

Participación del hierro en la inmunidad y su relación con las infecciones

Andrés Soyano y Miguel Gómez

Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas

RESUMEN. Las evidencias experimentales acumuladas en los últimos años demuestran que el hierro es un elemento fundamental para el normal desarrollo del sistema inmunitario y para su adecuado funcionamiento, de manera que su deficiencia afecta profundamente la capacidad del sistema de montar una efectiva respuesta. El papel que el hierro desempeña en la inmunidad se manifiesta en primer lugar, dentro de los procesos de inmunidad innata. El hierro es un elemento necesario para la proliferación y maduración de las células inmunitarias, particularmente de los linfocitos, asociados con la generación de una respuesta específica frente a agentes infecciosos. El organismo tiene la capacidad a través de proteínas tales como la transferrina y la lactoferrina de reducir la disponibilidad de hierro para consumo por elementos infecciosos.

El hierro es también un elemento esencial para la proliferación de muchas bacterias, parásitos y células neoplásicas, por lo cual, un exceso de hierro en el organismo potencialmente facilitaría el desarrollo de infecciones y la invasión por células tumorales. El sistema inmunitario posee mecanismos bacteriostáticos que reducen la disponibilidad del metal, interfiriendo así con el crecimiento bacteriano, y además utiliza el hierro como intermediario en la producción de moléculas bactericidas.

Palabras clave: Hierro, inmunidad, deficiencia de hierro, infección.

SUMMARY. Role of iron in immunity and infection. Experimental evidence in the last decades show that iron is a fundamental element for normal development of the immune system. Its deficiency affects the capacity to have an adequate immune response. The role of iron in immunity is necessary for immune cells proliferation and maturation, particularly lymphocytes, associated with the generation of a specific response to infection. The body has the capacity to reduce the iron availability to be consumed by infectious elements by proteins such as transferrin and lactoferrin. Also, iron is essential for the proliferation of bacteria, parasites, and neoplastic cells. Thus excess iron could potentially facilitate the development of infections and the invasion of tumoral cells. The immune system has bacteriostatic mechanisms that reduce the availability of the metal, interfering with bacterial growth. Additionally the system uses iron as the intermediary in the production of bacteriostatic cells.

Keywords: Iron deficiency, immunity, infection.

INTRODUCCION

El hierro es un elemento fundamental para el hombre, no sólo desde el punto de vista económico, cultural, social, e histórico, sino también desde una perspectiva biológica. En este último caso, ha sido claramente establecida la vital importancia de este metal para el crecimiento y desarrollo humano, además de una gran variedad de especies biológicas, inclusive las más inferiores como las bacterias. La importancia del metal se refleja en la gran atención que se ha dedicado a su estudio, en virtud de lo cual se ha acumulado una enorme masa de conocimientos sobre su función biológica. Las alteraciones en su metabolismo, particularmente su deficiencia, están consideradas entre los trastornos nutricionales más frecuentes en el mundo, tanto en países desarrollados como en aquellos llamados, eufemísticamente, en vías de desarrollo. La principal consecuencia de una reducida utilización de este

metal por el organismo es la anemia por deficiencia de hierro, con sus diversos grados de severidad. Además se producen otras anomalías tales como alteraciones en el crecimiento y desarrollo, retardo en la maduración de las capacidades intelectuales y neurológicas, trastornos en el epitelio gastrointestinal, y alteraciones en diversos componentes inmunitarios. Asimismo, la sobrecarga o exceso de hierro también produce importantes trastornos orgánicos y afecta igualmente el sistema inmunitario.

ABC de la química biológica del hierro

El hierro se clasifica químicamente como un metal de transición; su estructura orbital (electrónica) le permite cambiar fácilmente su estado de oxidación mediante la pérdida o ganancia de un electrón, por lo cual se encuentra bajo dos formas iónicas: la ferrosa (Fe^{2+}) y la férrica (Fe^{3+}). Esta característica le confiere excelentes propiedades para partici-

par en los procesos biológicos de oxidación-reducción (transferencia de electrones), de gran importancia para el metabolismo celular. A su vez, lo convierten en un peligroso metal para catalizar la formación de intermediarios inestables, llamados también radicales libres, los cuales son altamente tóxicos (1). Los daños celulares inducidos por estos radicales resultan de la peroxidación de los lípidos de las membranas, de la ruptura del ADN, de la inactivación de diversas enzimas (i.e., de la vía glicolítica, de la cadena respiratoria, etcétera), y por alteración de los reservorios de calcio. Toda una espada de doble filo.

En los sistemas biológicos el hierro suele encontrarse unido a proteínas llamadas metaloproteínas férricas, las cuales pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- Las que forman complejos reversibles con Fe (ferritina, la transferrina y lactoferrina).
- Las que tienen capacidad de combinarse reversiblemente con el oxígeno (hemoglobina y mioglobina).
- Las que tienen función enzimática, especialmente las que participan en funciones de oxidación-reducción (redox), (citocromos y ribonucleótido-reductasas).

Hierro e inmunidad

El papel que el hierro desempeña en la inmunidad se manifiesta en tres aspectos fundamentales. En primer lugar, dentro de los procesos de inmunidad innata (llamada también primera línea de defensa inmunitaria) parte de los mecanismos bactericidas y bacteriostáticos dependen del funcionamiento de moléculas férricas; en segundo lugar, es un elemento necesario para la proliferación y maduración de las células inmunitarias, particularmente de los linfocitos, asociados con la generación de una respuesta específica frente a agentes infecciosos. El tercer aspecto es la capacidad que tiene el organismo, a través de proteínas tales como la transferrina y la lactoferrina de reducir la disponibilidad de hierro para consumo por elementos infecciosos.

Las primeras indicaciones de la participación del hierro y de las proteínas asociadas o relacionadas con él en el proceso inmunitario, se derivan de las observaciones hechas en 1946 por Schade y Caroline (2). Estos investigadores fueron los primeros en determinar la presencia en el plasma humano de transferrina (TF) y de demostrar su capacidad para interferir con los procesos de proliferación bacteriana (efecto bacteriostático) *in vitro*. Si bien se considera que la TF es fundamentalmente una proteína transportadora de hierro su verdadero papel como componente antibacteriano *in vivo* es materia de discusión. En este sentido, el papel de la lactoferrina (LF) está mejor establecido. La LF es una proteína captadora de hierro que posee una afinidad por el metal 300 veces mayor que la de la transferrina. La mayor parte se encuentra en las secreciones orgánicas externas (saliva, leche, secreciones gastrointestinales, seminales y vaginales, lágrimas, etcétera), donde usualmente existe una flora bacteriana, cuyo desarrollo suele estar controlado o limitado (3). Por ejemplo, la presencia de LF en la saliva limita el crecimiento del *Actinobacillus*

actinomycetens comitans, un agente potencialmente patógeno involucrado en la producción de periodontitis (4); por otra parte, se cree que el incremento de los niveles de LF que se observa en pacientes con fibrosis quística puede contribuir a la menor incidencia de caries que se observa en estos pacientes (5). La concentración de LF en el plasma y en el líquido cefaloraquídeo es baja, pero se incrementa en procesos inflamatorios, por lo cual se la ha considerado como una de las proteínas de fase aguda. En este caso, el incremento de concentración es debido a su secreción a partir de los gránulos de los neutrófilos. Recientemente se ha identificado en ratones una proteína denominada Nramp 1 (Natural resistance-associated macrophage protein), la cual es codificada por el gen *Bcg*, que confiere resistencia a la infección con gérmenes tales como micobacterias, leishmanias y salmonelas. Precisamente dicha proteína está presente en la membrana de los lisosomas macrofágicos, y aunque su función no se conoce con exactitud, se ha propuesto que actúa reduciendo los niveles de hierro intracelular, el cual sería transportado hacia los fagolisosomas donde se utilizaría para catalizar la producción de radicales libres tóxicos para los gérmenes fagocitados (6).

Deficiencia de hierro e inmunidad celular y humoral

La importancia del hierro en la inmunidad se pone de manifiesto sobre todo cuando existe una deficiencia del metal. Es ampliamente conocido que la deficiencia de hierro afecta de una manera notable a la eritropoyesis, reflejando de esa manera, el mayor requerimiento de ese proceso, puesto que alrededor del 70% del hierro es utilizado en la formación de hemoglobina. Pero además, también afecta otros sistemas, notablemente el sistema nervioso, el sistema inmunitario y las mucosas.

Las alteraciones inmunitarias celulares asociadas con la deficiencia de hierro en estudios clínicos son variadas: reducción de la reacción de hipersensibilidad tardía frente a diversos antígenos (7,8), disminución de la capacidad proliferativa de linfocitos en cultivo en respuesta a mitógenos y antígenos (9,10), y reducción del número de linfocitos T circulantes (11). Estas observaciones han sido confirmadas en modelos experimentales en ratas, ratones y cobayos, en donde además se ha observado una disminución en la celularidad de órganos linfoides, tales como bazo, timo y ganglios linfáticos, además de alteraciones de la linfopoyesis esplénica y tímica, y en la estructura organizativa de estos órganos en ratas lactantes, y en general una disminuída capacidad de respuesta. Es posible que todas estas observaciones puedan explicarse por una disminución en la capacidad proliferativa de las células linfoides debido a una reducción en la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa, cuya consecuencia es una reducción en la síntesis de ADN.

Con respecto a la inmunidad natural mediada por células NK (asesinas), en ratas y ratones que han desarrollado tumores malignos y a la vez son deficientes de Fe, se ha demostrado una

reducción en la actividad citolítica de estas células. Igualmente la función secretoria de los macrófagos con relación a ciertas citoquinas, tales como MIF (Factor Inhibitorio de Migración de Macrófagos), interferón e interleukina 1 también está afectada. El interferón es un potente activador de la actividad de linfocitos NK y de otros macrófagos, no sólo contra células tumorales, sino también contra células infectadas por virus, y la IL-1 es una molécula importante en la regulación de la respuesta de fase aguda ante las infecciones. El MIF es importante en el proceso de generación de la hipersensibilidad tardía. Por su parte, el componente humoral de la respuesta inmunitaria parece afectarse menos por la deficiencia de hierro. Varios estudios sobre el nivel de inmunoglobulinas totales o anticuerpos específicos en suero no han podido demostrar un efecto consistente en pacientes deficientes (7,12). La producción de anticuerpos antitetánicos y antidiftéricos se ha encontrado normal o discretamente elevada, cuando se estudia su nivel basal o luego de un reto antigénico. En ratas deficientes de hierro los niveles de IgA (la inmunoglobulina secretoria) en saliva, leche y suero no están alterados. Sin embargo, en otros experimentos, en los cuales se han usado ratas lactantes y técnicas más sensibles para medir la producción de anticuerpos, se ha demostrado una disminución en la respuesta humoral frente a un reto con eritrocitos de carnero. Es interesante notar que en estos modelos experimentales la corrección de la deficiencia férrica no mejoró a corto plazo la respuesta inmunitaria.

Con relación a la inmunidad innata, algunos autores han reportado una disminución del número de fagocitos circulantes y una reducción de la capacidad bactericida de los neutrófilos (13). En ratas lactantes, otros autores han reportado un incremento en el número de neutrófilos circulantes, pero la actividad fagocítica per se, corregida para el número de células, está disminuída significativamente. Esto se ha interpretado como una migración de granulocitos no totalmente competentes de la médula ósea hacia la sangre.

También se han reportado alteraciones en la producción de ciertas citoquinas, tales como IL-2 (14) y TNF- (15). Sin embargo, Bhaskaram et al. (16) reportaron una secreción normal de IL-1 por macrófagos de niños deficientes en hierro.

Estudios experimentales *in vitro*

Diversos estudios *in vitro* han demostrado claramente que el hierro es captado por linfocitos a partir del medio de cultivo durante el proceso de proliferación estimulado por mitógenos o antígenos (17-19). A su vez, tal efecto queda confirmado en experimentos donde se demuestra que la adición de desferrioxamina, un potente quelante de hierro, inhibe la proliferación linfocitaria inducida por mitógenos del tipo de la fitohemaglutinina (20,21). De hecho, durante la activación linfocitaria uno de los eventos que ocurre más tempranamente es la expresión de receptores de transferrina, mediante los cuales los linfocitos internalizan transferrina, de la cual toman

el hierro que requieren para sus procesos metabólicos. La ausencia de transferrina de medios de cultivo interfiere con la activación linfocitaria.

Numerosos estudios *in vitro* han señalado el efecto inhibitorio que sales de hierro, particularmente el citrato férrico, ejercen sobre diferentes funciones y parámetros del sistema inmunitario: fagocitosis por polimorfonucleares humanos (22,23) o de conejos (24), capacidad tumoricida de macrófagos múridos (25,26), disminución de la formación de rosetas por parte de linfocitos T (19,27), respuesta proliferativa ante estímulos mitogénicos (18,19,28), reacción mixta de linfocitos (29), actividad de células NK (26), y proporción de linfocitos CD4+ (30). En estos casos hay que recalcar que si bien tales observaciones son consistentes y reproducibles, tales efectos no se deben a un efecto directo del hierro en sus formas fisiológicas, sino a la formación de complejos polinucleares del metal que se forman en cultivo y que interfieren en forma no fisiológica con las funciones de las células inmunitarias (19). Estos resultados han sido comprobados por otros autores en diferentes modelos experimentales. Un efecto similar se logra mediante la adición de ferritina a los medios de cultivo (28,31), efecto inhibitorio que también se extiende a los procesos de mielopoyesis y eritropoyesis (32,33).

Estudios *in vitro* han demostrado un efecto inhibitorio de la deficiencia de hierro sobre el metabolismo celular (34), lo cual en cierta forma podría explicar la reducción en la capacidad proliferativa de las células inmunitarias observadas por otros autores. Kuvibidila et al. (35) han postulado que alteraciones en la activación de la proteinkinasa C podría ser uno de los posibles mecanismos de la disminuída proliferación linfocitaria observada en ratones deficientes de hierro.

Hierro e infección

La evidencia presentada anteriormente demuestra claramente que el hierro es fundamental para el desarrollo de una respuesta inmunitaria adecuada y totalmente efectiva, de manera que la deficiencia del metal interfiere con los mecanismos de defensa del organismo. Podría decirse que, bajo tales condiciones, la susceptibilidad a las infecciones estaría aumentada, pero para ello hay que tomar en cuenta también los requerimientos férricos de los agentes infecciosos involucrados. Se ha establecido que la gran mayoría de los agentes infecciosos requieren hierro para su proliferación, y para satisfacer esos requerimientos han desarrollado variados mecanismos que le permiten obtenerlo a partir del contenido tisular del huésped o de su medio ambiente. Las moléculas involucradas en estos procesos han recibido el nombre genérico de sideróforos, entre las cuales se conocen algunas como la desferrioxamina, que tiene uso terapéutico en el tratamiento de la sobrecarga de hierro. Por su parte, el huésped utiliza proteínas que le permiten mantener el hierro en forma no tóxica, tal es el caso de la ferritina y de la transferrina, y aún más, para hacerlo inasequible a los microorganismos, tal es el

caso de la lactoferrina. Por lo tanto, la aparición de un cuadro infeccioso clínico va a depender no solo del estado del sistema inmunitario, cuya reserva o capacidad es bastante grande, sino también del status férrico del individuo y de la patogenidad de los microorganismos.

A) Estudios clínicos

Desde finales del siglo XIX se comenzó a establecer la existencia de una estrecha relación entre el status férrico de las personas y la susceptibilidad a ciertas infecciones. Trousseau (36) observó que el tratamiento con hierro de pacientes con tuberculosis inactiva frecuentemente producía una recurrencia clínica de la enfermedad. Algo similar fue observado en la década de 1970 en pacientes con malaria (37). Por otra parte, los primeros estudios que demuestran un efecto importante de la deficiencia de hierro sobre la susceptibilidad a las infecciones en niños datan de la década de 1920 (38), de donde surgió la recomendación de fortificar la leche bovina para uso infantil, lográndose una mejoría en las cifras de hemoglobina y hematocrito, y una reducción de 50% en la incidencia de infecciones respiratorias y gastrointestinales. Una plétora de estudios posteriores en condiciones clínicas tanto de deficiencia como de sobrecarga de hierro han arrojado resultados variables; por una parte, una gran mayoría apunta hacia la presencia de un incremento en la susceptibilidad a las infecciones, de mayor o menor grado, pero hay que apuntar que existen unos cuantos estudios en los cuales no se ha podido demostrar tal condición.

Paralelamente al incremento en la susceptibilidad a las infecciones, en otros estudios se ha demostrado una disminución en la actividad bactericida y bacteriostática de los neutrófilos, asociada con alteraciones en la actividad quimiotáctica y en la generación del estallido respiratorio, que es esencial para la generación de moléculas tóxicas para las bacterias. En general, tales alteraciones fueron revertidas luego de dos semanas de tratamiento con hierro oral o parenteral.

A lo largo de los años la relación deficiencia férrica - infección ha sido confirmada en numerosos estudios, pero a su vez han surgido algunos aspectos aparentemente paradójicos. Por un lado, se ha observado que determinadas poblaciones en las cuales se presenta una alta incidencia de anemia por deficiencia de hierro, también muestran una alta frecuencia de enfermedades infecciosas, asociada en muchos casos con alteraciones del sistema inmunitario; sin embargo, por otro lado, también se ha observado una elevada incidencia de infecciones en personas, particularmente en niños, que han recibido dosis elevadas de hierro oral o parenteral, y también en individuos que sufren de enfermedades asociadas con sobrecarga de hierro. La explicación de la aparente paradoja mencionada antes estriba en el delicado balance que se establece entre los requerimientos metálicos de los agentes infecciosos involucrados y los del huésped por este metal, que lo requiere para multitud de procesos fisiológicos, pero en este caso, particularmente para la generación de una adecuada

respuesta inmunitaria. Debemos tomar en cuenta también que la deficiencia de hierro podría afectar mecanismos de defensa no inmunitarios tales como el normal mantenimiento de las barreras epiteliales y mucosas, y así favorecer la invasión de microorganismos. Por otra parte, en los casos de sobrecarga de hierro, otro aspecto que debe ser tomado en cuenta son las propiedades tóxicas del hierro, que afectarían negativamente las defensas del organismo.

Los numerosos estudios clínicos y epidemiológicos sobre la relación hierro e infección han provisto evidencias indirectas de la existencia de tal relación, aunque en algunos casos esas evidencias son variables, e incluso contradictorias, por lo cual, aunque son consistentes y abundantes, no han sido universalmente aceptadas, y de cierta manera son susceptibles a ciertas críticas. La principal se deriva del hecho de que, con enorme frecuencia, los individuos estudiados con deficiencia de hierro, tienen concomitantemente anemia, otras deficiencias nutricionales, tanto de micronutrientes (por ejemplo Zn o Cu) como proteico-calórica, además de diversas parasitosis. Debe también tomarse en cuenta que, cuando existe deficiencia de Fe, la absorción de ciertos metales tóxicos como el plomo (Pb) suele estar aumentada, lo cual contribuye a oscurecer más el panorama. Por todo lo anterior es difícil concluir de estos estudios, que es el hierro el único o el principal responsable de los trastornos observados. Además, los estudios clínicos y epidemiológicos a veces no pueden ser comparados entre sí debido a las diferencias en los tipos de poblaciones estudiadas, status socioeconómico, diseño experimental y metodología utilizada; por otra parte, tales estudios no dejan de ser simplemente descriptivos, de manera que las alteraciones moleculares y celulares inducidos por o asociados con los desbalances férricos no han sido totalmente clarificados en esos sistemas. Por esa razón, muchos investigadores han recurrido a la experimentación animal *in vivo*, particularmente en ratas y ratones, y a la experimentación *in vitro*, que permite también el uso de células humanas.

B) Estudios experimentales

En modelos animales se ha demostrado que la deficiencia de hierro aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Por ejemplo, ratas deficientes de hierro son incapaces de eliminar adecuadamente una dosis infecciosa de *Salmonella typhimurium* administrada oralmente (39) y son menos resistentes a infecciones por estreptococos (40). Por otra parte reduce la respuesta de anticuerpos frente a una inmunización con toxoide tetánico (41).

En el caso de las parasitosis, la mayoría de los estudios se han enfocado hacia los protozoarios. En estudios clínicos se ha observado un incremento de la parasitemia después de administrar un suplemento de hierro a pacientes palúdicos (37). Paradójicamente, en infecciones experimentales con esporozoitos de *Plasmodium yoelii* en ratones deficientes de hierro se ha observado un mayor desarrollo del parásito en el hígado y una más temprana parasitemia (42), mientras que en

ratones infectados con *Trypanosoma cruzi* se produce un incremento de la parasitemia después de la inyección de hierro dextrán (43). En el modelo murino de infección con *Ascaris suum*, una dieta deficiente de hierro no influye en la carga parasitaria pero si la resistencia a infección luego de una inmunización (44). Estudios realizados en nuestro laboratorio en ratones deficientes de hierro infectados con larvas de *Schistosoma mansoni* demuestran que estos animales presentan una carga parasitaria reducida, así como una reducción del número y tamaño de los granulomas hepáticos, y una disminución de las inmunoglobulinas totales y de los anticuerpos dirigidos contra antígenos solubles del huevo. Además se evidenció una reducción en la proliferación linfocitaria y en la producción de interleuquina 2, aunque no de interleuquina 4 (45).

Sobrecarga de hierro, inmunidad e infección

La sobrecarga o exceso de hierro en el organismo también afecta la función inmunitaria. Por ejemplo, en pacientes con talasemia mayor y hemosiderosis se ha demostrado una reducción en la actividad de las células NK, así como una disminución en la función fagocítica y bactericida de los neutrófilos sanguíneos en pacientes sobrecargados sometidos a diálisis (46,47). En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia agresiva se produce una hiperferremia acompañada con aumento de la saturación de transferrina, lo cual se asocia con un incremento en la susceptibilidad a las infecciones. El incremento en la saturación de transferrina se ha asociado con un incremento en la tasa de crecimiento *in vitro* de ciertas bacterias tales como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

Tanto la transferrina como la lactoferrina tienen efecto bacteriostático *in vitro* para diferentes tipos de bacterias (48-50). En condiciones normales sólo un tercio de la transferrina sanguínea se encuentra saturada con hierro, lo que le confiere una gran capacidad para captar hierro libre de los líquidos biológicos. En condiciones de sobrecarga de hierro, la saturación de la transferrina llega a su mayor nivel, y esto compromete sus propiedades bacteriostáticas. Aunque la susceptibilidad a las infecciones no es la característica fundamental de la sobrecarga de hierro, se han descrito numerosos casos de infecciones en estos pacientes, a menudo debido a gérmenes poco comunes u oportunistas (48,51,52) (Tabla 1).

TABLE 1
Infecciones asociadas con sobrecarga de hierro

BACTERIANAS: *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio vulnificus*, *Escherichia coli*.
FUNGICAS: *Cunninghamella bertholletiae*, *Rhizopus oryzae*, *Mucor sp.*

Hierro, inmunidad y neoplasia

Muchos de los conceptos establecidos hasta ahora con

respecto a la relación hierro, inmunidad e infección, pueden aplicarse en el caso de neoplasia, considerada ésta como un agente o elemento invasivo o infeccioso (53-55). El hierro es un nutriente esencial para células tumorales, y muchas de ellas expresan receptores de transferrina en cantidad mayor que las células normales, además de usar hierro no unido a TF para diversas funciones metabólicas. El exceso de hierro podría también predisponer al desarrollo de ciertas neoplasias (56). Por otra parte, el hierro puede actuar como promotor de la invasión neoplásica a través de la inhibición de las defensas inmunitarias. Así por ejemplo, ha sido demostrado que el hierro es capaz de inhibir la actividad tumoricida de macrófagos (57) y también la actividad de linfocitos citolíticos naturales (las llamadas células NK o natural killers) (58).

Respuesta inmunitaria y metabolismo del hierro

Así como las alteraciones en el metabolismo del hierro tienen un efecto sobre el sistema inmunitario y su capacidad de responder frente a diversos estímulos, la respuesta inmunitaria, y particularmente la de tipo innata, es capaz de modular el metabolismo del hierro. Es así como, en pacientes que sufren de infecciones crónicas, tumores malignos avanzados y trastornos autoinmunitarios, suele observarse la llamada anemia de enfermedad crónica, que tiene las características de una anemia por deficiencia de hierro, pero cuya patogénesis no está clara (59,60). En el caso de infecciones crónicas y de tumores malignos, se cree que tal anemia resulta de una sobreestimulación del sistema inmunitario y una sostenida liberación de citoquinas, como el interferón gamma (IFN- γ), el cual, a través de la estimulación de la síntesis de NO, interfiere con el metabolismo del hierro (37,61). Esto se manifiesta en una reconducción del hierro hacia sus depósitos en el sistema retículo endotelial o fagocítico mononuclear, en un intento del sistema inmunitario de incrementar la actividad efectora de los fagocitos contra microorganismo o células tumorales. Es también posible que los altos niveles de ferritina que suelen verse en estas condiciones tenga un efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis, como ha sido demostrado *in vitro*, contribuyendo así a la patogénesis de la anemia (28,33,60).

CONCLUSIONES

Las evidencias experimentales acumuladas en los últimos años demuestran que el hierro es un elemento fundamental para el normal desarrollo del sistema inmunitario y para su adecuado funcionamiento, de manera que su deficiencia afecta profundamente la capacidad del sistema de montar una efectiva respuesta. Por otra parte, el hierro es también un elemento esencial para la proliferación de muchas bacterias, parásitos y células neoplásicas, por lo cual, un exceso de hierro en el organismo potencialmente facilitaría el desarrollo de infecciones y la invasión por células tumorales. A su vez, el sistema inmunitario posee mecanismos bacteriostáticos que reducen la disponibilidad del metal, interfiriendo así con el

crecimiento bacteriano, y además utiliza el hierro como intermediario en la producción de moléculas bactericidas. Tal efecto se extiende además a la respuesta antitumoral.

REFERENCIAS

1. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev Biochem* 1989;58:79.
2. Schade AL, Carolina L. An iron binding component in human blood plasma. *Science* 1946;104: 340.
3. Sánchez L, Calvo M, Brock JH. Biological role of lactoferrin. *Arch Dis Child* 1992;67: 657-661.
4. Kalmar JR, Arnold RR. Killing of *Actinobacillus actinomycetem comitans* by human lactoferrin. *Infect Immun* 1988;56: 2552-2556.
5. Smith QT, Krupp M, Hamilton MJ. Salivary lactoferrin in cystic fibrosis. *Devel Biol Med* 1981;9:1040-1041.
6. Zwilling BS, Kuhn DE, Wikoff L, Brown D, Lafuse W. Role of iron in Nramp1-mediated inhibition of mycobacterial growth. *Infect Immun* 1999;67:1386-1392.
7. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr*. 1975;86:899-902.
8. Krantman HJ, Young SR, Ank BJ, et al. Immune function in pure iron deficiency. *Am J Dis Child* 1982;136: 840-844.
9. Joynson DHM, Jacobs A, Walker DM, Dolby AF. Defect in cell mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1972;2:1058.
10. Bhaskaram C, Reddy V. Cell-mediated immunity in iron- and vitamin-deficient children. *Br Med J* 1975;3:522.
11. Berger J, Schneider D, Dyck JL, et al. Iron deficiency, cell-mediated immunity and infection among 6-36 month-old children living in rural Togo. *Nutr Res* 1992;12: 39-49.
12. Bagchi K, Mohanram M, Reddy V. Humoral immune response in children with iron deficiency. *Br Med J* 1982;208: 1249.
13. Kulapongs P, Vithayasai V, Suskind R, Olsen RE. Cell mediated immunity and phagocytosis and killing in children with severe iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1974;2:689.
14. Galan P, Thibault H, Preziosi P, et al. Interleukin 2 production in iron-deficient children. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:421-426.
15. Muñoz C, Olivares M, Schlesinger L, et al. Increased *in vitro* tumor necrosis factor- production in iron deficiency anemia. *Eur Cytokine Netw* 1994;401-404.
16. Bhaskaram C, Sharada K, Sivacumar B, Rao KV, Nair M. Effect of iron and vitamin A deficiencies on macrophage function in children. *Nutr Res* 1989;9:35.
17. Lipsky JJ, Lietman PS. Iron and deferoxamine in lymphocyte blastogenesis. *J Immunopharmacol* 1980;2:179-187.
18. Bryan CF, Leech SH. The immunoregulatory nature of iron. I. Lymphocyte proliferation. *Cell Immunol* 1983;75:71-79.
19. Soyano A, Fernández E, Romano E. Suppressive effect of iron on *in vitro* lymphocyte function: Formation of iron polymers as a possible explanation. *Int Arch Allergy Applied Immunol* 1985;76: 376-378.
20. Taylor PG, Soyano A, Romano EL, Layrisse M. Physiological and non-physiological forms of iron affect differently proliferation and ferritin synthesis in human mononuclear cells *in vitro*. *Tohoku J Exp Med* 1987;153: 285-293.
21. Taylor PG, Soyano A, Romano EL, Layrisse M. Iron and transferrin uptake by phytohemagglutinin-stimulated human peripheral blood lymphocytes. *Microbiol Immunol* 1988;32:949-955.
22. Van Asbeck BS, Marx JJM, Struyvenger A, Van Kats JH, Verhoen J. Effect of iron (III) in the presence of various ligands on the phagocytic and metabolic activity of human polymorphonuclear leucocytes. *J Immunol* 1984;132:851-856.
23. Hoepelman IM et al. Polynuclear iron complexes impair the function of polymorphonuclear granulocytes. *Br J Haematol* 1988;68: 385.
24. Ward PA, Goldschmith P, Greene D. Suppressive effects of metal salts on leucocyte and fibroblastic function. *J Reticuloendothel Soc* 1975;18:313-318
25. Weinberg ED, Hibbs JB. Endocytosis of red blood cells or hemoglobin by activated macrophages inhibits their tumoricidal effect. *Nature* 1977;269:245-247.
26. Nishiya K, Horwitz DA. Contrasting effects of lactoferrin on human lymphocyte and monocyte natural killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 1982;129: 2519-2523.
27. Nishiya K et al. Regulation of expression of a human lymphoid cell surface marker by iron. *Cell Immunol* 1980;53:71-83.
28. Soyano A, Pons H, Montañón R, Romano E, Müller-Soyano A, Somoza R. Effect of iron compounds on the immune response *in vitro*. En: *Recent Adv Pharmacol Therap*. Velasco M et al. (Eds), Elsevier Science Publishers. 1989.
29. Bryan CF et al. Differential inhibition of the MLR by iron: association with HLA phenotype. *Immunogenetics* 1981;12:129-140.
30. Good MF et al. The effect of iron (Fe³⁺) on the cloning efficiency of human memory T4 lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1986;66:340.
31. Matzner Y et al. Suppressive effect of ferritin on *in vitro* lymphocyte function. *Br J Haematol* 1979;42:345.
32. Broxmeyer HE et al. The influence of purified recombinant human heavy-subunit and light-subunit ferritins on colony formation *in vitro* by granulocyte-macrophage and erythroid progenitor cells. *Blood* 1986;68:1257.
33. Broxmeyer HE et al. Suppressive effects *in vivo* of purified recombinant human H-subunit (acidic) ferritin on murine myelopoiesis. *Blood* 1989;73:74.
34. Dallman PR, Beutler E, Finch CA. Effects of iron-deficiency exclusive of anaemia. *Br J Haematol* 1978;40:179-184.
35. Kuvibidila S, Baliga BS, Murthy KK. Impaired protein kinase C activation as one of the possible mechanisms of reduced lymphocyte proliferation in iron deficiency in mice. *Am J Clin Nutr* 1991;54: 944-950.
36. Trousseau A. *Lectures on clinical medicine*. New Sydeham Society, Londres 1882.
37. Murray MJ, Murray CJ, Murray AB, Murray MB. Refeeding - malaria and hyperferraemia. *Lancet* 1975;1: 653-654.
38. Mackay HNM. Anaemia in infancy: its prevalence and prevention. *Arch Dis Child* 1928;3:117-146.
39. Baggs RB, Miller SA. Nutritional iron deficiency as a determinant of host resistance in the rat. *J Nutr* 1973;103:1554-1560.
40. Chandra RK. Iron and immunocompetence. *Nutr Rev* 1976;34:129-132.

41. Nalder BN, Mahoney AW, Ramakrishnan R, Hendricks DG. Sensitivity of the immunological response to the nutritional status of the rat. *J Nutr* 1972;102:535-542.
42. Goma J, Reina L, Miltgen F, Mazier D. Effects of iron deficiency on the hepatic development of *Plasmodium yoelii*. *Parasite* 1995;2: 351-356.
43. Pedrosa ML, Nicoli JR, Silva ME, Silva ME, Silva MEC, Vieira LQ, Bambirras EA, Vieira EC. The effect of iron nutritional status on *Trypanosoma cruzi* infection in germfree and conventional mice. *Comp Biochem Physiol* 1993;106 A: 813-821.
44. Laubach HE. Alteration in *Ascaris suum* larval burdens, eosinophil numbers, and lysophospholipase activity associated with low levels of dietary iron. *J Parasitol* 1989;75: 317-320.
45. Gómez M, Cesari I, Soyano A. Efecto del hierro sobre la proliferación linfocitaria y la producción de citoquinas en ratones infectados con *Schistosoma mansoni*. *Acta Cient Ven* 1998;49 (suplem 2): 260.
46. Flament J et al. Impairment of phagocyte oxidative metabolism in hemodialysed patients with iron overload. *Clin Nephrol* 1986;25: 227.
47. Cantinieaux B et al. Neutrophil dysfunctions in thalassemia major: The role of iron overload. *Eur J Haematol* 1987;39: 28.
48. Bullen JJ, Spaulding PB, et al. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. *Arch Intern Med* 1991;151:1606.
49. Reiter B, Brock J, Steel E. Inhibition of *Escherichia coli* by bovine colostrum and post-colostral milk. II. The bacteriostatic effect of lactoferrin on a serum susceptible and serum resistant strain of *E. coli*. *Immunology* 1975;28:83.
50. Lawrence T III, Biggers C, Simonton P. Bacteriostatic inhibition of *Klebsiella pneumoniae* by three human transferrins. *Ann Hum Biol* 1977;4:281.
51. Abbot M, Galloway A, Cunningham J. Haemochromatosis presenting with a double *Yersinia* infection. *J Infect* 1986;13:143.
52. Brennan R, Crain , et al. *Cunninghamella*: a newly recognized cause of rhinocerebral mucormycosis. *Am J Clin Pathol* 1983;80: 98.
53. Weinberg ED. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol Revs* 1984;64:65-102.
54. Weinberg ED. Iron depletion: a defense against intracellular infection and neoplasia. *Life Sci* 1992;50:1289-1297.
55. Weinberg ED. Roles of iron in neoplasia: promotion, prevention and therapy. *Biol Trace Elem Res* 1992;34:123-140.
56. Stevens RG. Iron and the risk of cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990;7:177-181.
57. Green R, Esparza I, Schreiber R. Iron inhibits the non-specific tumoricidal activity of macrophages. *Ann NY Acad Sci* 1988;526:301-309.
58. Akbar AN, Fitzgerald-Bocarsly PA, de Sousa M, Giardina PJ, Hilgartner MW, Grady RW. Decreased natural killer activity in thalassemia major: a possible consequence of iron overload. *J Immunol* 1986;136:1635-1640.
59. Bain BJ. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. *Curr Opin Hematol* 1999;6: 89-94.
60. Weiss G, Wachter H, Fuchs D. Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. *Immunol Today* 1995;16: 495.
61. Oppenheimer SJ, Gibson FD, McFarlane SB et al. Iron supplementation increases prevalence and effect of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80: 613-612.