

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**PAPEL DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL  
DESPISTAJE Y EL DIAGNÓSTICO DE LA  
HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA**

Tesis presentada por Irene Blesa Salvatierra para optar al  
grado de Doctora en Medicina

Los Doctores **Carlos Guarner Aguilar y Angel F. Remacha**

Hacen constar:

Que la tesis Doctoral titulada **PAPEL DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DESPITAJE Y EL DIAGNÓSTICO DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA**, presentada por **Irene Blesa Salvatierra** para optar al grado de Doctora, representa una gran aportación al tema y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y para que conste firmamos la presente en Barcelona, 19 de diciembre del 2000.

Dr. Carlos Guarner Aguilar

Dr. Angel F. Remacha

A Oscar que siempre me ha apoyado en todo momento para realizar esta tesis, y para Andrea que es mi razón para seguir adelante.  
A mi familia que me alentaron y confiaron siempre en mi.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los doctores Carlos Guarner y Angel Remacha, que me han guiado por el mundo de la investigación clínica. Y son lo impulsores de esta tesis, ya que sin su inestimable ayuda no hubiera sido posible su realización.

A todos los médicos del Servicio de Digestología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que siempre han colaborado conmigo para la realización de esta tesis. Y me han apoyado en la presentación de los protocolos en congresos y sesiones.

Al personal del Departamento de Genética, y en especial a M<sup>a</sup> Jesús Barceló que colaboró conmigo haciendo las determinaciones de las mutaciones genéticas.

Al personal del Departamento de Hematología y muy especialmente a M<sup>a</sup> Pilar Sardá que siempre me apoyó en la realización de la determinación del hierro en hígado. Al Dr. Ginferrer por su inquietud científica en la investigación clínica, y por haber inspirado esta tesis. Al Dr. Albert Altes quien aportó sus conocimientos e investigaciones en el tema y colaboró con la realización del protocolo institucional.

Al Dr. Sancho del Departamento de Anatomía Patológica, que me ayudó con la búsqueda y observación de las biopsias hepáticas.

Al Dr. Sergio Sainz adjunto del Servicio de Digestología quien colaboró con la toma de las biopsias hepáticas.

Al Dr. Martin Roca que me recibió al llegar al Hospital de Sant Pau.

A todos los residentes del Servicio de Digestología del Hospital de Sant Pau, quienes con su amistad me han apoyado e impulsado para la realización de esta tesis.

Al personal de enfermería y auxiliares del Servicio de Digestología del Hospital de Sant Pau, y en especial a Josep Segret técnico de Rx, que con su apoyo y colaboración siempre me impulsaron para la realización de esta tesis.

Al personal de Archivo, y en especial a Luis, ya que gracias a su ayuda pude encontrar y revisar numerosas historias.

A todos los pacientes porque siempre respondieron a la llamada que se les hizo, ya que sin su consentimiento no hubiera sido posible esta tesis, y gracias a su colaboración otros pacientes se podrán beneficiar de los nuevos conocimientos.

A la Dra. Angels Ginés, por su ejemplo de generosidad y constancia.

A mi familia que de forma directa o indirecta siempre me han apoyado y me han animado a realizar este trabajo.

A Rosa Violeta y Angels Rodriguez por su colaboración en los aspectos administrativos.

A los ilustres miembros del Tribunal que han accedido amablemente a formar parte de él.

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>10</b>
<b>HISTORIA.....</b>	<b>14</b>
<b>DEFINICIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE HIERRO.....</b>	<b>17</b>
METABOLISMO DEL HIERRO.....	17
ABSORCIÓN DE HIERRO, NUEVOS CONOCIMIENTOS.....	19
<b>ALTERACIÓN GENÉTICA.....</b>	<b>27</b>
ESTUDIO DEL GEN HFE Y LAS MUTACIONES EN HH.....	27
<b>FISIOPATOLOGÍA DE LA ABSORCIÓN DE HIERRO.....</b>	<b>30</b>
PAPEL DE LAS MUTACIONES EN LA ABSORCIÓN DE HIERRO.....	30
<b>EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>35</b>
GRUPO ÉTNICO, SEXO Y EDAD DE PRESENTACIÓN.....	37
DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LA MUTACIÓN.....	40
ESTUDIO DE LAS MUTACIONES DEL GEN HFE EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.....	43
<b>CLÍNICA: SINTOMAS Y SIGNOS.....</b>	<b>44</b>
ENFERMEDAD HEPÁTICA.....	45
ARTROPATÍA.....	47
ENFERMEDAD CARDÍACA.....	48
ENDOCRINOPATÍA.....	48
<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PRUEBAS DE LABORATORIO.....</b>	<b>50</b>
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	52
CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA HEPÁTICA.....	53
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	56
ESTUDIO FAMILIAR, DESPISTAJE PRECOZ.....	58
DIAGRAMA DE FLUJO DIAGNÓSTICO.....	60

<b>TRATAMIENTO</b> .....	61
PAUTAS DE FLEBOTOMIAS.....	61
RECOMENDACIONES DIETETICAS.....	63
 <b>HIPOTESIS DE TRABAJO</b> .....	 64
 <b>OBJETIVOS</b> .....	 68
 <b>PROTOCOLO 1</b> .....	 69
Determinar la incidencia de las mutaciones genéticas del gen HFE en una población de pacientes estudiados en el hospital de Sant Pau que tenían sospecha de sobrecarga de hierro (IST y ferritina sérica elevados)	
PACIENTES Y METODOS.....	69
RESULTADOS.....	72
 <b>PROTOCOLO 2</b> .....	 74
Determinar la incidencia de las mutaciones genéticas responsables de la HH y su relación con la concentración de hierro en hígado en pacientes biopsiados en el Hospital de Sant Pau por sospecha de HH.	
PACIENTES.....	74
METODOS.....	75
RESULTADOS.....	78
 <b>PROTOCOLO 3</b> .....	 87
Evaluar el papel de la mutación S65C del gen HFE en pacientes con HH que son negativos para las otras dos mutaciones, con el fin de conocer la frecuencia de esta mutación en nuestra área.	
PACIENTES.....	87
METODOS.....	88
RESULTADOS.....	88



<b>PROTOCOLO 4</b> .....	90
Participar en la realización del Protocolo Institucional de Hemocromatosis Hereditaria del Hospital de Sant Pau.	
Criterios Diagnósticos.....	90
Criterios de Sospecha.....	91
Tratamiento de la Hemocromatosis Hereditaria.....	94
Consejo Genético y Recomendaciones.....	99
<b>DISCUSIÓN</b> .....	105
<b>CONCLUSIONES</b> .....	114
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	116

## **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro (Fe) son las más prevalentes en la especie humana. La enfermedad adquirida más frecuente es la anemia ferropénica. Por otra parte, la enfermedad genética más común en el mundo occidental es la Hemocromatosis Hereditaria. Entre un 3% y un 15% de personas son portadoras de esta enfermedad y una de cada 200-500 personas podría ser potencialmente paciente de esta enfermedad<sup>(1,2)</sup>.

**La Hemocromatosis Hereditaria (HH)** es una enfermedad autosómica recesiva en la que debido a una hiperabsorción de Fe en la mucosa gastrointestinal se produce un depósito excesivo de Fe en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, corazón y otros órganos. El Fe en exceso provoca daño tisular mediado por una reacción radicalaria, fibrosis y por último insuficiencia del órgano<sup>(1-4)</sup>.

Desde hace años se conocen métodos bioquímicos para el escrutinio de la enfermedad entre la población general (índice de saturación de la transferrina y ferritina sérica). Sin embargo, hasta hace pocos años era necesaria la biopsia hepática para el diagnóstico de certeza de esta patología y muchos pacientes rechazan esta prueba diagnóstica, dado que implica una apreciable morbi-mortalidad.

Desde el descubrimiento del gen de la HH (gen HFE)<sup>(5)</sup> las perspectivas han variado substancialmente en dos sentidos, un mejor y más fácil diagnóstico de la HH en el paciente y sus familiares, obviando en muchos casos la práctica de biopsia hepática y un importante avance en el conocimiento de la fisiología del metabolismo del Fe.

El gen HFE pertenece a la familia de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), situado en el brazo corto del cromosoma 6. Este gen codifica para una proteína de estructura similar a las proteínas HLA de clase I, la proteína HFE, la cual se une al receptor de la transferrina (RcTf)<sup>(7)</sup>. Esta unión condiciona una disminución de la afinidad del RcTf por la transferrina unida al hierro, cuyo resultado es la modulación de la entrada de hierro en la célula.

En el gen HFE se han descrito diversas mutaciones<sup>(5)</sup> que inciden en la proteína HFE y concretamente se tiene abundante información sobre dos de ellas. Una consiste en una mutación puntual que provoca el cambio de la cisteína 282 por tirosina (C282Y). La segunda consiste en un cambio en la posición 63 de histidina por ácido aspártico (H63D). Ambas mutaciones explican el 90-100% de las HH en personas del norte de Europa o sus descendientes<sup>(2,8-12)</sup>, disminuyendo hasta un 70% en el caso de Italia y sur de Francia<sup>(13,14)</sup>. En un único estudio realizado en Cataluña se han hallado mutaciones en el gen HFE en el 91% de los casos<sup>(15)</sup>. Sin embargo, se precisan estudios más amplios para conocer con exactitud el porcentaje de esta mutación en nuestra área.

La forma genética más frecuente en los hemocromatósicos es la homocigosidad para la mutación C282Y. Sin embargo, también los heterocigotos para ambas mutaciones son considerados afectados de esta enfermedad, ya que se ha propuesto que la mutación H63D, al sumarse a la mutación C282Y, potencia la anomalía, provocando una forma intermedia de sobrecarga férrica<sup>(16)</sup>. Además, existe un porcentaje de pacientes con

hemocromatosis clásica que no presentan ninguna de las mutaciones mencionadas o bien son heterocigotos para ellas.

Todavía no se conoce con exactitud cómo afectan estas mutaciones al discontrol del metabolismo y absorción de hierro que se observa en los pacientes con HH. Se sabe que la mutación C282Y impide la unión entre la proteína HFE y el R<sub>c</sub>Tf con lo que no ejercerá su efecto inhibitorio<sup>(17)</sup>. En la mutación H63D la afinidad de HFE por R<sub>c</sub>Tf está disminuida<sup>(17,18)</sup>. Modelos murinos knockout para el gen HFE reproducen fielmente los aspectos bioquímicos y clínicos de la HH en el ratón, hecho que demuestra la importancia patogenética de dicho gen en la presentación de la enfermedad. Un 10% de pacientes con datos clínico-biológicos de HH pueden no tener las mutaciones conocidas del gen HFE, por lo que se investigan nuevas mutaciones de este gen o de genes relacionados<sup>(3)</sup>. Por lo tanto, un estudio genético negativo no excluye la presencia de HH y probablemente dentro de la población europea existan diferentes formas de HH.

El tratamiento para la HH es sencillo y consiste habitualmente en sangrías terapéuticas. Este tratamiento aplicado en pacientes diagnosticados en la fase precoz consigue evitar la mayoría de las complicaciones propias de la enfermedad y una expectativa de vida similar a la de la población general.

A pesar de su gran prevalencia, la HH continúa siendo una enfermedad infradiagnosticada. Además, los casos en que se consigue el diagnóstico representa generalmente formas avanzadas en que los resultados del tratamiento no son tan buenos. Por último, es frecuente que no se realice correctamente el diagnóstico de otros pacientes en la misma familia.

El objetivo de este trabajo es el de ampliar la información entre todos los profesionales médicos y aunar esfuerzos de todos los especialistas que diagnostican y tratan esta enfermedad para conseguir un diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo de los pacientes y sus familiares. Estudiando los avances podremos describir como estos impactan en el diagnóstico precoz y en el mejor manejo de esta enfermedad.

## **HISTORIA**

El primero en describir un caso de Hemocromatosis en la literatura francesa fue Trosseau en 1865<sup>(19)</sup>. Veinte y cinco años después en 1889 Von Recklinghausen<sup>(20)</sup> en la literatura alemana fue el primero en utilizar el término de Hemocromatosis, pensando que la enfermedad era un desorden sanguíneo que causaba una pigmentación incrementada en la piel.

En 1935, Sheldon<sup>(21)</sup> publicó una descripción de los 311 casos de la enfermedad que habían sido reportados en el mundo, explicando que esta enfermedad se producía por un error de nacimiento en el metabolismo del hierro y que las manifestaciones eran causadas por un incremento de los depósitos de hierro en los órganos.

En los años sesenta se desarrolló una controversia, cuando MacDonald sugirió que la Hemocromatosis era un desorden nutricional asociado con alcoholismo. Posteriormente, en 1976 el trabajo de Simon y col.<sup>(22)</sup>, demostraron que el origen de la enfermedad era genético, encontrando el defecto en el cromosoma 6<sup>(5)</sup>.

En 1996 una empresa Norteamericana de biotecnología, Mercator Genetics, clonó el gen responsable de la HH (gen HFE) empleando una estrategia de clonaje posicional. Este gen está localizado a unas 4 megabases del HLA-A, en el brazo corto del cromosoma 6 (6p22) y se extiende a lo largo de 12 kilobases (Kb) de ADN genómico, y está vinculado al complejo llamado HFE. Feder y col.<sup>(5)</sup> han demostrado la presencia de 2 mutaciones, una que resulta del cambio en la posición 282 de una cisteína por una tirosina y en segundo lugar un cambio en la posición 63 de una histidina por un aspartato.

Sin embargo, el producto de este defecto todavía es desconocido. En los últimos años se han descubierto nuevas mutaciones, mucho menos frecuentes, como es el caso del cambio de una serina por una cisteína en la posición 65. Se piensa que este defecto genético afecta algún aspecto en la regulación de la absorción del hierro.

## **DEFINICIÓN**

El término Hemocromatosis Hereditaria (HH) está reservado para la enfermedad hereditaria autosómica recesiva, vinculada al gen HFE que ocasiona un defecto en el metabolismo del hierro, resultando una absorción intestinal de hierro aumentada, con unos niveles de depósito elevados y patológicos<sup>(1,3,23)</sup>.

En la actualidad, también podemos definir a la HH del adulto ligada al gen HFE como un trastorno hereditario de la absorción del hierro caracterizado por la presencia de la mutación C282Y del gen HFE en forma homocigota, o menos frecuentemente, de la misma mutación en forma heterocigota con presencia, también en forma heterocigota de la mutación H63D, y más raramente de otras (como la S65C), del mismo gen.

El descubrimiento de dichas mutaciones ha permitido prescindir del valor de la concentración de hierro hepático en muchos pacientes, y asignar el diagnóstico de HH en aquellos que son homocigotos para la mutación C282Y. Se han establecido como requisitos suficientes en dichos pacientes el presentar signos bioquímicos de sobrecarga de hierro (saturación de la transferrina y/o ferritina elevadas)<sup>(24,25)</sup>.

En la enfermedad avanzada la cantidad de dichos depósitos pueden incrementarse de 1 gr en individuos normales, a 20-40 gr en pacientes con HH. Este exceso de hierro en las células del parénquima de los diferentes tejidos pueden producir en el hígado fibrosis o cirrosis y eventual carcinoma hepatocelular, en el páncreas diabetes mellitus, en las articulaciones artropatía, en el corazón cardiomiopatía, hipogonadismo y más tardíamente hiperpigmentación cutánea<sup>(26,27)</sup>.



## **FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL HIERRO**

### **METABOLISMO DEL HIERRO**

Un adulto de 70 Kgr tiene normalmente 4 ó 5 gr de hierro, de éstos el 60 a 65% está localizado en la hemoglobina de los eritrocitos en circulación, otro 10% se encuentra en los músculos como mioglobina y 20-30% o sea aproximadamente 1 gr está presente en el hígado, bazo, médula ósea, como depósito de hierro en forma de ferritina y hemosiderina. Una cantidad menor del 5% del total del hierro está en los tejidos asociado a un sistema enzimático intracelular metabólicamente crítico, que es el citocromo, y otra pequeña cantidad que está en tránsito en forma de transferrina en los fluidos extracelulares<sup>(27)</sup>.

El hierro es esencial en el metabolismo humano y crítico para el transporte de O<sub>2</sub>, pero su exceso es tóxico y fibrogénico. Puesto que en el hombre no existe un mecanismo activo de excreción de hierro, la homeostasis de este metal depende de la regulación de su absorción en el intestino delgado.

En la HH esta regulación es anómala y la absorción diaria de hierro es mucho más elevada que la requerida para conservar unos niveles de hierro adecuados. El mecanismo que efectúa el control de la absorción de hierro no se conoce con exactitud. Sin embargo, hay varias teorías, una de ellas involucra la proteína HFE en su absorción. A continuación explicaremos el mecanismo propuesto para la absorción intestinal de hierro.

La transferrina Tf, el receptor de la transferrina TfR y las ferritinas se consideran las proteínas responsables del transporte sérico, la captación celular y el almacenamiento tisular de hierro respectivamente.

El hierro unido a transferrina se une al receptor específico de la misma y el complejo entra a la célula por endocitosis y se almacena en forma de ferritina (fig 1). Cada molécula de transferrina puede unir 2 moléculas de hierro férrico. Este complejo de transferrina, hierro y receptor es endocitado y en esta vesícula acidifica el hierro se suelta y es transportado a través de la membrana endosómica al citoplasma de la célula, de manera que la regulación de este mecanismo se lleva a cabo por la modulación de este receptor de transferrina.

**Figura 1:** Ciclo de la transferrina

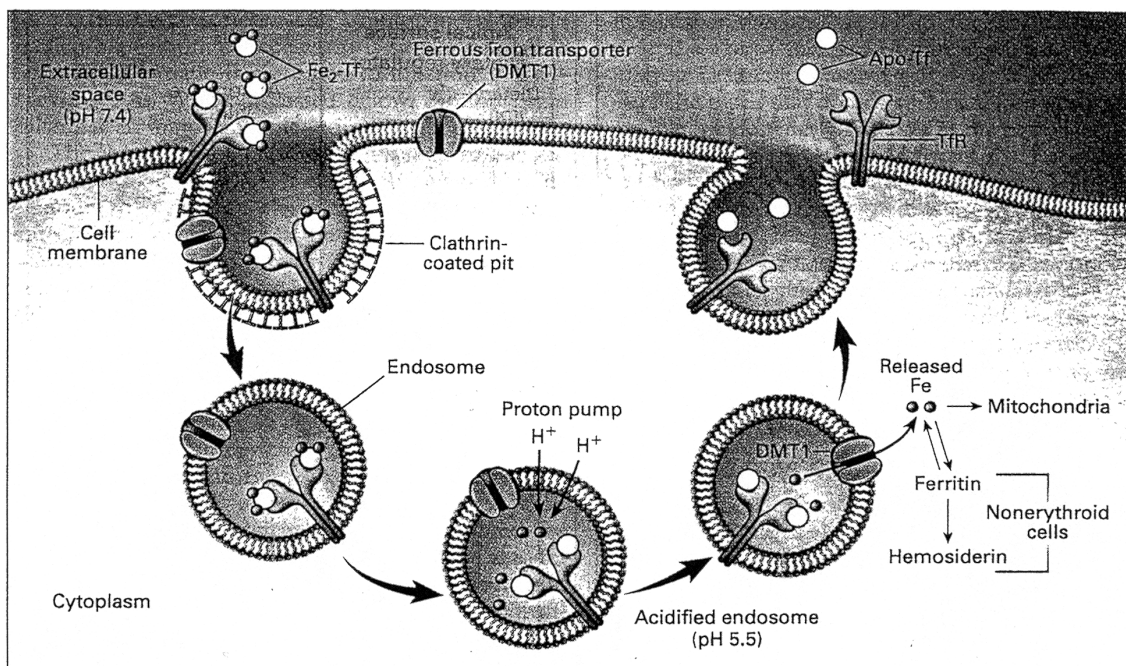


Figura copiada de la referencia 24

## **ABSORCIÓN DEL HIERRO, NUEVOS CONOCIMIENTOS**

El metabolismo del hierro comporta una serie de procesos cada vez mejor conocidos. Estos cambian según la función del órgano con respecto al hierro (absorción, excreción, utilización y almacenamiento). A nivel intracelular es la propia concentración de este metal la que regula las proteínas implicadas en su metabolismo según sus necesidades<sup>(24-25)</sup>.

1) **La absorción del hierro.** La absorción férrica se produce en el intestino delgado. El hierro absorbido es transportado hasta las células donde se almacena o utiliza. Se han evidenciado varios factores reguladores de la absorción que son el factor dietético, la hipoxia, el factor de atesoramiento y el factor eritropoyético<sup>(24-25)</sup>.

Dichos factores ejercen su regulación sobre los enterocitos de las criptas que funcionalmente se diferencian de los de la región apical. Los primeros controlan la acción absorbiva de los segundos.

1.a) **En el ápex de las vellosidades**, y más concretamente en la membrana apical del enterocito se sitúa la reductasa intestinal. Se trata de una proteína recientemente clonada que contiene el citocromo b558, que es esencial para reducir el Fe 3+, que es como está presente en la luz intestinal, a Fe 2+ para que pueda ser captado por la DCT1.

**El DCT1/Nramp2 o DMT1** es una proteína transmembrana que es capaz de transportar metales bivalentes. Se expresa en numerosas células del organismo, pero sobre todo en la membrana apical de las células del duodeno proximal<sup>(28)</sup> y en los siderosomas de los eritroblastos. Su función primordial es el transporte de Fe 2+ desde la luz intestinal al interior del enterocito<sup>(29,30)</sup>.

Fleming y col.<sup>(28)</sup> clonaron y describieron un gen en ratones, que codifica una proteína transportadora transmembrana para iones metales tales como el hierro, denominada la Nramp2. Juntos el gen de DCT-1 y el gen de la Nramp2, se llamaron DMT transportador de metales bivalentes, que parece ser el mayor transportador de hierro en la célula de mamíferos a nivel intestinal<sup>(23)</sup>.

Recientes estudios diseñados para analizar la causa de la microcitososis y de las anomalías en la absorción intestinal de hierro presentes en un modelo animal (ratón mk, mk/mk) han identificado una mutación (G185R) en un gen ya conocido pero cuya función era desconocida: el gen Nramp2<sup>(30)</sup>. También se ha evidenciado esta mutación en una especie de rata (rata Belgrade, b/b) que presenta una anemia microcítica hereditaria similar a la de los ratones mk<sup>(23,28,30)</sup> y en ellas se ha documentado una incapacidad para absorber el hierro. Esto indica que el gen Nramp2 participa en el proceso de absorción y de transporte de este metal.

Este gen posee en la región 3' de su ARN-m un elemento IRE<sup>(31-33)</sup>, lo que permite su regulación por el contenido de Fe intracelular. El estudio de los modelos animales mk/mk y b/b, ambos con dicha proteína mutada, ha permitido dilucidar su función como transportador de Fe intestinal y en los eritroblastos<sup>(34)</sup>.

En el transporte del Fe del enterocito a la luz sanguínea al menos intervienen dos proteínas; una proteína transmembrana que transporta el Fe 2+ a través de la membrana basolateral (la Ferroportina1) y otra molécula con actividad ferrioxidasas (la Hephaestina) que oxida el Fe2+ a Fe3+, siendo la forma férrica finalmente captada y transportada por la transferrina (Tf)

plasmática.

**La Ferroportina 1 (FPN1)** se ha identificado en el pez cebra mutante llamado “weissherbst”<sup>(35)</sup>, también es necesaria para el transporte placentario del Fe materno al embrión. Posee una secuencia IRE en 3' que permite su regulación por el contenido de hierro intracelular. Posiblemente sea la misma proteína que el **IREG1**, aislada a partir del intestino de los ratones hipotransferrinémicos<sup>(36)</sup>.

**La Hephaestina** es una proteína transmembrana con actividad ferrioxidasa, que une Cu y posee un 50% de similitud con la ceruloplasmina (CP). Mientras que la hephaestina se expresa en el intestino (membrana basolateral), la CP se expresa sobre todo en el hígado y en otros tejidos pero no en el intestino<sup>(37)</sup>.

1.b) **En los enterocitos de las criptas** se produce la señal que regula la absorción del Fe por el enterocito apical. Dicha señal no es otra que la concentración de Fe intracelular del enterocito de la cripta y depende de la absorción del metal por el complejo Tf-TfR, regulado por la interacción con la proteína HFE. El HFE<sup>(38)</sup> ejerce un control negativo sobre el Fe que adquiere la célula intestinal de la cripta a través de la vía Tf-TfR. Este mecanismo no es del todo conocido, pero se sabe que en la ferropenia y en presencia de la mutación C282Y del gen HFE, las moléculas IRP-1 se unen a las regiones 3' IRE y se estabiliza el ARN-m de DCT1<sup>(28)</sup> y probablemente, la FPN1 y la Hephaestina, con el consiguiente aumento de esas proteínas e incremento de la absorción de Fe<sup>(39,40)</sup>.

La homeostasis del hierro intracelular se mantiene mediante la regulación coordinada y opuesta de la síntesis de ferritina y del receptor de transferrina.

Recientes descubrimientos han indicado que la expresión de este receptor es regulado por la alteración de un RNA mensajero y su expresión es indirectamente regulada por el hierro mismo.

La producción del receptor de transferrina es regulada por la proteína reguladora de hierro (IRPs) y el elemento sensible al hierro (IREs), ambos son capaces de unirse al RNA mensajero en la región no trasladada a proteína. Estos 2 elementos también se unen al RNA mensajero de la ferritina, regulando su producción (fig. 2)<sup>(23)</sup>.

De manera que en condiciones normales si hay deficiencia de hierro, se une el IRPs al IREs en el RNA mensajero causando un incremento en la cantidad de receptor de transferrina y esta unión al RNA mensajero de la ferritina provoca una disminución de la producción de dicha ferritina por lo que hay un incremento en la cantidad de hierro (fig. 2)<sup>(23,41)</sup>.

Si por lo contrario hay un incremento en la cantidad de hierro, no se une el IRP al IRE y hay menor producción de receptor de transferrina con lo cual la absorción disminuye y hay más producción de ferritina intracelular para acumular hierro (fig. 2)<sup>(23,41)</sup>.