de control y por el propio procedimiento de hemodiálisis.

2. AUMENTO DE LAS DEMANDAS DE HIERRO

Como en la Fase de crecimiento rápido neonatal y en la Fase de crecimiento rápido de la adolescencia (10).

3. DISMINUCIÓN DEL APOORTE DE HIERRO

3.1. Dieta.

La dieta baja en alimentos como la carne, que se produce en los países subdesarrollados pero también en nuestro medio en grupos etarios como mujeres adolescentes y ancianos, lactantes que no reciben suplementos de hierro, etc. Algunas sustancias de la dieta, como el citrato y el ascarbato, aumentan la absorción del hierro, mientras que otras como los taninos presentes en el té, fitatos y fosfatos inhiben significativamente su absorción.

3.2. Pica (11)

La pica es el apetito compulsivo por las sustancias no nutritivas como almidón, hielo y arcilla o barro. La pica es síntoma de deficiencia de hierro (ver clínica) pero puede ser también la causa o al menos un factor predisponente de la anemia por carencia de hierro ya que muchas de estas sustancias influyen negativamente en la absorción del hierro.

3.3. Malabsorción

La aclorhidria es común en la anemia por deficiencia de hierro, y como ocurre con la pica, puede ser una causa o una consecuencia de la deficiencia del hierro. En la

gastrectomía parcial o total se altera la absorción del hierro por diferentes mecanismos: incremento de la motilidad, se elude el intestino proximal encargado de la absorción del hierro, y por disminución del ácido gástrico que facilita su absorción. Otras patologías gastrointestinales que cursan con malabsorción como por ejemplo el esprúe no tropical o enfermedad celíaca cursan con anemia microcítica e hipocroma; de hecho la anemia ferropénica puede ser la manifestación inicial y predominante de la enfermedad celíaca, especialmente en pacientes con debut tardío de la enfermedad.

Clínica de la deficiencia de hierro

Los síntomas de presentación clásicos de la anemia ferropénica son similares a los de cualquier otra situación hemoglobinopénica: palidez muco cutánea, astenia, debilidad, palpitaciones, irritabilidad, parestesia, disnea de esfuerzo y diversos grados de intolerancia al ejercicio. Los síntomas dependen de la velocidad de instauración de la anemia; en casos de anemia crónica con pérdida muy lenta de sangre, hay mecanismos adaptativos que permiten al individuo tolerar niveles extremadamente bajos de hemoglobina con pocos o ningún síntoma.

Son, en cambio, más específicas las manifestaciones tisulares de la depleción de hierro (12), como alteraciones cutáneo mucosas, piel seca, cabellos quebradizos, uñas frágiles y la estomatosis angular.

Las mucosas digestivas también están afectadas: en el 15-30% de los casos hay glositis atrófica, en el 5% hay disfagia con o sin claras anomalías postcricoides como la membrana postcricóidea (síndrome de Plummer-Vinson)

Otras repercusiones titulares de la ferropenia pueden originar trastornos del crecimiento, alteraciones en la función muscular y el desarrollo cognitivo (13 14).

Síntomas poco comunes como la pica pueden ser más frecuentes de lo que se cree en los déficits crónicos.

La deficiencia de hierro también se ha implicado en la defensa antiinfecciosa; se ha visto que hay una estrecha relación entre la disponibilidad de hierro y la virulencia y capacidad proliferativa bacteriana. Por ello la terapéutica con hierro debe evitarse en los pacientes con infecciones activas (15).

No olvidemos que la deficiencia de hierro también presentará los síntomas propios de la enfermedad causal.

Estadios de la deficiencia de hierro

Las manifestaciones de la deficiencia de hierro ocurren en varios estadios. Existen tres estadios principales (12):

1. DEPLECIÓN DE LOS DEPÓSITOS

En el primer estadio los depósitos férricos (1000 mg en varones y aproximadamente la mitad en mujeres) pueden deplecionarse totalmente sin que aparezca anemia.

2. ERITROPOYESIS CON DEFICIENCIA DE HIERRO

En este segundo estadio, las nuevas pérdidas hepáticas producen disminución de la hemoglobina (sin anemia) que inicialmente es normocítica y con recuento reticulocitario absoluto normal.

3. ANEMIA FERROPÉNICA ESTABLECIDA

Una deficiencia más profunda resulta en la clásica anemia microcítica e hipocroma. La concentración de eritropoyetina está adecuadamente elevada, pero el recuento absoluto de reticulocitos no está elevado ya que la deficiencia de hierro y específicamente la reducción de hierro unido a la transferrina, limita la eritropoyesis.

Referencias bibliográficas

1. Lee RG. Iron deficiency and iron deficiency anaemia. In Wintrob's Clinical Haematology. 10ª edition. Ed Williams and Wilkins. 1999; 979-1004.
2. Adamson JW. Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición ed McGraw-Hill. Interamericana. Vol. 1. 2001; 781-789.
3. Looker, AC, Dallman, PR, Carroll, MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277:973-976.
4. Provan, D, Weatherall, D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet 2000; 355:1260-1268.
5. Hyams, L, Philpot, J: An epidemiological investigation of hemorrhoids. Am J Proctol 1970;21:177-193.
6. Windsor, CW, Collis, JL. Anemia and hiatus hernia. Thorax 1967;22:73-78.
7. Beal RW: The anemia of ulcerative colitis. Gastroenterology 1963; 45:589-592.
8. Stewart, JG, Ahlquist DA; McGill DB, Ilstrup DM, Schwartz S, Owens RA: Gastrointestinal blood loss and anemia in runners. Ann Intern Med 1984;100:843-845.
9. Simon TL, Garry PJ, Hooper EM: iron stores in blood donors. JAMA 1981; 245(20):2038-2043.
10. Dallman, PR: Changing iron needs from birth through adolescence. In: nutritional anemias, Formon, SJ, Zlotkin, S (Ed), Nestle nutrition workshop series, vol 30, Nestec, Ltd. Vevey/Raven Press, Ltd, New York, 1992;29-56.
11. Moore, DF Jr, Sears, DA: Pica, iron deficiency, and the Medical History. Am J Med 1994; 97 (4):390-393.
12. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In Hematology: Basic Principles and Practice. 3ª edition ed Churchill Livingstone. 2000; 397-428.
13. Rowland, TW, Deisroth, MB, Green, GM, Kelleher, JF: The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. Am J Dis Child 1988; 142:165-5.
14. Ballin, A, Berar, M, Rubinstein, U, Kleter Y, Hershkowitz A, Meytes D: Iron state in female adolescents. Am J Dis Child 1992; 146:803-805.
15. Sunder-Plassman, G, Patruta, SI, Horl, WH: Pathobiology of the role of iron in infection. Am J Kidney Dis 1999;34(4) suppl 2: S25-S29.

Anemias Ferropénicas (II)

Iron-Deficiency Anemia (II)

R. De la Prieta, J.J. Alonso, A. Cánovas, S. Madrazo, Y. Ugalde, C. Aguirre

Servicio y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo

Diagnóstico

DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

Los criterios recomendados por la OMS para definir una anemia son tasas de hemoglobina inferiores a 13 mg/dL en varones, 12 mg/dL en mujeres en edad fértil y 11 mg/dL en gestantes. La determinación de la sideremia, ferritina, transferrina (a través de la Capacidad Total de Fijación de Hierro del plasma, TIBC o Total Iron Building Capacity), así como el índice de saturación de la transferrina (sideremia por 100 entre TIBC) proporcionan el diagnóstico presuntivo de anemia ferropénica (1).

Existen otros test analíticos menos extendidos como la Protoporfirina Eritrocitaria Libre (PEL), útil en los estudios de screening de la deficiencia de hierro y la medición de la concentración sérica del Receptor Tisular de la Transferrina (sTfR). Estudios morfológicos pueden ser necesarios si el origen ferropénico de la anemia no está claro, como el frotis de sangre periférica que puede mostrar datos sugestivos u otros que descarten la ferropenia. Por último, la prueba considerada como gold standard para la valoración de la deficiencia de hierro es de tipo morfológico, la tinción con azul de Prusia (tinción de Perls) del aspirado de médula ósea.

Todos estos test diagnósticos se encuentran alterados de manera particular y diferente en cada uno de los estadios de la anemia por deficiencia de hierro como veremos a continuación:

1. Estadio de depleción de los depósitos

Aquí la ferritina sérica se halla por debajo de su valor normal, 12 ng/mL. La ferritina sérica es una estimación excelente de los depósitos de hierro en un adulto sano; parece haber una correlación excelente

entre las cifras de ferritina sérica y los depósitos: el nº de mg de depósitos totales sería 8-10 x ferritina (ng/mL).

La ferritina, reactante de fase aguda, aumenta su concentración en hepatopatías y enfermedades malignas, así como en infecciones y patología inflamatoria. Estas circunstancias pueden dar un valor aumentado de ferritina en sujetos con deficiencia de hierro. Se ha sugerido que en estas enfermedades la cifra de ferritina se triplica. Una regla sería que esa cifra dividida entre tres menor de 20 ng/mL indicaría ferropenia. Todos los pacientes con ferritina sérica baja tienen deficiencia de hierro con una especificidad del 100%.

2. Eritropoyesis con deficiencia de hierro

En un segundo estadio el aporte de hierro a la eritropoyesis es insuficiente, pero las cifras de hemoglobina permanecen en rangos normales. Generalmente el diagnóstico en esta fase se puede establecer por el aumento de TIBC, y después el descenso de la sideremia, con lo que la saturación de la transferrina desciende (recuérdese que fisiológicamente la TIBC está elevada en mujeres gestantes). Una saturación inferior al 16% parece ser el mejor criterio individual de un aporte defectuoso de hierro a la eritropoyesis. Como resultado, en el frotis de sangre periférica comienzan a aparecer microcitosis. No obstante, los índices eritrocitarios de Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) permanecen normales.

En esta segunda fase se eleva la Protoporfirina Eritrocitaria Libre (PEL), protoporfirina presente en el hematíe maduro que no ha fijado hierro. Un valor mayor de mcg/dL indicaría claro déficit. Las ventajas de medir la PEL con respecto a la sideremia y TIBC son que estas tienen variaciones circadianas, variaciones de día en día, descenso premenstrual de la sideremia, etc. Además su determinación es sencilla y no se afecta por enfermedades intercurrentes. Las desventajas son que se eleva en el saturnismo, puede elevarse en otros trastornos de la síntesis del hem y que su sensibilidad y especificidad son significati-

vamente menores que los de la transferrina sérica en adultos.

Otro parámetro de introducción más reciente es la determinación del receptor tisular de la transferrina (TfR) en el suero, derivado de los precursores eritroides de la médula ósea mayoritariamente. Este parámetro se eleva en la deficiencia de hierro en correlación cuantitativamente con la actividad eritropoyética total y en correlación inversa con la disponibilidad tisular de hierro (2). Por eso se eleva también en situaciones que cursen con eritropoyesis aumentada por lo que el descenso de la ferritina sigue siendo más específico que la determinación del TfR. Este parámetro tiene más utilidad en las enfermedades crónicas que elevan la ferritinemia pero que no modifican la concentración de TfR; en una anemia por enfermedad crónica puede cuantificarse la deficiencia de hierro y la proporción de anemia debida al hierro midiendo la concentración sérica de TfR.

3. Anemia ferropénica establecida

En esta fase se acentúan los cambios descritos anteriormente, apareciendo descenso de la hemoglobina por debajo de los valores normales. El segundo hallazgo que puede aparecer en este estadio es el descenso del volumen corpuscular medio (MCV). El recuento de reticulocitos está por debajo de su cifra normal de 50.000 cels./mCL pero el porcentaje de reticulocitos suele permanecer normal. Las plaquetas pueden estar aumentadas en número o normales, y el aspirado de médula ósea mostraría depleción de los depósitos de hemosiderina con hiperplasia eritroide moderada.

La confirmación se produce tras el tratamiento. El incremento normal en la anemia pura por déficit de hierro es de aproximadamente 2 mg/dL o más cada tres semanas de tratamiento. También puede medirse la crisis reticulocitaria que se produce tras 5-7 días después del inicio del tratamiento. En definitiva, no es conveniente iniciar el tratamiento con sales de hierro exclusivamente tras una determinación de hemoglo-

Correspondencia:
Ramiro de la Prieta
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

binemia, pero esto puede ayudar en casos aún dudosos tras la medición de transferrina, sideremia y ferritina (3).

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA. ESTUDIO DIGESTIVO

La anemia ferropénica afecta al 5% de las mujeres y al 2% de los hombres. Generalmente la causa de la misma está subinvestigada; así en un estudio reciente, de 100 pacientes con anemia ferropénica, solamente se investigó la causa de la misma en el 63% de los casos (4).

Un dato que es importante recordar, es que incluso en ausencia de síntomas se encuentran lesiones hasta en un 44% de los casos (5).

Así pues es importante proceder a un estudio digestivo (en ausencia de sangrado evidente de otro origen) en todos los pacientes con anemia ferropénica. Todo esto es aplicable asimismo a los pacientes que se presentan con ferropenia sin anemia.

Las causas de la ferropenia son múltiples. En estudios recientes de 381 pacientes revisados (6), la causa de la misma se encontraba a nivel esófago-gastro-duodenal en el 41% de los casos, intestino delgado en el 3%, colon en el 22%, en un 5% de los pacientes se encontró patología alta y baja y en un 34% de los casos no se identificaron lesiones.

¿Qué estudios digestivos hay que realizar?

Los síntomas digestivos pueden ayudar a la hora de dirigir el estudio digestivo, pero no siempre valen. En la localización de lesiones el valor predictivo positivo de los síntomas para el Tracto Digestivo Superior es del 60%, y de un 35% para el Tracto Digestivo Inferior (7).

Si no hay síntomas, y sobre todo en personas mayores de 50 años, la evaluación debe de empezar por el colon. La colonoscopia, es el método diagnóstico de elección (6). Como alternativa rectosigmoidoscopia más enema opaco. Si la colonoscopia es normal se realizará una gastroscopia.

Si el estudio digestivo alto y bajo es normal y los síntomas abdominales son persistentes o no hay respuesta al tratamiento con hierro, hay que considerar el realizar un estudio del Intestino Delgado. El tránsito intestinal y la enteroclasia tienen un valor limitado. La enteroscopia es más sensible (8).

En zonas con alta prevalencia celiaca se debe de realizar una biopsia rutinaria de Intestino Delgado. Hasta en un 39% de los casos la ferropenia puede ser la única manifestación extraintestinal de enfermedad celiaca, y hasta un 19% de los pacientes son mayores de 60 años (9). En un estu-

dio español de 100 pacientes con anemia ferropénica, la prevalecía de enfermedad celiaca monosintomática (anemia ferropénica) fue del 3.3% (10).

El papel de la evaluación gastrointestinal en mujeres premenopáusicas con anemia ferropénica no está aclarado. Sin embargo en un estudio de 186 casos (11), 23 pacientes (el 12%) tenían lesiones gastrointestinales serias. Los datos clínicos predictibles de lesión fueron: hemoglobina <10 gr/dl, presencia de síntomas abdominales, pérdida de peso, test de sangre en heces positivo, historia familiar de neoplasia y edad mayor de 40-50 años.

En algunos pacientes no se encuentran lesiones identificables después de un estudio riguroso. Las posibles causas de ello pueden ser: sangrado no digestivo, déficit nutricional, lesiones no identificables (por ejemplo ectasias vasculares), aclorhidria y atrofia gástrica. Incluso tras una investigación exhaustiva hasta en un 40% de los pacientes mayores de 50 años no se encuentra una causa identificable. En general el pronóstico de estos pacientes es bueno y en más del 70% de los casos remite la anemia (12).

Por último, es importante recordar que no debe de atribuirse nunca la causa de la anemia a lesiones banales (pequeños adenomas, moderadas inflamaciones...)

Tratamiento

1. MEDIDAS DIETÉTICAS

Las fuentes alimentarias de hierro son las carnes, cereales, frutas y verduras. Las fuentes hemínicas de hierro de la dieta (pescados, carnes y aves de corral) tienen mayor biodisponibilidad (30%) que las no hemínicas (verduras, 10%), cuya absorción puede además afectarse por factores intraluminales; el citrato, la vitamina C y las proteínas ricas en cisteína incrementa la absorción de fuentes no animales de hierro como en cereales, verduras, fruta y pan, mientras que los taninos, cafeína (té, vino), salvados ricos en fosfatos y fitatos inhiben la absorción (13).

2. SUPLEMENTOS DE HIERRO ORALES

El inicio del tratamiento con hierro oral debe coincidir con un tratamiento etiológico de la causa subyacente. En algunos casos el aporte de hierro puede demostrarse, como en el caso de nefropatas en hemodiálisis con altas cifras de ferritina que presenten infecciones activas.

Hay diversas formas de suplementación oral de hierro, tanto formas férricas como ferrosas siendo preferibles estas últimas. La forma de uso más común es el sulfato ferroso, en dosis de 150-200 mg de hierro

elemento diarios repartidos en varias tomas durante un periodo de varias semanas hasta corrección de la anemia y después entre 4 y 6 meses más para reponer los depósitos totalmente. No obstante, estudios recientes sugieren que una dosis de 60 mg de sulfato ferroso administrados una o dos veces por semana (con retinol y vitamina C para incrementar la absorción) tienen eficacia similar con menores tasas de efectos secundarios, al menos en las poblaciones de jóvenes estudiados (14). No obstante estas pautas parecen más adecuadas para la prevención que para el tratamiento de la enfermedad establecida. Otros preparados con diferentes proporciones de hierro elemental que el sulfato ferroso (20% de hierro elemental) incluyen sales de hierro trivalente (Fe³⁺) en forma de ferritina, ferroclinato o succinilcaseína férrica. Estas sales férricas tienen peor absorción que las ferrosas y en pacientes con secreción ácida alterada la suplementación puede ser insuficiente. Más formas de suplementación incluyen otras sales ferrosas en forma de ascorbato (13% de Fe elemento), sulfato de ferroglicina (18%), fumarato (33%), glutamato (15%), lactato (12,5%) y sulfato ferroso sesquihidratado (30%). Múltiples estudios sugieren que las reacciones adversas más frecuentes observadas como los síntomas de irritación gastrointestinal dependen de la cantidad total de hierro elemento aportado, con lo que las menores tasas de intolerancia al tratamiento de algunos preparados puede explicarse por su menor contenido en hierro elemental.

Los efectos adversos de la ferroterapia oral más comunes son los gastrointestinales como náuseas, vómitos, epigastralgia, estreñimiento, diarrea y coloración negra de las heces que no tiene trascendencia. Estos efectos aparecen aproximadamente en el 10% de pacientes. También se describen coloración transitoria de piezas dentales que puede prevenirse o desaparecer con una correcta higiene bucal, erupciones cutáneas maculopapulosas y pruriginosas. En los pacientes que presentan intolerancia oral que disminuye el cumplimiento, pueden variarse las pautas de administración; aunque la máxima absorción de los preparados se produce en ausencia de alimentos (2 horas antes-4 horas después de las comidas), si se administra con las comidas mejora su tolerancia en detrimento de su absorción. También se han empleado formas de liberación tardía que sortean los tramos altos del intestino delgado y disminuyendo la absorción con mejor tolerabilidad.

El sulfato ferroso es, pues, el fármaco de elección y el más barato, su uso es seguro durante la gestación y la lactancia y no son necesarios coadyuvantes para su absorción (AC. Ascórbico).

Las contraindicaciones de la ferroterapia oral (y parenteral) son todos aquellos

casos donde no se demuestra un origen ferroprivo de la anemia, en la hemocromatosis o en hemosiderosis y cuando existe hipersensibilidad a alguno de los componentes. En este último caso puede aplicarse una terapia de desensibilización a dosis crecientes hasta la máxima dosis que no produzca fenómenos alérgicos. En casos de infección activa la terapia puede tener que demorarse.

Tras el tratamiento deben realizarse controles periódicos. Generalmente se realiza un control analítico a las tres semanas de iniciarse el tratamiento debiendo observarse un incremento de aproximadamente 2 mg/dL (0,1 mg/Dl/día) de la hemoglobina para que la respuesta sea completa. Si coexisten otros tipos de anemia además de la ferropénica el incremento puede ser menor. La causa más importante del fallo terapéutico es el cumplimiento inadecuado del tratamiento, generalmente debido a los efectos secundarios gastrointestinales, y las pérdidas continuadas de sangre que exceden al aporte de hierro. La interacción con otros fármacos que disminuyen la absorción de hierro como lo antiácidos y antisecretorios deben tenerse en cuenta; estos preparados, si se necesitan deben espaciarse 1 hora antes o 2 horas después que los preparados de hierro. Otras causas de fracaso de la ferroterapia oral son las que producen mal absorción como la enfermedad de Crohn, la Celiaca o la anemia perniciosa con aclorhidria. Por último, el diagnóstico incorrecto de la anemia puede ser causa de fracaso en el tratamiento, debiéndose ampliar el estudio ante esta situación (15).

3. SUPLEMENTOS PARENTERALES DE HIERRO

Si el paciente no responde adecuadamente a la suplementación oral se puede considerar la terapia parenteral (16). Las indicaciones específicas incluyen la intolerancia por vía oral, incumplimiento, malabsorción o pérdidas continuadas de sangre. La severidad de una anemia o la intención de corregirla rápidamente no justifica el uso de preparados parenterales de hierro, ya que independientemente de la vía de administración la médula ósea requiere el mismo período de tiempo para utilizar los suplementos férricos. El ascenso de la hemoglobina no se produce más rápidamente con suplementos por vía parenteral que por vía oral. Un caso particular lo constituyen las situaciones en las que se precisa una suplementación superior a las dosis que es posible dar por vía oral; es el caso de los enfermos renales en estadio final que están en tratamiento con hemodiálisis y eritropoyetina.

Los preparados más habituales que se emplean son bien intramusculares (hierro dextrano, hierro sorbitol) o intravenosos (hierro dextrano, hierro gluconato, hidroxido

de hierro dextrina). La dosis total administrada durante el período de tratamiento no debe exceder los 2-2,5 g en adultos y la dosis individual está en torno a los 100 mg/dosis; en algunos casos puede administrarse la dosis total por vía intravenosa en inyección muy lenta (varias horas).

Preparados intramusculares:

Su uso es poco común en clínica debido a su absorción impredecible y las complicaciones locales que se observan. La cantidad total de hierro a reponer depende del peso corporal y del déficit previo de hemoglobina. Hay diversas fórmulas que pueden utilizarse para calcular dicho déficit: $\text{déficit (mg)} = (15 - \text{Hb}) \times \text{peso} \times 2,2 + 1000 \text{ mg}$. Una pauta en adultos puede ser una administración intramuscular (100 mg hierro elemental) diaria durante 10 días. Efectos adversos de la ferroterapia intramuscular además de la citada hiperpigmentación son las reacciones de hipersensibilidad, potencialmente fatales por lo que puede realizarse una primera inyección con bajas dosis de hierro para descartar estas reacciones. Además se ha descrito el desarrollo de sarcomas (fibrosarcoma, linfoma, rhabdomyosarcoma) en las zonas de administración del preparado intramuscular, años después de las inyecciones.

Preparados intravenosos:

La dosis total por esta vía puede calcularse con las fórmulas antes mencionadas y como hemos dicho puede realizarse una corrección total del déficit en una sesión de varias horas sin exceder el máximo de 2-2,5 g totales en un adulto. Antes de iniciar la terapia con estos preparados intravenosos se debe hacer una prueba de hipersensibilidad inyectando una dosis pequeña del medicamento que contenga 25 mg de hierro elemental con vigilancia posterior durante al menos una hora. Si esta prueba no produce hipersensibilidad puede administrarse el resto de la dosis. Los efectos adversos de los compuestos intravenosos de hierro incluyen también reacciones de hipersensibilidad, la hipotensión con fenómenos de "flush", debilidad. La irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos pueden producirse tras uno o dos días de la administración parenteral de hierro-dextrano. Las mialgias se observan con una incidencia inesperadamente alta en los preparados de hierro-dextrano, apareciendo 1-2 días tras la administración.

4. OTROS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La transfusión de derivados de sangre no suele ser un tratamiento de la anemia ferropénica en sí, sino un tratamiento para prevenir las complicaciones de cualquier anemia y evitar la descompensación hemodinámica que se puede producir mientras se inicia el tratamiento con suplementos de hierro o si se produce una nueva anemia por recurrencia de la causa subyacente que origine la deficiencia del hierro.

Referencias bibliográficas

1. Little, DR. Ambulatory management of common forms of anemia. *Am Fam Physician* 1999; 59(6): 1598-1603.
2. Ahluwalia, N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Reviews* 1998; 56(5): 133-141.
3. Frewin, R, Henson, A, Provan, D: ABC of clinical haematology. Iron deficiency anemia. *BMJ* 1997;314:360-363.
4. Lucas Ca, Logan ECM, Logan HFA. audit. Of the investigation and outcome of iron deficiency anaemia in one health district. *J R Coll Physicians Lond* 1996;30:33-5
5. Wilcox CM, Alexander LN, Clark S. Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patient with iron deficiency and no systemic or gastrointestinal symptoms or signs. *Am J Med* 1997;103:405-9
6. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1999;341:38-46
7. Jolobe OMP. Does this elderly patient have iron deficiency anaemia, and what is the underlying cause?. *Postgrad Med J* 2000;76:195-198.
8. Landi B, Tkoub M, Gaudric M, Guimbaud R, Cervoni JP, Chaussad S et als. Diagnostic yield of push type enteroscopy in relation to indication. *Gut* 1998; 42:421-5
9. Hankey GL, Holmes GKT. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35:65-7
10. Garrido C, Gaya J, Liompart A, Vaquer P, Sanso A, Riera J et als. Prevalencia de enfermedad celiaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20 (4): 172-4
11. Bini EJ, Micale PI, Weinshel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Am J Med* 1998; 105:281-286
12. Sahay R, Scott BB. Iron deficiency anaemia -How far to investigate? *Gut* 1993;34:1427-8
13. Angeles-Agdeppa I, Schultink W, Sastroamidjojo S, Gross R, Kariadi D. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997;66:177-183
14. Provan, D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *British J Haematology*. 1999; 105 Suppl 1:19-26
15. Murakamy KE, Silverberg Jm, Drugdex editorial staff. (on line) Micromedex Healthcare series: drugs evaluation: iron. Sep 2000
16. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology*. *Gut* 2000; 46 Suppl 3-4; IV1-IV5.

Anemias Sideroblásticas

Sideroblastic anemias

A. Cánovas, R. de la Prieta, J.J. Alonso, C. Ruiz, T. Pereira, C. Aguirre

Servicio y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo.

RESUMEN

En las anemias sideroblásticas el trastorno común a todas ellas es la alteración de la síntesis del hemo en los precursores eritroides de la médula ósea, con depósito de hierro en las mitocondrias constituyendo los denominados sideroblastos en anillo. Las causas son diversas siendo las más frecuentes las adquiridas como alteración clonal de la eritropoyesis formando parte de los síndromes mielodisplásicos. Las hereditarias son raras y afectan sobre todo a varones con una herencia ligada al cromosoma X. Por último hay algunas reversibles como las asociadas al abuso de alcohol y a la ingesta de algunos fármacos. El tratamiento depende de la causa pero en todas ellas es preciso además de controlar la anemia sintomática, prevenir el daño orgánico por la sobrecarga de hierro.

ABSTRACT

The common feature of all sideroblastic anemias is the alteration of hem synthesis in erythroid precursors of the bone marrow; this gives rise to the deposit of iron inside the mitochondria, leading to the formation of the so called ring sideroblasts. Causes are diverse though acquired anemias are far more frequent, for example myelodysplastic syndromes which present a clonal alteration of erythropoiesis. Seldom we find hereditary anemias, mostly affecting males, following a pattern of X-linked transmission. Finally we should point some reversible ones, such as the associated with alcohol abuse and some drug intake. Treatment depends on the cause but in every case it is required besides controlling symptomatic anemia to foresee organic damage due to iron overcharge.

LABURPENA

Anemia sideroblastiko guztiek trastorno bera dute komunean: hezur-muineko prekursore eritroideetan gertatzen den hem-sintesiaren alterazioa, eraztun formako sideroblastoak eratzen dituen mitokondrietako burdina metaketarekin. Kausak askotarikoak badira ere, ohikoenak sindrome mielodiplastikoetako eritropoiesiaren alterazio zional modura hartutakoak dira. Herentziaz hartutakoak oso bakanak dira, eta batik bat X kromosomarekin lotutako herentziaren bat duten gizonezkoei erasaten diete. Azkenik, anemia sideroblastiko itzulgarriak alpatu beharko lirateke, hala nola gehiegizko alkoholaren eta botika jakin batzuen kontsumoarekin lotutakoak. Tratamendua kausaren arabera bada ere, ezinbestekoa da haietan guztietan anemia sintomatikoa kontrolatzea, burdina gainkargaregatiako kalte organikoa prebenitzea.

Correspondencia:
A. Cánovas Fernández
Avda. Gabriel Aresti, 19-1.º C
48004 BILBAO

Introducción

Las anemias sideroblásticas (a.s.) son un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por el hallazgo de depósitos de hierro intramitocondrial en los eritroblastos. El acúmulo de hierro suele adoptar una disposición perinuclear formando un anillo parcial o completo alrededor del núcleo constituyendo los llamados "sideroblastos en anillo". El depósito de hierro mitocondrial se debe a una alteración en la síntesis del hemo en las células eritroides de la médula ósea, bien sea por una menor producción de protoporfirina o por la inserción defectuosa del hierro en la misma (1). Los mecanismos que dan origen a las distintas a.s. son diversos, pero en todas ellas la síntesis del hemo es defectuosa. La mayor parte son adquiridas como alteraciones clonales de la eritropoyesis y pueden presentar diversos grados de mielodisplasia. También hay formas heredadas que son raras y ocurren sobre todo en varones con una forma de herencia ligada al cromosoma X. Por último se han descrito a.s. en relación con determinados fármacos, en déficit de cobre, intoxicación por cinc y en el abuso de alcohol, todas ellas reversibles con la retirada del agente correspondiente (1,2).

Patogenia

La alteración de la síntesis del hemo en los precursores eritroides disminuye la producción de hemoglobina y da lugar a unos glóbulos rojos microcíticos e hipocromos que reflejan el trastorno en la utilización del hierro. Las consecuencias de la producción defectuosa del hem son la eritropoyesis ineficaz y la sobrecarga de hierro tisular. En la eritropoyesis ineficaz existe anemia con hiperplasia eritroide en médula ósea con ausencia de respuesta reticulocitaria en sangre periférica. Los precursores eritroides son normales así como la producción de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia anémica. La madu-

ración de los precursores eritroides se altera por déficit de producción de la hemoglobina y muchos de ellos al ser defectuosos son destruidos mediante hemólisis intramedular por mecanismos que incluyen la apoptosis. En la eritropoyesis ineficaz hay un incremento en la renovación del hierro plasmático y una reducción en la incorporación del mismo a las células rojas circulantes. También puede encontrarse una discreta hiperbilirrubinamia con incremento en la excreción de urobilinógeno por la hemólisis intramedular (1,2)

La sobrecarga de hierro se produce porque, a pesar de la alteración en la síntesis del hemo, continúa afluyendo hierro hacia las mitocondrias debido a que la tasa del mismo aportada a las células eritroides no está regulada por retroalimentación. El grado de sobrecarga no se correlaciona con la severidad de la anemia y si con el grado de hiperplasia de la médula ósea, la edad y la duración de la enfermedad (3). Es más severo en las formas hereditarias que en las adquiridas y puede acentuarse si coexiste la mutación C282Y en el gen HFE o al menos en un alelo (4). Los patrones de sobrecarga son similares a los de la hemocromatosis genética y puede ocasionar disfunción de órganos irreversible con cardiopatía, cirrosis y déficit endocrino. La absorción intestinal de hierro está incrementada aunque el mecanismo es desconocido. También se observan cifras elevadas de sideremia, saturación de transferrina y ferritina (1).

Clasificación de las anemias sideroblásticas

Las a.s. hereditarias se clasifican en tres grupos claramente diferenciados: hereditarias, adquiridas idiopáticas y reversibles (tabla 1)

TABLA 1
Anemias sideroblásticas. Clasificación

Hereditarias	
Herencia ligada al cromosoma X	
Esporádica congénita	
Asociada a citopatía mitocondrial (Síndrome de Pearson)	
Adquirida idiopática	
Anemia sideroblástica refractaria pura (serie roja)	
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (verdadero s. Mielodisplásico)	
Reversible	
Alcoholismo	
Fármacos: isoniazida, cloramfenicol	
Déficit de cobre	
Toxicidad por cinc	
Hipotermia	

ANEMIA SIDEROBLASTICA HEREDITARIA

Anemia sideroblástica con herencia ligada al cromosoma X

En la a.s. con herencia ligada al cromosoma X la alteración en la síntesis del hemo reside en el primer paso de esta vía metabólica (fig1). Se han encontrado mutaciones que afectan al primer enzima, la delta-aminolevulínico sintetasa (ALA sintetasa) eritroide que es necesaria para la síntesis del ácido delta amino levulínico a partir de una molécula de glicina y otra de succinilcoenzima A, reacción en la que interviene el coenzima fosfato de piridoxal (vitamina B6) (1). Hay dos formas de ALA sintetasa, la doméstica o ALA sintetasa 1 que se expresa en todas las células y está codificada por el cromosoma 3 y la ALA sintetasa 2 propia de las células eritroides cuyo gen ha sido localizado en el cromosoma X. Se han descrito unas cuarenta mutaciones diferentes en el enzima ALA sintetasa 2 que causan la enfermedad (5-9). Todas las mutaciones conocidas están localizadas entre los exones 5 y 11, la región que codifica el dominio catalítico (que suele residir en el exon 9) donde se une el fosfato de piridoxal. Se ha observado un incremento de la actividad del enzima mutado tras la administración de suplementos de vitamina B6 con corrección total o parcial de la anemia (5). Hay varias hipótesis que podrían explicar esta respuesta: 1ª La piridoxina estabiliza al enzima mutado durante el plegado del

péptido que tiene lugar después de su síntesis. 2ª La vitamina B6 protege al enzima de la degradación por la proteasa mitocondrial. 3ª El enzima mutado precisa dosis más elevadas de co-factor para su actividad (1). Si las mutaciones son tan importantes que afectan a la estabilidad total de la proteína o a sitios claves de su unión al sustrato la respuesta a piridoxina es improbable. No se han descrito mutaciones del enzima ALA sintetasa 1 porque probablemente sean incompatibles con la vida. En la gran mayoría de los casos se afectan los varones con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Se han descrito algunos casos esporádicos y otros familiares sólo en mujeres y el mecanismo podría ser la inactivación sesgada del cromosoma X (9). La inexistencia de varones afectados en estas familias sugiere que el defecto es letal en los hombres por ser hemizigotos para el cromosoma X.

Anemia sideroblástica hereditaria (X) con ataxia

Es un fenotipo raro que cursa con anemia leve, aumento de protoporfirina libre eritrocitaria y ataxia cerebelosa no progresiva. El defecto no reside en la enzima ALA sintetasa 2 sino en el locus Xq13 (10) y el defecto molecular podría afectar a la proteína transportadora del hierro mitocondrial, la ABC7.

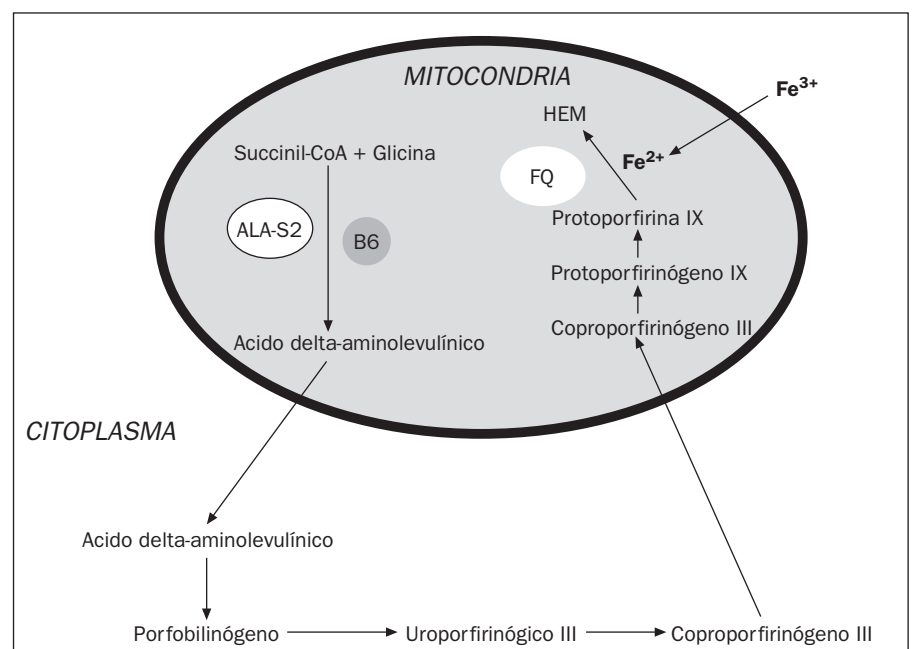


Fig. 1: Representación esquemática de la síntesis del HEM. ALA-S2: delta-aminolevulínico sintetasa eritroide o ALA-Sintetasa 2. B6: vitamina B6. FQ: ferroquelatasa.

Anemias sideroblásticas hereditarias sin defecto molecular identificado

Se trata de algunas familias con patrón de herencia ligado al cromosoma X, otras con forma de presentación esporádica congénita y casos con miembros afectados de los dos sexos lo que sugiere una herencia autosómica (1)

Síndrome de Pearson

Es una enfermedad multisistémica congénita que cursa con anemia severa, sideroblastos en médula ósea y pancitopenia asociada a insuficiencia pancreática y acidosis láctica (1). El defecto reside en el ADN mitocondrial donde se han descrito importantes delecciones que afectan a los enzimas de la cadena respiratoria, implicados en la reducción del hierro y en su transporte a través de las mitocondrias (fig.1)

Manifestaciones clínicas de las anemias sideroblásticas hereditarias

En las a.s. hereditarias, la anemia suele aparecer en la infancia pero a veces no se detecta hasta la edad adulta (11) o se descubre tras controles familiares por el diagnóstico de algún pariente. Aunque la anemia puede permanecer estable durante años, algunos individuos experimentan una progresión inexplicada que puede deberse entre otras causas a un déficit de vitamina B6 por cambios en los hábitos dietéticos o a una alteración del metabolismo de la vitamina con la edad (1). Suelen presentar hepatoesplenomegalia moderada con poca alteración de la función hepática inicialmente. Con el tiempo y debido a la sobrecarga de hierro desarrollan una cirrosis con patrón de depósito similar al que se encuentra en la hemocromatosis hereditaria y cuya severidad no se correlaciona con la intensidad de la anemia (3). También pueden aparecer por la misma causa otras complicaciones como diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmias y alteración del crecimiento en los niños.

Diagnóstico de las anemias sideroblásticas hereditarias

En sangre periférica, el nivel de hemoglobina es variable y los leucocitos y plaquetas son normales excepto en presencia de esplenomegalia. Un hallazgo constante es la hipocromía eritrocitaria y la microcitosis y en los más anémicos, las alteraciones en la forma y tamaño con células en diana y side-

rocitos. En mujeres con a.s. ligada al cromosoma X y anemia leve puede observarse una doble población eritrocitaria, de tamaño reducido y normal. Este dimorfismo puede darse también en mujeres portadoras y en la a.s. que responde a piridoxina.

Los niveles de ferritina y la saturación de transferrina están elevados y los niveles de transferrina reducidos. El hierro medular del sistema reticuloendotelial está notablemente incrementado y el grado de sobrecarga férrica se confirma mediante la biopsia hepática. Los niveles de protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) están disminuidos en la a.s. con herencia ligada al cromosoma X por la reducción de su producción debido al déficit de la actividad enzimática ALA sintetasa 2. En la variante con ataxia y en otras a.s. con anomalía en la fase de acoplamiento del hierro a la protoporfirina, la PEL está incrementada. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide con el citoplasma pobremente hemoglobinizado en los precursores. El hallazgo más característico lo constituyen los sideroblastos en anillo que son evidentes en los estadios tardíos, en la fase de no división. La concentración de hierro en los macrófagos está incrementada por la eritropoyesis ineficaz y puede haber cambios megaloblásticos si existe déficit de folato. Los estudios genéticos han descrito mutaciones en la isoforma eritrocitaria del enzima ALA sintetasa 2 en a.s. con herencia ligada al cromosoma X (9). En caso de sospecha de este tipo de anemia, se debe hacer estudios familiares.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es el control de los síntomas de anemia y la prevención del daño orgánico por la sobrecarga de hierro. En las formas hereditarias no se ha observado la evolución a leucemia como sucede en algunos casos de a.s. adquirida. La curación no es posible aunque se ha comunicado algún caso en que se ha realizado trasplante alogénico con éxito (12). En más de 2/3 de los casos de a.s. con herencia ligada a cromosoma X hay respuesta al tratamiento de piridoxina y las cifras de hemoglobina se normalizan en la mitad de los que responden (2). La dosis que se emplean (50-200mg al día) sobrepasan ampliamente los requerimientos diarios. Si se produce respuesta, se debe continuar con dosis de mantenimiento indefinidamente. Los que no responden a la vitamina B6 y presentan anemia severa deben ser transfundidos periódicamente así como los niños, en los que las transfusiones son necesarias para conseguir un desarrollo normal.

Si existe sobrecarga de hierro documentada por biopsia hepática y la ferritina sérica es >500 mcg/L se debe establecer un programa de depleción de hierro. Se realizarán flebotomías periódicas si la hemoglobina es superior a 9 g/dl y no existen contraindicaciones (3). En los anémicos y en los que precisan transfusiones se utilizará la quelación del hierro con desferroxamina que se administra por vía subcutánea a dosis de 40 mg/kg de peso y día en infusión de 12-24 h durante 5-7 días a la semana (13). La finalidad de la quelación es mantener las cifras de ferritina sérica por debajo de 500 mcg/L. La toxicidad de la desferroxamina sobre la audición y la aparición de cataratas es poco frecuente a las dosis utilizadas pero se requieren revisiones periódicas de audiometría y exámenes oftalmológicos durante su administración.

En casos de anemia severa con esplenomegalia significativa se ha intentado la esplenectomía con el fin de evitar el secuestro de los eritrocitos por el bazo pero la intervención se ha seguido de tromboembolismos fatales. Estas complicaciones no se han podido evitar con el control de la cifra de plaquetas ni con tratamiento anticoagulante por lo que la esplenectomía en la a.s. hereditaria se considera contraindicada (1,2)

ANEMIA SIDEROBLASTICA ADQUIRIDA IDIOPATICA

Es la a.s. más prevalente y se origina por la expansión clonal de un precursor hemopoyético alterado genéticamente. Ha sido incluida en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos de la FAB (grupo franco-anglo-americano) como anemia refractaria con sideroblastos en anillo (1). En la a.s. adquirida existe un trastorno en la síntesis del hem con excesivo acumulo de hierro a nivel mitocondrial pero el mecanismo por el que se produce no está totalmente aclarado. No se han detectado defectos enzimáticos y los niveles de protoporfirina IX están incrementados pero existe un alteración en la inserción del hierro en el anillo de la porfirina. Estudios recientes (14) sugieren que el defecto reside en el ADN mitocondrial, en el complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria; mutaciones a este nivel podrían alterar el metabolismo del hierro impidiendo la reducción de férrico a ferroso (fig. 1). No obstante, para que se establezca una enfermedad clonal, se precisa una mutación adicional en el ADN del núcleo. La mutación mitocondrial podría precipitar la disfunción clonal y la aparición de la a.s. adquirida mediante mecanismos

como el aumento de apoptosis o la inestabilidad genética (15)

Se descubren cambios cromosómicos clonales hasta en un 60% y los más característicos son la monosomía 7, la trisomía 8, el 5q- y varias traslocaciones balanceadas. El desarrollo de cambios cromosómicos visibles probablemente es un hecho tardío en este tipo de anemia y puede ser precedido por la expansión de un clon de célula madre pluripotente genéticamente inestable (2)

Manifestaciones clínicas

Afecta a pacientes de edad media o avanzada aunque también puede darse en jóvenes. La anemia se desarrolla de forma insidiosa y a veces se descubre en análisis de rutina. En personas mayores puede ser sintomática si existe patología cardiovascular y en la exploración inicial además de palidez se aprecia hepatomegalia hasta en un tercio de los casos. Con el tiempo se desarrolla sobrecarga de hierro y puede haber datos de descompensación hepática, insuficiencia cardíaca y arritmias (1,2) Se han propuesto dos tipos de a.s. adquirida idiopática con diferente pronóstico basado en hallazgos citomorfológicos: una anemia sideroblástica pura, con displasia limitada a la línea celular eritroide y otra con rasgos de verdadero s. mielodisplásico y afectación de las series granulocítica y plaquetar (16). En un estudio de 232 pacientes la supervivencia a los 3 años fue de 77% y el riesgo de desarrollar leucemia nulo en la primera forma. En la segunda la supervivencia a los tres años era de 56% y un 5% presentó leucemia aguda en su evolución (17).

Hallazgos de laboratorio

En sangre periférica la anemia es normocítica o macrocítica con una proporción variable de células hipocromas y en ocasiones siderocitos visibles con cuerpos de Pappenheimer.

La cifra de leucocitos y plaquetas suele ser normal salvo que se haya desarrollado un síndrome mielodisplásico. Los niveles de hierro en sangre así como los de ferritina están elevados y la saturación de transferrina es superior a lo normal como corresponde a la sobrecarga de hierro.

En médula ósea existe hiperplasia eritroide con leves cambios megaloblásticos y el hierro macrofágico medular está incrementado. Se observan sideroblastos en anillo en todos los estadios de maduración y si superan el 15% se confirma el diagnóstico de a.s. adquirida idiopática. Si los cambios afectan sólo a la serie roja se tratará de a.s. refractaria y si están altera-

das las series plaquetar y leucocitaria estaremos ante un verdadero síndrome mielodisplásico. En ambos casos el % de blastos debe ser <5%(1,2)

Diagnóstico diferencial

En mujeres se debe diferenciar de la a.s. con herencia ligada al cromosoma X realizando estudios genéticos y familiares para descartar las formas hereditaria que a veces se presentan en la edad adulta. También se observan sideroblastos en anillo en la anemia refractaria con exceso de blastos pero en este caso la cifra de las células atípicas es superior al 5%

Pronóstico

La a.s. adquirida idiopática presenta el pronóstico más favorable entre todos los síndromes mielodisplásicos con una supervivencia media superior a 42 m. No obstante el pronóstico en cada caso dependerá entre otros factores del grado de anemia, de los requerimientos transfusionales y de la existencia o no de citopenias y/o de alteraciones citogenéticas

Tratamiento

El tratamiento de soporte son las transfusiones en la anemia sintomática pero se deben restringir al máximo por la sobrecarga de hierro que suponen. La aparición de complicaciones por esta causa se puede retrasar o prevenir con la utilización de quelantes del hierro como la desferrioxamina (13). No es probable una respuesta a la vitamina B6 aunque hay autores que recomiendan una prueba terapéutica con piridoxina a dosis de 100-200 mg al día durante tres meses (2). La eritropoyetina recombinante se ha ensayado con respuestas en menos del 20% aunque éstas podrían ser mayores con una selección cuidadosa de los pacientes y siempre que el nivel de eritropoyetina endógena no esté incrementado respecto del grado de anemia (18). En el síndrome mielodisplásico desarrollado se han intentado tratamientos de diferenciación con interferón, ácido retinoico, vitamina D3 y citostáticos como la amifostina (19) y 5-azacytina (20) con respuestas escasas y poco duraderas.

ANEMIAS SIDEROBLASTICAS REVERSIBLES

La síntesis del grupo hemo en los precursores eritroides puede verse afectada por

diversos factores como el alcohol y algunos fármacos que ocasionan una anemia sideroblástica habitualmente reversible si se elimina el agente causal. En estos casos la sobrecarga de hierro es inusual (1).

Alcohol

La a.s. es sólo una de las múltiples causas de anemia en el alcoholismo en la que intervienen también la malnutrición, el déficit de folato, las pérdidas digestivas, la hemólisis y el esplenismo (21). La alteración en la síntesis del grupo hemo se debe a la disminución de la actividad de diversas enzimas como son 5-aminolevulinato deshidratasa, uroporfobilinógeno decarboxilasa, coproporfobilinógeno oxidasa y ferroquelatasa. El consumo de alcohol por otra parte disminuye la concentración de fosfato de piridoxal, co-factor de ALA sintasa 2, lo que contribuye al trastorno en la síntesis del hem (2). En sangre periférica se aprecia un patrón dimórfico con algunos siderocitos y en médula ósea, sideroblastos en anillo y aumento de hierro en los macrófagos. La retirada del alcohol se sigue de la desaparición de los sideroblastos en unas dos semanas. Si hay malnutrición se requiere aporte de folato y a veces de vitamina B12.

Fármacos

Isoniacida

La administración de isoniácida (INH) se asocia ocasionalmente con anemia sideroblástica después de un tiempo que oscila entre uno y 10 meses. Ocurre en acetiladores lentos en los que la INH reacciona con el fosfato de piridoxal para formar una hidrazona que a través de la inhibición de la piridoxal fosfoquinasa priva a la ALA sintasa 2 de su coenzima. La INH también puede inhibir al enzima ALA sintasa 2 directamente. La anemia ocasionada puede ser severa con hematocrito entre 20 y 26%, doble población en sangre periférica y sideroblastos en anillo en médula ósea. Se corrige en poco tiempo con la retirada del fármaco o asociando al tratamiento vitamina B6 a dosis de unos 200 mg al día (22).

Cloramfenicol

El cloramfenicol ocasiona una supresión reversible de la eritropoyesis después de varios días de tratamiento, con vacuolización de los precursores hemopoyéticos y aparición de sideroblastos en anillo en

médula ósea. Este efecto es predecible y distinto de la anemia aplásica descrita en 1 de cada 20.000 pacientes tratados y de mecanismo idiosincrásico.

En la a.s. por cloramfenicol se produce una inhibición de la síntesis de las proteínas de la membrana mitocondrial (citocromos a+a3 b) y los cambios son reversibles con la retirada del fármaco (1,2).

Déficit de cobre

El déficit de cobre es poco frecuente por los bajos requerimientos diarios de este metal pero puede darse en algunas circunstancias como después de gastrectomía, tras nutrición parenteral o enteral prolongada sin aporte de oligoelementos y en casos de malabsorción (23,24). El metabolismo del hierro se altera por dos mecanismos: disminución de la absorción intestinal y de su movilización desde el sistema reticuloendotelial hasta la transferrina y trastorno de la reducción de hierro férrico a ferroso por disminución de la actividad del enzima citocromo oxidasa que contiene cobre. La anemia por déficit de cobre es microcítica y puede llegar a ser muy intensa. La médula ósea es hipoplásica con vacuolización de precursores. También se afecta la serie granulocítica y los niveles de cobre sérico y de ceruloplasmina están disminuidos. El tratamiento consiste en aporte de cobre oral o parenteral con lo que las alteraciones hematológicas se corrigen en unas semanas.

Toxicidad por cinc

La ingestión excesiva de cinc induce un incremento en la proteína intestinal metalotioneína que se une al cobre, impide su absorción y favorece su eliminación. A través de este mecanismo se inducen cambios en sangre periférica y médula ósea similares a los que causa el déficit de cobre (25,26)

Hipotermia

Se ha descrito a.s. en tres pacientes durante hipotermia transitoria (27). Se supone que la causa es la sensibilidad de varias funciones mitocondriales a las bajas temperaturas.

Consideraciones finales

Las a.s. se caracterizan por la alteración en la síntesis del hemo, de mecanismo

distinto en cada una de ellas, que condiciona una anemia con frecuencia microcítica e hipocromía con sobrecarga férrica simultánea. Ante la sospecha de una a.s. el diagnóstico diferencial deberá hacerse con otras anemias que pueden cursar con microcitosis e hipocromía como las ferropénicas, el rasgo talasémico y ocasionalmente la anemia de los procesos crónicos. La confirmación se obtendrá con el examen de la médula ósea en el que encontraremos un porcentaje elevado de sideroblastos en anillo con el típico depósito de hierro mitocondrial. Las a.s. hereditarias son muy poco frecuentes y su diagnóstico requiere estudios genéticos pero es importante su filiación ya que pueden tener respuesta al tratamiento con vitamina B6. Las adquiridas idiopáticas se dan en pacientes mayores y suelen formar parte de un síndrome mielodisplásico, con frecuencia asociadas a trastornos de las series leucocitaria y plaquetar. Por último no hay que olvidar las a.s. reversibles, asociadas al etilismo, la ingesta de algunos fármacos o a otras causas como el déficit de cobre o la toxicidad por cinc ya que en estos casos la retirada del agente causal suele resolver la anemia.

Referencias bibliográficas

1. Bottomley SS. Sideroblastic anemias. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th Ed., Lee GR, Foerster J, Lukens J et al (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1999.p.1022-1045
2. Willey JS and Moore MR. Heme biosynthesis and its disorders. In Hematology: Basic Principles and Practice, 3th Ed., Hoffman R, Benz EJ, Shattil, SJ et al (Eds) Churchill Livingstone, New York 2000.p.428-445.
3. Bottomley SS. The spectrum and role of iron overload in sideroblastic anemia. Ann NY Acad Sci 1998; 526:331-337
4. Yaouanq J, Brosbois B, Jovanolle AM, Goasquen J, Leblay R. Hemochromatosis CYS282Tyr mutation in pyridoxine-responsive sideroblastic anemia. Lancet 1997; 349:1475-6.
5. Cotter PD, May A, Li L et al. Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinatase synthase (ALAS2) gene causing X-linked sideroblastic anemia: increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. Blood, 1999; 1757-69.
6. Edgard AJ and Wickramasinghe SN. Hereditary sideroblastic anemia due to a mutation in exon 9 of the erythroid 5-aminolevulinatase synthase gene. Br J Haematol 1998; 100:389-392
7. Edgar AJ, idyatilake HMS, Wickramasinghe SN. X-linked sideroblastic anemia due to a mutation in the erythroid 5-aminolevulinatase synthase gene leading to an arginine 170 to leucine substitution. Eur J Haematol 1998; 61:55-58.
8. Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS et al. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a thr 388-to-serine substitution in eryth-

- roid 5-aminolevulinatase synthase. N Eng J Med 1994; 330:675-679.
9. Bottomley SS, Wise PD, Wasson EG et al. The spectrum of molecular defects in the erythroid 5-aminolevulinatase synthase gene in hereditary sideroblastic anemia. Blood; 92 (suppl1):699a.
10. Raskind WH, Wijsman E, Pagon RA et al. X-linked sideroblastic anemia and ataxia: linkage to phosphoglycerate kinase at xq13. Am J Hum Genet 1991; 48: 335-341.
11. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ et al. Late-onset X-linked Sideroblastic Anemia. J.C.I. Invest. 1995; 96:2090-209
12. González MI, Caballero D, Vázquez L et al. Allogeneic peripheral stem cell transplantation in a case of hereditary sideroblastic anemia. Br J Haematol 2000; 109:658-660.
13. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron chelation therapy and the treatment of thalassemia. Blood, 1997; 89:739-761
14. Gattermann N, Retzlaff S, Wang, YL et al. Heteroplasmic point mutations of mitochondrial sideroblastic anemia. Blood 1997; 90: 4961-4969.
15. Gattermann N, Acul C and Scheneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). Br J Haematol 1990;74:141-51.
16. Gattermann N, Acul C and Scheneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). Br J Haematol 1990; 74: 45-52.
17. Germing U, Gattermann N, Aivado B, Aivado M, Hildebrandt B and Aul C. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA): a time-tested distinction. Br J Haematol 2000;108:724-28.
18. Hellstrom-Lindberg, E, Negrin R, Stein R et al. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol1995; 89:67-71.
19. List AF, Brasfield F, Heaton R et al. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome.Blood 1997; 90:3364-3369.
20. Silverman LR, Demakos EP, Peterson B et al. A randomised controlled trial of subcutaneous azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia group B (CALGB). Proc ASCO 1998; 17:14a
21. Savage D, Lindenbaum J. Anemia in alcoholics. Medicine 1986; 65:322-38
22. Demiroglu H, Dunder S. Vit.B6 responsive sideroblastic anemia in a patient with tuberculosis. Br J Clin Pract. 1997; 51:51-52.
23. Hayton BA, Broome HE, Libenbraum RC. Copper deficiency-induced anemia and neutropenia secondary to intestinal malabsorption. Am J Hematol 1995; 48: 185-189
24. Tamura H, Hirose S, Watanebe O, et al. Anemia and neutropenia due to copper deficiency in enteral nutrition. J Parent Enter Nutr 1994; 18: 185-189
25. Fiske DN, Mc Coy HE, Kitchens CS. Zinc induced sideroblastic anemia: report of a case, review of the literature and description of the hematological syndrome. Am J Hematol 1994 Jun; 46(2): 147-150
26. Ramandurai J, Shapiro C, Korloff M, Telfer M. A J Haematol 1993; feb 42(2):227-228
27. O'Brien H, Amess JAL, Mollin DL. Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anemia associated with hypothermia. Br J Haematol 1982; 51: 451-456.

Hemocromatosis hereditaria. Actualización

Hereditary hemochromatosis. An update

G. Barreiro García, M. V. Egurbide Arberas, J. Ugalde Espiñeira, T. Pereira Prieto, C. Aguirre Errasti

Servicio y Cátedra de Medicina Interna
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

Introducción

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una absorción intestinal excesiva del hierro (Fe) de la dieta, y la subsiguiente acumulación férrica progresiva en las células parenquimatosas de diversos órganos. Se manifiesta clínicamente por cirrosis, diabetes mellitus, miocardiopatía, artropatía, hipogonadismo, hiperpigmentación cutánea y aumento de la susceptibilidad a padecer cáncer de hígado (1,2).

El término hemocromatosis es decimonónico, y fue acuñado por Von Recklinghausen a finales de dicho siglo (3), aunque Trousseau había descrito la tríada clínica típica (diabetes mellitus, melanos cutánea y cirrosis) en 1865 (4). En 1935 Sheldon determinó que la HH era una enfermedad innata, por un error congénito en el metabolismo de Fe, en una extensa monografía recogiendo una serie de 311 casos (5). Desde 1976 se conoce que el gen de la hemocromatosis se encuentra asociado a la región HLA, en el brazo corto del cromosoma 6, y por ello existe una relación con determinados haplotipos de histocompatibilidad (HLA-A3 y B14) (6). El descubrimiento e identificación en 1996 del gen de la HH, por el equipo de Feder, que inicialmente se denominó gen HLA-H (7,8), determinó la mutación C282Y con una intensa asociación a la HH (9,10). Estos autores encontraron que la mutación C282Y estaba presente en el 85% de los cromosomas del grupo enfermo, mientras que sólo se detectaba en el 3,2% del grupo control (10). Actualmente se denomina gen HFE, codifica una proteína similar a las del tipo HLA-I, se encuentra a 5Mb de distancia de la región HLA-A y muestra similitud con los

genes del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I. Este evento ha constituido una de los mayores avances en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad, ya que nos permite diagnosticar, de forma sencilla y no invasiva, a los individuos con una susceptibilidad genética a desarrollar esta enfermedad, y poder establecer un tratamiento curativo, sencillo y económico, en momentos en que la enfermedad no ha causado todavía lesiones irreversibles (11).

La HH constituye la hepatopatía hereditaria metabólica más frecuente, con una prevalencia de homocigotos de, aproximadamente, una de cada 250-300 personas de raza blanca (1). Hasta el 10% de la población general son heterocigotos (12). Sobre todo, esta mutación, ocurre en regiones de origen céltico (13). Por otra parte es muy rara en poblaciones orientales (indios, chinos) (14). En nuestro país uno de cada 17 individuos es portador del gen mutado C282Y, y uno de cada 1.100 es homocigoto, y por lo tanto potencialmente afectado (15). De todas formas pese a estas elevadas frecuencias alélicas en la población general, el número real de pacientes diagnosticados y tratados es bajo, no solo por infradiagnóstico de la enfermedad sino por diferente penetrancia, pudiendo existir homocigotos C282Y sin expresión fenotípica (16).

Estudios sobre la historia natural de la enfermedad han puesto de manifiesto que (17,18,19):

1. La mortalidad asociada a la presencia de cirrosis, hepatocarcinoma, diabetes mellitus y miocardiopatía reduce la expectativa de vida de los pacientes con HH.
2. La cirrosis y diabetes mellitus se presentan concomitantemente en una gran parte de casos.
3. Cuando se realiza el diagnóstico y se instauro el tratamiento con flebotomías antes de la aparición de cirrosis, diabetes o miocardiopatía, la supervivencia es similar a la población general.
4. Aunque ya está instaurada la cirrosis el tratamiento disminuye el riesgo de pri-

mera hemorragia por varices esofágicas, a través de un descenso de la hipertensión portal, lo que mejora el pronóstico respecto a la cirrosis de otras etiologías.

No obstante hasta un 25% de los casos en series recientes siguen presentando cirrosis o diabetes en el momento del diagnóstico (20).

Clasificación

Según Pietrangelo (21) la Hemocromatosis se clasifica en:

- Hemocromatosis Secundaria
- Hemocromatosis Hereditaria (HH)
 - Neonatal
 - Juvenil
 - Del adulto asociada a HFE
 - Del adulto no asociada a HFE

Las formas secundarias están producidas por enfermedades hematológicas, alcoholismo, sobrecarga nutricional Africana (22) o parenteral de Fe (transfusiones). Existen enfermedades genéticas que cursan con depósitos aumentados de Fe como la atransferrinemia (23), hepatosiderosis dismetabólica (24) y el déficit de ceruloplasmina congénito (25).

La HH neonatal cursa con insuficiencia hepática grave que se inicia a la 16-30 semanas de la gestación, con retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad y rápida progresión a la muerte; es de etiopatogenia desconocida (26).

La HH juvenil afecta por igual a ambos sexos, la clínica florida sucede antes de la tercera década de la vida, y es de curso más grave, predominando la miocardiopatía y el hipogonadismo, sobre la afectación hepática y la diabetes. No se asocia a mutaciones del gen HFE, ni siquiera está ligada al cromosoma 6 (27).

Correspondencia:
Dr. G. Barreiro García
Servicio y Cátedra de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

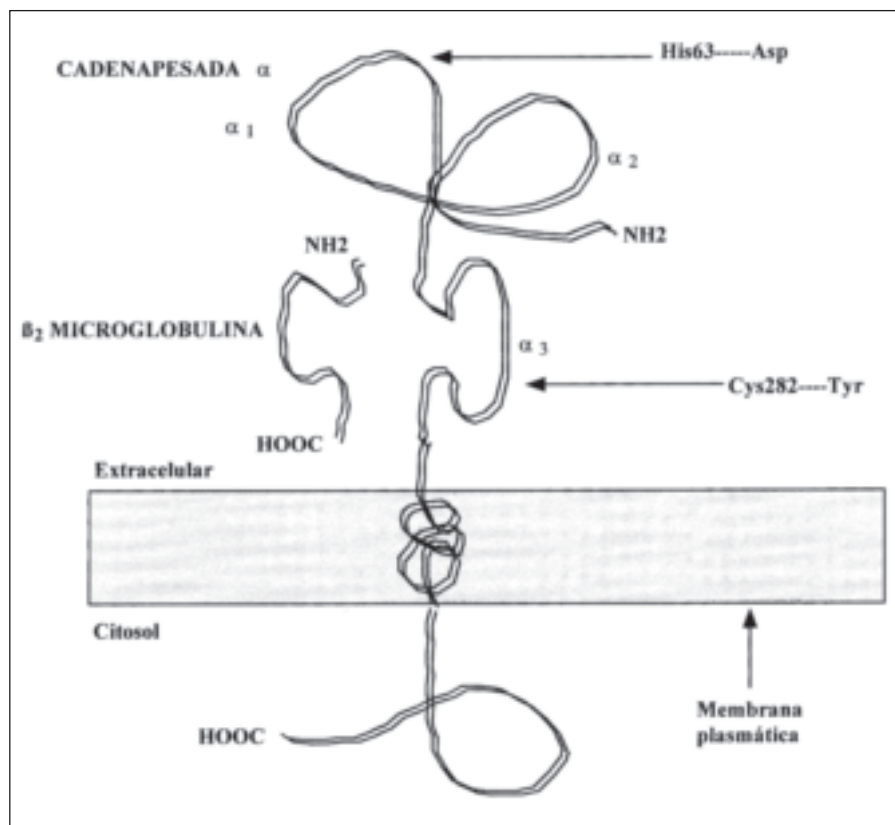


Figura 1: Proteína HFE, similar a las de clase 1 del complejo mayor de histocompatibilidad. Localizaciones de las mutaciones. Tomado de A. Pardo et al (14).

Patogenia

La proteína HFE, es una glicoproteína de membrana con gran similitud con las HLA-I, codificada en un único gen del cromosoma 6 (brazo corto). Es en este gen donde se producen las mutaciones puntuales C282Y y H63D. Estudios recientes aclaran la relación entre la proteína HFE y la cinética del Fe (28). Esta proteína interacciona en estado nativo con el receptor de membrana de la transferrina diférrica y la β-2 microglobulina, disminuyendo su afinidad por la transferrina (8), lo que no ocurre con la proteína mutada (2, 29) (fig. 1). La relevancia que la mutación tiene en el desarrollo de HH se confirmó al comprobarse que los ratones libres del gen de la β2 microglobulina desarrollan una sobrecarga de Fe similar a la descrita en la HH (30).

Una amplia proporción de los pacientes con HH presentan el haplotipo ancestral HLA-A3 que confiere mayor severidad clínica y curso evolutivo desfavorable (31). Esto se cree que es por una rápida dispersión de la mutación inicial por aportar una ventaja evolutiva: corregir el déficit de Fe inducido por dieta carencial, parasitosis, y en las mujeres por la regla, embarazo o

lactancia, y así aportar más Fe al feto. Además esta mutación se escaparía a una selección negativa, ya que en la mayor parte de los casos la patología sucede después de transcurrida la edad reproductiva, y, en nuestros antepasados de hace miles de años, su esperanza media de vida no llegaría tan lejos (14).

Clínica

a) Hígado

La hepatomegalia aparece en el 90% de los casos con cirrosis establecida, y en el 70% de los precirróticos. Puede haber moderada elevación de las transaminasas que se normalizan habitualmente con el tratamiento. La pérdida de vello, eritema palmar, la atrofia testicular y ginecomastia son frecuentes. Las manifestaciones de hipertensión portal y sangrado por varices son menos frecuentes que en otras formas de cirrosis (32). Puede haber dolor en epigastrio o hipocondrio derecho continuo, a veces de instauración aguda e intenso, sin clara explicación. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es 200 veces

superior al de la población normal, y aparece en el 30% de los pacientes con HH y cirrosis, siendo la causa más frecuente de muerte en los pacientes tratados (1, 33).

b) Sistema endocrino

Hasta en un 80% se detecta intolerancia a hidratos de carbono. El 70% de los pacientes con HH presentan diabetes, insulino-dependiente en más de la mitad de los casos, y a menudo con resistencia a la insulina. Esta complicación se debe al progresivo acumulo de Fe en el páncreas (34). El defecto parece selectivo a las células beta, con reducción de la insulina y el péptico C, pero la función de las células alfa permanece intacta, con niveles elevados de glucagón similares a los de la diabetes tipo I (35). La retinopatía aparece con igual frecuencia que en otros tipos de diabetes.

El hipogonadismo hipogonadotrófico (disminución de los niveles de LH, FSH y testosterona) aparece en aproximadamente la mitad de los casos. Es por fallo de la adenohipófisis a juzgar por la ausente respuesta gonadotrófica a la estimulación con LRH. Existe un aumento de los depósitos de Fe en al hipófisis anterior, pero no en los testículos, los cuales conservan capacidad de secretar testosterona adecuadamente tras administrar gonadotropina coriónica (1, 12).

La disminución de la potencia y libido en el varón aparece tempranamente, aunque es más frecuente cuando la cirrosis se ha establecido (36). La ginecomastia aparece en menor porcentaje que en otras formas de cirrosis, puede aparecer a veces en el estadio precirrótico. En la mujer se observa a menudo amenorrea.

c) Corazón

En fases avanzadas de HH el Fe se deposita en el miocardio, sobre todo en la pared ventricular. Aunque este depósito férrico produce escasa fibrosis e inflamación, produce alteraciones mitocondriales y de la función celular. Se describe miocardiopatía con arritmias ventriculares (extrasístoles, taquicardia ventricular) o supraventriculares (extrasístoles, taquicardias, flutter o fibrilación auricular) (33).

El ecocardiograma constituye un método sencillo y no agresivo que ha demostrado ser muy útil en la detección, estudio, seguimiento de la miocardiopatía hemocromatósica. Los hallazgos más frecuentes son el aumento de masa, y de los diámetros telediastólicos y telediastólicos de ventrículo

izquierdo, y las alteraciones de sus parámetros funcionales (fracción de eyección); en algunos casos hay afectación biventricular o ventricular derecha aislada (37).

La miocardiopatía restrictiva con engrosamiento de la pared de ventrículo izquierdo y disminución de la compliance puede constituir el estadio inicial de la hemocromatosis cardiaca, en fases más avanzadas se desarrolla miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca (1, 33).

d) Artropatía

Sheldon (5) ya describió en 1935 la presencia de Fe en la sinovial y cartílago articular, pero la artritis en HH no fue descrita hasta 1964 por Schumacher (38). La artropatía puede ser uno de los síntomas iniciales, presente en la mitad de los pacientes con HH, con predominio entre 50-60 años, y se cree que hasta en un tercio de los casos las manifestaciones articulares preceden al resto de las complicaciones. Es característica la aparición de signos degenerativos de forma simétrica en la segunda y tercera MCF, observándose a menudo una tumefacción de consistencia ósea, con rigidez y aumento de tamaño, pero sin calor ni eritema, pueden también aparecer en la IFP e IFD (39). Una tercera parte cursa con condrocalcinosis, con clínica aguda o lesiones radiológicas (40). En 20% presenta osteopenia a nivel de las manos, pero diferente a la artritis reumatoide que es yuxtaarticular (41).

e) Piel

La hiperpigmentación sucede en el 75%, sobre todo en zonas expuestas. Es independiente de la existencia o no de cirrosis. Los homocigotos asintomáticos la presentan mucho menos (10%) (1, 30, 33).

f) Infecciones

Esta mayor susceptibilidad a infecciones por parte de los pacientes con HH y otros tipos de sobrecarga férrica, se ha sugerido que se debe a una mayor biodisponibilidad del Fe por las bacterias. También se han encontrado alteraciones inmunológicas que parecen corregirse con flebotomías (42). Uno de los gérmenes más implicados ha sido *Yersinia Enterocolítica* (43).

Diagnóstico

Hasta el descubrimiento del gen de la hemocromatosis HFE los métodos habitua-

les para establecer el diagnóstico de la HH eran: test serológicos, biopsia hepática, y cuantificación de las necesidades de flebotomía (20, 44, 45). Existen numerosos trabajos sobre estudios coste beneficio de cribados en poblaciones (46, 47). El CDC ha recomendado el cribaje mediante IST a toda la población estadounidense (48).

a) Test serológicos. Estudio del fenotipo

Fundamentalmente interesa la evaluación de dos parámetros: la ferritina plasmática y el índice de saturación de la transferrina (IST), dado que ambos aumentan en situaciones de sobrecarga de Fe. La elevación del IST es la manifestación fenotípica más precoz de la enfermedad, y es la mejor herramienta convencional para el diagnóstico temprano. Un IST = 60% varones y = 50% en mujeres es capaz de detectar cerca del 90% de los homocigotos. Recientemente un estudio Australiano utiliza un valor dintel de IST = 45% que identifica virtualmente a todos los homocigotos sin incluir a los individuos sanos (14). La sobrecarga de Fe induce aumento de producción hepática y liberación de Ferritina al plasma, de forma que una ferritina > 400 ng/mL en varones, y a 300 ng/mL en mujeres proporciona una evidencia adicional para el diagnóstico. Es menos sensible la ferritina que el IST, dado que se precisa un mayor grado de sobrecarga férrica para que se produzca su elevación (1, 11, 14). Debemos, no obstante, tener en cuenta unas aclaraciones:

- Un 30% de mujeres jóvenes con HH menores de 30 años no tienen elevación de IST. Un problema similar ocurre en los sujetos con “el síndrome de sobrecarga de Fe con ferritina normal”
- La ferritina es un reactante de fase aguda y se eleva en otras situaciones como hepatitis viral crónica, alcoholismo, esteatohepatitis no alcohólica, procesos inflamatorios y neoplásicos. Esto es especialmente válido en el alcoholismo donde se presenta hiperferritinemia en más del 50% de los casos.

Ventajas (12, 49)

- Detecta la sobrecarga férrica, y también la ferropenia.
- Sensibilidad y especificidad 94%
- Bajo Coste, y fácil disposición del mismo.
- Experiencia en muchos estudios de cribaje

Desventajas

- Necesidad de estar en ayunas

- Edad del test no claramente definida
- Dificultad de reclutamiento
- Un número importante de individuos requiere seguimiento (entre 1-6% dependiendo del punto de corte)

b) Biopsia hepática

El método de referencia para el diagnóstico de HH es la biopsia hepática. El depósito excesivo de Fe induce daño hepatocelular por peroxidación lipídica y estimula la síntesis de colágeno por los fibroblastos de los espacios porta causando en primer lugar fibrosis portal y periportal, y finalmente cirrosis, que se establece lentamente y suele ser micronodulillar. En las fases iniciales, el Fe, en forma de hemosiderina, se deposita en los hepatocitos periportales, hasta extenderse por todo el lobulillo. Existe escasa necrosis que coincide con las zonas de mayor sobrecarga férrica (sideronecrosis). El depósito de Fe en el parénquima hepático puede demostrarse mediante la tinción azul de Prusia o de Perls, y en la HH tiene una distribución intrahepatocitaria y con un gradiente porto-central (33, 50).

Es preferible determinar la concentración de Fe en tejido hepático seco (valores superiores a 71 µmol/g son altamente indicativos de HH). Especialmente la medición de IHH (índice de hierro hepático, que consiste en concentración de Fe en tejido hepático seco, mmol/g, dividido por la edad del paciente en años) es el dato más preciso para el diagnóstico (51, 52). Si la concentración de Fe hepático se informa en mg/g su valor se convierte en mmol/g dividiéndolo entre 56, que es el peso molecular del Fe. Un IHH = 1,9 es prácticamente diagnóstico (53). De todas maneras, en formas iniciales de HH, cuando la acumulación de Fe no es todavía muy elevada, el IHH puede ser inferior a 1,954; por el contrario, algunas cirrosis avanzadas de causas diversas pueden asociarse con depósitos muy elevados de Fe, que determinan IHH superiores a 1,955

Tras el diagnóstico genético de HH si el valor de transaminasas es normal, la Ferritina menor de 1000 µg/L y no existe hepatomegalia se puede obviar la biopsia hepática dado que el riesgo de cirrosis en estos casos es muy bajo (56, 57).

c) Otros métodos

La determinación del número de flebotomías necesarias para inducir hematopoyesis ferropénica, la denominada flebotomía cuantitativa, es otro método diagnóstico, especialmente útil si no se puede hacer biopsia hepática (58). Los pacientes con

HH precisan normalmente un mínimo de 20 flebotomías de 500 cc, es decir la extracción de 5 g de Fe (cada 500 cc de sangre extraída elimina 250 mg de Fe elemental) para presentar hematópoyesis ferropénica. No obstante, algunos pacientes con HH no tienen una sobrecarga tan marcada, y se aprecian signos de ferropenia tras extraer 8-11 unidades de sangre (14).

También se han descrito técnicas de imagen como RMN y TAC, para valorar la sobrecarga de Fe en hígado, pero no se suelen usar de rutina (59). Debido a las propiedades paramagnéticas del Fe la intensidad de la señal RM del hígado disminuye intensamente cuando el depósito hepático está aumentado. De este modo la imagen del hígado sufre una gran atenuación, asemejándose a la del pulmón subyacente. Empleando como control interno los músculos paravertebrales, así como ajustando el tiempo de repetición a un grado constante, Jensen desarrolló un método que permite estimar con notable precisión la cantidad de Fe hepático por este método indirecto. Se ha usado esta técnica para el diagnóstico y para monitorizar el tratamiento (60).

e) Estudio genético de la hemocromatosis

El descubrimiento en 1996 del gen de la HH, denominado actualmente gen HFE, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, y que codifica una proteína similar a las del tipo HLA-I es uno de los mayores avances en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Hasta la fecha han sido implicadas, al menos, tres mutaciones del gen HFE. La más frecuente, la C282Y, consiste en la sustitución de cisteína por tirosina en el aminoácido 282, se encuentra como carácter homocigoto en el 90% de los casos de HH típica, prácticamente en el 100% de la hemocromatosis con historia familiar y el 5% de los heterocigotos. La segunda mutación en importancia, la H63D (cambio de histidina por ácido aspártico en posición 63) tiene un papel más controvertido (10). Por sí misma no parece asociarse a una mayor frecuencia de hemocromatosis, pero en estado heterocigoto en combinación con la mutación C282Y, se ha detectado en el 3-5% de los pacientes con expresión fenotípica característica de la HH. Más recientemente se ha identificado una tercera mutación, la C65S (cambio de serina por cisteína en la posición 65), implicada en formas leves de hemocromatosis (61).

El porcentaje de mutación para homocigotos C282Y oscila entre el 83% en USA, el 91% en Francia, 92% en Suecia, y el 100% en Australia (14). Sin embargo en Italia la frecuencia de esta mutación fue tan solo del 63,8% (62). Es importante señalar que

queda, globalmente, un 10% de pacientes diagnosticados de hemocromatosis por los criterios convencionales, en los que no se detecta ninguna mutación conocida, lo que indica que existen otras mutaciones del gen de la HFE, o en otro gen o genes no descubiertos, o bien que se trata del síndrome de la sobrecarga férrica por consumo elevado de alcohol, infección crónica por virus B y C, o enfermedades hematológicas como la talasemia (62, 63).

La frecuencia alélica de la mutación C282Y varía según las áreas geográficas, así se ha estimado en el 1,96% en el País Vasco, 3,7% en Cataluña, 6% en Gran Bretaña, y 9,5% en Dinamarca. En Italia se encontró una mutación de tan solo el 1%. Por ello la frecuencia estimada de homocigotos sería de 1/1900 en nuestro medio, 1/10000 en Italia y de 1/111 en Dinamarca y 1/244 en Noruega (14).

La mutación C282Y con carácter homocigoto y la H63D en estado heterocigoto combinada con la C282Y (genotipo C282Y/H63D) deben considerarse indicativos de HH. Ello permite obviar la biopsia hepática en la mayoría de los pacientes con finalidad diagnóstica, aunque persiste la indicación con finalidad pronóstica. En homocigotos C282Y, con pruebas hepáticas dentro de la normalidad y con cifras de ferritina menores de 1000 ng/L puede

predecirse la ausencia de cirrosis con un alto grado de fiabilidad, lo que permitiría el llevar a cabo el tratamiento con flebotomías sin biopsia hepática previa. La biopsia hepática estaría indicada en los mayores de 40 años, en pacientes con elevación de transaminasas y/o en enfermos doble heterocigotos (C282Y y H63D). La biopsia mantiene su importancia en el diagnóstico de HH sin mutación genética conocida (14) (fig. 2).

La prueba genética presenta claras ventajas para el cribado de los familiares respecto al análisis bioquímico convencional, ya que solo se hace una vez y su diagnóstico es definitivo. Permite distinguir a los homocigotos de los heterocigotos, cosa que no es factible con el método tradicional. Además en los métodos clásicos había que cribar a todos los hijos. Actualmente debe hacerse el análisis genético al cónyuge y, caso de que sea portador, procede el análisis de los hijos. De esta forma para cada grupo de 17 enfermos se evita examinar a los hijos de 16 pacientes, ya que es previsible que tan sólo uno de cada 17 cónyuges sea portador de la mutación C282Y. Así por ejemplo, ante un homocigoto C282Y/C282Y y un cónyuge no portador, es posible deducir, sin análisis adicional, que todos los hijos son heterocigotos (C282Y/-) y ninguno homocigoto (15, 55).

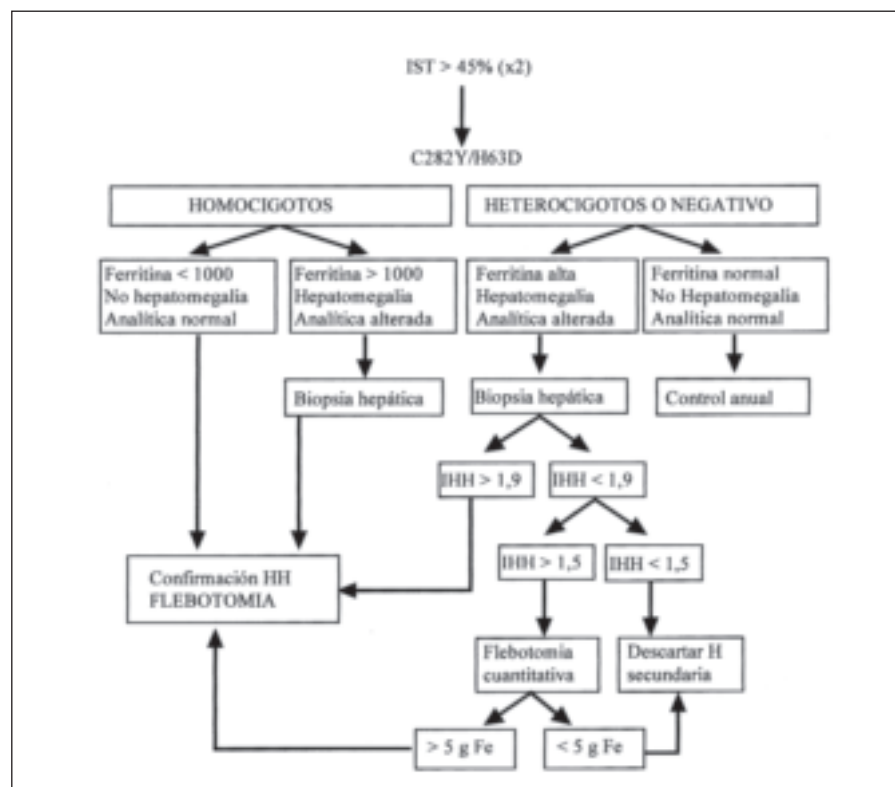


Figura 2: Algoritmo diagnóstico en HH en los casos individuales. (Tomado de A. Pardo y Brandhagen) (14, 57).

Además se debe estudiar a los familiares de los pacientes heterocigotos, dada la alta frecuencia del gen en la población general y la probabilidad de que el cónyuge sea igualmente heterocigoto, lo que podría provocar la homocigosis en la descendencia (un 25% de probabilidad) (64).

En nuestro país sería previsible la detección de 40.000 homocigotos C282Y, y a través de una detección precoz podría evitarse la enfermedad hepática y la morbilidad asociada (cirrosis, cáncer de hígado, cardiomiopatía, diabetes, condrocalcinosis). También se podrían detectar 500.000 heterocigotos (C282Y/H63D), que también tienen un riesgo aumentado, pero menor, de sobrecarga férrica (15).

El estudio de éste gen HFE puede ayudar a aclarar la patogenia de otras enfermedades en las que también está implicado el Fe. Por ejemplo, en la porfiria cutánea tarda, existen un elevado número de homocigotos o heterocigotos compuestos para el gen HFE (65). Algo parecido sucede en la esteatohepatitis no alcohólica (19).

El riesgo de presentar HH, considerando el riesgo relativo para homocigotos C282Y como 1, es en los heterocigotos compuestos C282Y/H63D como 0,005, siendo 10 veces menor para los homocigotos H63D, mientras que otros posibles genotipos lo conllevarían de forma mucho menor (66).

Ventajas (12, 49)

- Test único
- Fácil adhesión (al nacer)
- Número pequeño de test positivos (0,5% o menos)

Desventajas

- Alto coste
- Penetrancia impredecible
- Discriminación genética, y riesgo psicológico por estar basado el estudio en ADN
- Falsos positivos
- Hemocromatosis no asociada a HFE
- Logística de seguimiento

Tratamiento

No se aconseja hacer una dieta estricta de restricción férrica, pero deben ser evitados los alimentos ricos en Fe como la carne roja y el hígado, así como los suplementos férricos (presentes en muchos alimentos y complejos vitamínicos) (12). No se aconseja administrar suplementos de ácido ascórbico (67), que antes se solían usar para favorecer la eliminación del Fe, pues al movilizar los depósitos puede generar car-

dioxidad grave (68, 69, 70). Beber té puede ser beneficioso (12).

Las flebotomías constituyen el tratamiento esencial de la HH. Se extraen 500 mL una o dos veces por semana (cada una equivale a 250 mg de Fe) durante un periodo variable que puede ser de hasta 2-3 años en las sobrecargas intensas. La saturación sigue elevada mientras no se logre la deplección del Fe, cuando se consigue se hacen flebotomías cada 2-4 meses para mantener aquella por debajo del 50% y mantener la ferritina en niveles por debajo de 50 µg/L, lo que indica normalización de los depósitos de Fe (12, 33, 70). La ferritinemia desciende sobre todo durante las primeras flebotomías (una variación de 1 µg/L corresponde a 65 mg de Fe en los depósitos). El control de la tolerancia de las flebotomías se hace con el hematocrito, la determinación de ferritina y saturación de transferrina, se hacen cada 2-3 meses (70). La deplección férrica completa se establece con concentraciones de ferritina entre 10-20 ng/mL, hemoglobina menor de 11 g/dL o hematocrito menor de 33% (en pacientes sin anemia crónica) (70).

La desferrioxamina subcutánea o intravenosa, se puede usar en la profilaxis y terapia de algunas anemias con sobrecargas de Fe. Puede usarse este quelante en HH en casos de anemia o hipoalbuminemia intensa (por flebotomías e insuficiencia hepática). de todas formas el Fe se moviliza mucho más lentamente (10-20 mg/día) (1). La eficacia del tratamiento con sangrías sobre la sobrecarga férrica es excelente, y puede normalizar la supervivencia global respecto a un grupo similar, si en el momento del diagnóstico y terapéutica de la HH no existen cirrosis o diabetes. Incluso cuando se demuestra cirrosis, el pronóstico de supervivencia es mejor en este grupo de HH tratado, que en otras causas de cirrosis. Las sangrías mejoran la astenia en un 55% de los pacientes, la pigmentación cutánea en un 68%, el dolor abdominal en un 68%, la hipertransaminasemia en un 73%, las artralgias en un 30%, la diabetes no insulín dependiente en un 40%, los síntomas cardíacos en un 34% y la fibrosis hepática no cirrótica en un 42% (12). En la cirrosis establecida la deplección de la sobrecarga marcial mejora la hipertensión portal y el riesgo de sangrado por varices (32). Por otra parte el tratamiento mejora poco la impotencia, tan solo un 19%, y no hace nada sobre la cirrosis hepática establecida y el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma posterior (12, 70).

Se deben de tratar las otras complicaciones de la enfermedad como: artropatía con AINEs, la impotencia por insuficiencia gonadal con andrógenos (que no se pueden usar en caso de cirrosis por aumentar el riesgo de hepatocarcinoma), la diabetes con dieta, antidiabéticos orales o insulina si

precisa, la cardiopatía y las complicaciones de la cirrosis se tratan de forma convencional. Las indicaciones del trasplante hepático son similares a las de otro tipo de cirrosis. Obviamente se desaconseja el consumo de alcohol (12, 70).

No todos los pacientes con HH deben ser tratados, dado que por la diferente penetrancia del gen pueden no desarrollar enfermedad (71). Por otra parte, no olvidar, que un tratamiento demasiado enérgico puede ocasionar ferropenia severa, por ello la necesidad de la monitorización analítica (72).

Referencias bibliográficas

1. Powell LW Isselbacher KJ. Hemocromatosis. En: Harrison Principios de Medicina Interna. Decimocuarta Edición. Madrid: Interamericana de España-McGraw Hill, 1998;2444-2448.
2. Roa S, Martín-Oterino JA, Rodríguez RE, García Berrocal B, Sánchez-Rodríguez A, González-Sarmiento R. Estudio del gen HFE en una familia española con hemocromatosis hereditaria. Med Clin (Barc) 2001;116:100-103.
3. Von Recklinghausen F. Über hamochromatose. Heidelberg: Tageblatt (62) Versammlung Dtsch Naturforsch Ärzte 1889;62:324-325.
4. Trousseau A. Glycosurie, diabète sucre. In: Anonymus Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. 2 edn. Paris: Balliere 1865:663-693.
5. Sheldon JH. Haemochromatosis. London: Oxford University Press 1935:382.
6. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. Gut 1976;2:332-334.
7. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, Blayau M, Campion ML, Yaouanq J, Mosser J, Fergelot P, Chauvel B, Bouric P, Carn G, Andrieux N, Gicquel I, Le Gall JY, David V. Haemochromatosis and HLA-H. Nat Genet 1996;14:251-252.
8. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, Lee VK, Mapa FA, Morikang E, Prass CE, Starnes SM, Wolff RK, Parkkila S, Sly WS, Schatzman RC. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta-2-microglobulin interaction and cell surface expression. J Biol Chem 1997;272:14025-14028.
9. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pyper WR, Webb SI, Powell LW, Morris CP, Walsh TP. Hemochromatosis and HLA-H. Nat Genet. 1996;14:249-251.
10. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Wolff RK, et al. A novel MCH class I-Like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.
11. Moreno C, Ortiz de Zárate E, García N. Hemocromatosis: genética y diagnóstico. Actualización. Gac Med Bilbao 1999;96:45-50.
12. EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. J Hepatol 2000;33:485-504.
13. Lucotte G. Celtic origin of the C282Y mutation of hemochromatosis. Blood Cells Mol Dis 1998;24:433-438.
14. Pardo A, Salido E, Quintero E. Hemocromatosis hereditaria: implicaciones clíni-

cas del diagnóstico genético. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:415-428.

15. Sánchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282T and His63Asp gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998;29:725-728.
16. Rhodés DA, Raha-Chodwury R, Cox TM, Trowsdale J. Homozygosity for the predominant Cys282Tyr mutation and absence of disease expression in hereditary hemochromatosis. *J Med Genet* 1997;34:761-764.
17. Niederau C, Fisher R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-1262.
18. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haüssinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-1119.
19. Bonkovsky H, Jawaid Q, Totorelli K et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutation of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-429.
20. Bacon BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997;113:995-999.
21. Pietrangeli A. Hemochromatosis 1998: is one gene enough? *J Hepatol* 1998;29:502-509.
22. Gordeuk V, Mukilbi J, Hasstedt SJ, Samowitz W, Edwards CQ, West G, Ndambire S, Emmanuel J, Nkanza N, Chapanduka Z, et al. Iron overload in Africa: interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992;326:95-100.
23. Bottlomey S. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998;35:77-86.
24. Moirand R, Mortaji A, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-97.
25. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, Hiayama S, Ikeda S, Shimizu N, Yanagisawa N. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9:267-272.
26. Knisely A. Neonatal hemochromatosis. *Birth Defects* 1987;23:75-102.
27. Camaschella C, Roetto A, Ciciliano M, Pasquero P, Bosio S, Gubetta L, et al. Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders. *Eur J Hum Genet* 1997;5:371-375.
28. Haile D. Regulation of genes of iron metabolism by the iron-responsive proteins. *Am J Med Sci* 1999;318:230-240.
29. Feder J, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;93:1472-1477.
30. Felitti VJ BE. New developments in Hereditary Hemochromatosis. *Am J Med Sci* 1999;318:257-268.
31. Piperno A, Arosio C, Fargion S, Roetto A, Nicoli C, Girelli D, Sbaiz L, Gasparini P, Boari G, Sampietro M, Camaschella C. The ancestral haplotype is associated with a severe phenotype expression in Italian patients. *Hepatology* 1996;24:43-46.
32. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, Mandelli C, Fraquelli M, Pacchetti S, Braga M, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22:1127-1131.

33. Caro-Patón Gómez A. Enfermedades metabólicas del hígado. En Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Decimocuarta edición. Madrid: Harcourt; 1999:421-424.
34. Yaouanq JM. Diabetes and haemochromatosis: Current concepts, management and prevention. *Diabetes Metab* 1995;21:319-29.
35. Nelson RL, Baldus WP, Rubenstein AH, Go VL, Service FJ. Pancreatic alpha-cell function in diabetic hemochromatotic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:412-416.
36. Cundy T, Bomford A, Butler J, Wheeler M, Williams R. Hypogonadism and sexual dysfunction in hemochromatosis: The effects of cirrhosis and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:110-116.
37. Fernández-Yáñez J, Palomo J, Castellano N, García J, García de la Villa B, Delcan JL. Patología cardíaca de origen extracardíaco: La repercusión cardíaca de la hemocromatosis y amiloidosis. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:790-801.
38. Schumacher HJ. Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Reum* 1964;7:41-50.
39. Von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;13:80-83.
40. Alonso JL, de la Hera M, Sánchez S, Rodríguez C, Pastor JM Peña JL. Artropatía y diagnóstico precoz de la hemocromatosis idiopática. Estudio familiar. *Rev Esp Reumatol* 1989;17:6-9.
41. Benito S, de Miguel E. Hemocromatosis primaria. *Rev Esp Reumatol* 1989;16:93-97.
42. Walker E, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:354-65.
43. Pérez C, Jiménez C, Migueliz E, Torroba L, Montes M. Hemocromatosis y bacteriemia causada por *Yersinia enterocolitica*. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:445.
44. Buti M, Esteban R. Diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis idiopática. *Med Clin (Barc)* 1987;89:835-837.
45. Powel LW, George K, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of Hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:925-931.
46. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993;328:1616-1620.
47. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. *Ann Intern Med* 2000;132:261-269.
48. Muñoz Sanchez MM, Núñez Martínez O, Torres Orgaz A, del Castillo Rueda A, Portugal Alvarez J. Hemocromatosis primaria en jóvenes asintomáticos. *An Med Interna* 2000;17:9-12.
49. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millenium. *J Hepatol* 1999;32 (suppl. 1):48-62.
50. Bruguera M. Biopsia hepática en las enfermedades hepáticas por depósito. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22 suppl 1:20-24.
51. Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990;12:20-25.
52. Brunt E, Olynyk JK, Britton RS, Jaway CG, Di Bisergie AM, Bacon BR. Hystological evaluation of iron in liver biopsies: relationship to HFE mutations. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1788-1793.
53. Sallie RW, Reed WD, Shilkin KB. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut* 1991;32:207-210.

54. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999;130:953-962.
55. Oliva R, Sánchez M, Bruguera M, Rodés J. Utilidad clínica de la detección de mutaciones del gen HFE en la hemocromatosis. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:433-435.
56. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, David V, Brissot P, Adams P, Deugnier Y. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-936.
57. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Batts KP, Thibodeau SN. Update on hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Mayo Clin Proc* 1999;74:917-921.
58. Crawford DHG, Halliday JW. Current concepts in rational therapy for haemochromatosis. *Drugs* 1991;41:875-882.
59. Martí-Bonmati L. Pruebas de imagen para el diagnóstico de enfermedades metabólicas. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:25-26.
60. Ernst O, Sergeant G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantitation with MR imaging. *AJR* 1997;168:1205-1208.
61. Mura C, Raguenes O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild forms of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-2505.
62. Pietrangeli A, Montosi G, Totaro A, Garuti C, Conte D, Casanelli S, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:725-732.
63. Ortiz V, Berenguer J. Implicaciones clínicas del diagnóstico genético de la hemocromatosis. *Med Clin (Barc)* 2001;116:98-99.
64. Moreno L, Vallcorba P, Boixeda D, Cabello P, Bermejo F, San Román C. Utilidad de la detección de las mutaciones Cys282Tyr e His63Asp en el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria. *Rev Clin Esp* 1999;199:632-636.
65. Enríquez R, Morales P, Castro MJ et al. The most frequent HFE allele linked to porphyria cutanea tarda in Mediterraneans is His63Asp. *Hepatology* 1999;30:819-820.
66. Risch N. Haemochromatosis, HFE and gene complexity. *Nat Genet* 1997;17:375-376.
67. Herbert V. Hemochromatosis and vitamin C. *Ann Intern Med* 1999;131:475.
68. McLaren CJ, Bett JH, Nye JA, Halliday JW. Congestive cardiomyopathy and haemochromatosis-rapid progression possibly accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid. *Aust N Z J Med* 1982;12:187-188.
69. Roeser H. The role of ascorbic acid in the turnover of storage iron. *Semin Hematol* 1983;20:91-100.
70. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, Cook JD, Kowdley KV, and the Hemochromatosis Management Working group. Management of Hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:932-939.
71. Seamark CJ, Hutchinson M. Should asymptomatic hemochromatosis be treated? Treatment can be onerous for patient and doctor. *BMJ* 2000;320:1314-7.
72. Barton JC, Bottom SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000;65:223-226.

Las claves de la gestión hospitalaria

Keys management in hospitals

Autor: Miguel Angel Asenjo.

Editorial: Amat editorial. Barcelona, 2002. Tel. 93 410 67 67. ISBN: 84-8088-718-4.

Correo electrónico: luxedito@lg.ehu.es.

Capítulos: 4. Páginas: 137.

La empresa hospitalaria tiene unas características muy diferentes a la mayoría de las organizaciones. Como consecuencia de ello, los modelos de planificación y gestión que conviene utilizar en los hospitales son específicos del sector.

En este libro, escrito por uno de los expertos más reconocidos internacionalmente en el campo de la gestión sanitaria, se describen estos modelos de planificación y gestión. Miguel Angel Asenjo es doctor en medicina y cirugía. Diplomado en economía y dirección de empresas y especialista en Medicina Interna.

Ha sido director gerente de los hospitales de Jaén (1966-68) y Asturias (1968-71) y, desde 1971, es director técnico del Hospital Clínic de Barcelona. Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y director de la revista *TODO HOSPITAL*. Consultor de la OMS/OPS y del Banco Interamericano de Desarrollo. En 1999, ha recibido el Premio Arthur Andersen-Dr. Ed. Crossby, de la Federación Internacional de Hospitales.

En asistencia primaria es 27,5 veces más eficiente que la asistencia hospitalaria, aunque dicho teorema en algunas situaciones patológicas cuando requieren hospitalización, en consecuencia, no puede admitirse la comparación.

Lo que se gestiona en el hospital es salud de las personas, incluido el nacimiento y la muerte. El hospital es la institución de máxima interacción social, ya que personas que están o se sienten enfermas son ayudadas por otras sanas, o que se sienten sanas. Existen cuatro amplios y poderosos colectivos en el hospital: los ciudadanos enfermos o aparentemente enfermos, los profesionales sanitarios, los gestores-directivos y los propietarios: políticos en los servicios públicos y accionistas en los privados.

La necesidad de objetivación de dichos intereses en cada elemento del hospital. Asimismo, llama la atención, la existencia de un gran colectivo de personal empleado próximo y superior a dos personas por cama y un enorme colectivo de personal asistido, siendo un lugar de máxima interacción social. Por ello, no debe extrañar que un gran volumen de recursos económicos, ya que alrededor del 60% del 8% del PIB en Europa y del 60% del 14% del PIB en Estados Unidos se dedica a los hospitales. En España es alrededor del 60% del 7%

del PIB, lo que equivale a unos 3 billones de pesetas anuales.

Se puede afirmar que la planificación hospitalaria es consecuencia de la aptitud, que se adquiere con los conocimientos por medio del estudio y la experiencia, y que la gestión se relaciona con la actitud, que es la disposición de ánimo. Una adecuada actitud para desarrollar lo que la aptitud proporciona es el secreto del éxito en la gestión hospitalaria, en la que, además del poder, se necesita sobre todo la autoridad que se adquiere con la aptitud, y es la que reconoce y acepta el personal del hospital y particularmente los profesionales del mismo, que en más de un 70% son doctores, licenciados o diplomados universitarios, por lo que el hospital constituye una empresa del conocimiento con máxima interacción social. La aptitud sin actitud tampoco es suficiente.

El hospital es una empresa del conocimiento imprescindible para la salud con máxima interacción social en cantidad e intensidad, en cuyo seno se producen escenas constantes de enorme emoción, con gran consumo de recursos y cuya gestión debe realizarse por medio de la persuasión sobre la base de la objetivación de las decisiones a través de las cifras y los hechos.

Encontrar un sistema justo retributivo y de motivación para todos y cada uno de los empleados parece necesario para los centros hospitalarios. Por ello, nos parece razonable tener en cuenta la llamada teoría XYZ: la teoría X significa que *a igual horario y nivel, igual salario*; la teoría Y, *si hago lo que yo creo que debo hacer rindo más* y la Z, *deben reconocerme el trabajo realizado*. Para el grupo X, la técnica de dirección deberá ser la de valoración de tareas, para el grupo Y el tipo adecuado sería el de dirección por objetivos y para el de tipo Z, además de las dos anteriores, debe reconocérsele, recompensarle y retribuirle por ese plus de actividad, calidad y dedicación.

Se trata de una obra necesaria y transparente en la dirección hospitalaria, especialmente dirigida a profesionales de la gestión de hospitales. Existe un ejemplar en la Biblioteca de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

Julen Ocharan-Corcuera

Redacción. Gaceta Médica de Bilbao



Gaceta Médica de Bilbao.

Normas para la presentación de trabajos

1. ASPECTOS GENERALES

1.1.—Gaceta Médica de Bilbao considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directamente con la Medicina y Cirugía en sus diferentes manifestaciones clínicas.
1.2.—No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Gaceta Médica de Bilbao y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso de esta Revista.

2. ORIGINALES

2.1.—Aspectos generales

La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones:

- 1) Originales
- 2) Notas clínicas
- 3) Cartas al Director

La revista incluye otras secciones como Editoriales, Revisiones, ¿Cuál es su diagnóstico?, Actualizaciones terapéuticas. Estos trabajos son escritos por el Comité de Redacción o por encargo a un cierto autor. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas Secciones deben consultarlo previamente.

Los manuscritos deben presentarse mecanografiados a doble espacio, en papel blanco de tamaño folio o DIN A4, siendo papel de buena calidad y escrito por una sola cara, con un máximo de 30 líneas de 70 pulsaciones por línea.

Todas las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho..

2.2.—Ordenación del material

Según sus características los trabajos seguirán el siguiente esquema:

- 1) Originales: introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.
- 2) Notas clínicas: introducción, observación clínica, discusión y bibliografía.
- 3) Cartas al Director: no precisan una división tan neta como en los anteriores apartados.

Como orientación general para cada una de ellas, el Comité de Redacción aconseja:

- a) Originales: 12 folios y un máximo de 12 ilustraciones o tablas.
 - b) Notas clínicas: 6 folios y un máximo de 4 ilustraciones o tablas.
 - c) Cartas al Director: 3 folios y un máximo de 2 ilustraciones o tablas.
 - d) Revisiones: 12 folios y un máximo de 6 ilustraciones o tablas.
- En el caso de los trabajos originales y las notas clínicas, se deben incluir los siguientes componentes dispuestos según el orden que se indica: a) primera página; b) resumen en castellano de extensión aproximada de 150 palabras y palabras clave; c) resumen en inglés y palabras clave; d) texto ordenado según el tipo de trabajo; e) agradecimientos; f) bibliografía. Cada uno de estos apartados debe iniciarse en hoja nueva sin perderse el orden correlativo de numeración de los mismos en su conjunto.

En todos los casos y en la primera página del trabajo se indicarán los siguientes datos y en este orden: título en castellano y en inglés, apellidos de los autores e inicial del nombre, nombre y dirección del centro donde se ha realizado. Si se desea se puede hacer mención de los cargos de los autores mediante la correspondiente llamada a pie de página.

El resumen debe ser de una extensión aproximada de 150 palabras e incluirá:

- a) el propósito del estudio.
 - b) los procedimientos utilizados y los hallazgos principales.
 - c) las conclusiones más relevantes poniendo énfasis en lo que de nuevo o relevante aporta al mismo.
- Debe permitir comprender la esencia de los propósitos, resultados y conclusiones del trabajo sin necesidad de leerlo en su totalidad y no incluirá material o datos no contenidos en el mismo. Las palabras clave son de 3 a 10 palabras o frases cortas, siempre que sea posible deben utilizarse términos empleados en el Index medicus (Medical Subject Headings). Las palabras clave se situarán después del resumen.

2.3.—Estructuras de los trabajos

Los trabajos originales se estructuran en los siguientes apartados:

- a) INTRODUCCION. Constituye la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación, debe ser lo más breve posible, no es una revisión del tema ni una discusión adelantada.
- b) MATERIAL Y METODOS. Deben indicarse en este apartado el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utiliza-

das, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Deben referenciarse los métodos estadísticos utilizados, conviene indicar, cuando se trate de experimentos realizados en humanos, que los procedimientos seguidos estaban autorizados por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de la Institución correspondiente o la normativa ética observada. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos, vía de administración y duración de la misma. No deben utilizarse nombres de pacientes ni iniciales ni números de historia que puedan permitir la identificación de las personas. Se recomienda realizar un esfuerzo en el intento de referenciar el tipo de búsqueda y selección bibliográfica seguido para justificar la bibliografía aportada.

c) RESULTADOS. Relatan, sin interpretar, las observaciones efectuadas y deben presentarse en una secuencia lógica con el apoyo de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de los resultados en el texto que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

d) DISCUSION. Debe focalizarse en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan del mismo, no extendiéndose en conceptos o hipótesis que no son objeto del propio estudio realizado. Es el apartado en que los autores ofrecen sus opiniones sobre el estudio realizado en base a:

—comentario del significado y aplicación práctica de los resultados.

—valoración de la posible inconsistencia de la metodología y razones por las que pueden ser válidos los resultados.

—la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo, evitando una innecesaria repetición de datos ya aportados en los resultados.

—las indicaciones y directrices para ulteriores investigaciones.

e) AGRADECIMIENTOS. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centro o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y conclusiones del trabajo.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán en hojas aparte, con numeración correlativa por orden de citación en el texto. En el texto del manuscrito constará siempre la cita en números arábigos situados entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed del Index Medicus (publicadas en cada número de enero). No se emplearán frases imprecisas como citas ni "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares, aunque pueden citarse en el texto (entre paréntesis). Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (1).

Entre las citas más habituales:

A) REVISTAS

1. Artículo habitual de revista.
Citar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, citar los seis primeros y añadir et al.
Jacobs NF, Kraus SJ. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 1975; 82: 7-121.
2. Trabajo publicado por una corporación.
Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Neurology 1991; 41: 778-85.
3. Autor desconocido (anónimo).
Epidemiology for primary health care. Int J Epidemiol 1976; 5: 224-5.
4. Suplemento de un volumen.
Carpenter YA. Indications for nutritional support. Gut 1986; 27 Suppl 1: 14-7.
5. Artículo aceptado pendiente de ser publicado.
Ponder BAJ. Molecular genetics of cancer. Br Med J. En prensa.

B) LIBROS Y OTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor(es) personal(es):
Eissen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5.ª ed. Nueva York: Harper & Row, 1974: 406.
2. Editor(es), recopilador(es) como autor(es):
Dausset J, Colombani J, editores. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

3. Capítulo de un libro:

Johnson WG. Genetic principles. En: Gomez MR, editor. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston: Butterworths, 1987: 1-8.

4. Actas de conferencias:

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

C) PUBLICACIONES DE OTRO TIPO

1. Artículo de un periódico:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Ag 7; Secc A: 2 (col. 5).

4. MATERIAL ICONOGRAFICO

—Tablas

Mecanografiar cada tabla en hojas individuales a doble espacio. Numerar las tablas consecutivamente, en números arábigos, según el orden de mención en el texto. Situar el texto explicativo de la tabla a pie de página y no en la cabecera. Explicar en las notas al pie todas las abreviaturas y siglas utilizadas. Debe procurarse que sean claras y que contengan el mínimo de datos imprescindibles para su comprensión. Comprobar que las tablas se citan en el texto. Para emplear datos de otra fuente, se debe obtener el permiso y mencionarlo en el agradecimiento.

—Figuras

Numerarlas de manera correlativa y conjunta como figuras. Las fotografías sólo se aceptarán en blanco y negro, en papel satinado y preferentemente en tamaño 9x12 centímetros. Para la publicación de fotografías en color consultar con la secretaría de la Academia de Ciencias Médicas. El límite para el número de las mismas se ha especificado al exponer las características de cada Sección de la Revista. Debe buscarse un máximo de contraste para lograr una buena reproducción. Al dorso de cada fotografía se anotará en una etiqueta adhesiva o suavemente con lápiz el número de la figura, apellido del autor y título abreviado del trabajo. No se aceptarán xerocopias, diapositivas ni negativos de radiografías.

Los gráficos deben ser de excelente calidad, ya que en caso contrario no serán admitidos. El límite de número ha sido también especificado anteriormente.

Tanto gráficos como fotografías se remitirán en sobre aparte, acompañados de una hoja, en los que se incluirán los pie de cada gráfico o fotografía, identificándolos convenientemente mediante el número de figura correspondiente a cada una de ellas.

5. ENVIO DEL MANUSCRITO

Enviar por correo el original y dos copias (salvo de fotografías) en un sobre de papel grueso junto a una carta dirigida al Redactor Jefe de la Gaceta Médica de Bilbao. Academia de Ciencias Médicas. c/ Lersundi, 9 - 48009 Bilbao. Se agradecerá asimismo el envío del artículo en soporte informático, bien en formato PC o MAC, asimismo indicando el programa con el cual está hecho y versión del programa.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará a los autores acerca de la aceptación de los originales o de las modificaciones que juzgue necesario que deban introducirse para poder ser publicados.

Todos los artículos originales, así como los solicitados por encargo serán revisados anónimamente por el Comité de Redacción y/o por autores expertos designados por éste. En base a esta revisión el Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no juzgue apropiados, así como proponer modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario. En caso de aceptación el autor firmante en primer lugar recibirá una prueba impresa del artículo para su corrección, que deberá devolver, una vez revisada, al Redactor Jefe en el periodo de siete días.

Una vez publicado el artículo se enviará al autor firmante en primer lugar 10 separatas del mismo libres de todo gasto. Para recibir un número superior se requiere un acuerdo previo con el Jefe de Redacción.

(1) Para una mayor información el Comité de Redacción aconseja consultar los: "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" Med Clin (Bar) 1997; 109: 756-763.

INDICE DE ANUNCIANTES

Academia de Ciencias Médicas	Academia de Ciencias Médicas	28
Astra-Ifesa	Pulmicort-Terbasmin	20-21
BBK	Ahorro-inversión a su medida	2
Ferrer Internacional	Adofen	Contraportada
Laboratorios Robert - Grupo Ferrer	Vaslip 0,2	3.ª Cubierta
Osakidetza	Urgencias sanitarias de Bizkaia	2.ª Cubierta

.....

Boletín de inscripción ACADEMIA CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Nombre y apellidos

Dirección nº piso puerta teléfono

Población Código postal Provincia

Abonaré la cuota anual de 6.000 pesetas por:

☐ Banco

☐ Caja de Ahorros

Sucursal nº (4 dígitos)

Cuenta corriente o de ahorro nº (10 dígitos)

* Rellene este boletín, recórtelo por la línea de puntos y envíelo a Academia Ciencias Médicas de Bilbao, Lersundi, 9, 5º - 48009 BILBAO. Teléfono 94-423 37 68. Fax 94-423 01 11