

Metabolismo férrico y enfermedad cardiovascular

J. Joven

Laboratoris Clínics. Hospital Universitari de Sant Joan. Reus. Tarragona. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

Hace más de 20 años, Sullivan formuló la hipótesis que nos ocupa¹. La diferencia máxima entre sexos en la concentración sérica de ferritina se alcanza a los 45 años y es de un 300% (más en varones que en mujeres); a esa misma edad se alcanza la máxima diferencia sexual en la incidencia de enfermedad cardiovascular y también es de aproximadamente un 300%. Esta diferencia podría deberse a la diversa capacidad de almacenar el hierro, lo que, a su vez, explicaría la baja incidencia de cardiopatía isquémica en zonas donde es muy frecuente la deficiencia en hierro nutricional. Esta hipótesis genera anualmente unos 40-50 artículos publicados. También el cobre, con menos éxito, se ha involucrado en la patogenia de la arteriosclerosis².

Algunos estudios epidemiológicos apoyan esta hipótesis, utilizando diversas medidas del hierro corporal y la presencia en heterocigosis de la mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis^{3,4}. Esta teoría parece gozar de cierta credibilidad en la comunidad médica (al menos en Finlandia y otros países nórdicos), principalmente por 2 razones: porque es plausible y concuerda con la hipótesis de la oxidación, y por otro lado, porque de ser cierta sería fácil una intervención por medio de la simple donación de sangre.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria. A cualquier concentración de lipoproteínas en plasma, puede demostrarse retención o depósito de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la matriz extracelular. Las células de la pared arterial secretan, por su propio metabolismo normal, diversas sustancias oxidantes (entre ellas

el hierro) que rápidamente provocan la oxidación de los lípidos atrapados. La oxidación de los lípidos de las LDL provoca, finalmente, el reclutamiento de monocitos, que se convierten en macrófagos de gran capacidad oxidativa que alteran la apoproteína B. En consecuencia, el receptor de las LDL pierde su capacidad de reconocerlas y entran en juego otros receptores no regulados por el contenido en colesterol de las células. El resultado es una masiva acumulación de colesterol y, por tanto, las células espumosas.

El hierro es primordial en la iniciación y la propagación de la peroxidación lipídica, básicamente a través de la captación de átomos de hidrógeno de los ácidos grasos, mediante radicales hidroxilo, el ión perferriilo o catalizando directamente la peroxidación. El hierro, si está disponible, también puede dañar directamente el endotelio vascular, y la infusión de quelantes del hierro puede mejorar la disfunción endotelial e impedir la proliferación del músculo liso vascular⁵. El concepto fundamental que se debe considerar aquí es precisamente el de la disponibilidad de ese hierro. El organismo, obviamente, ha de protegerse de un elemento así, que es capaz de generar radicales libres tan tóxicos para la célula. La cantidad de hierro de un adulto oscila entre 2 y 4 g y permanece unido a proteínas para evitar la oxidación incontrolada; estas proteínas son la hemoglobina, la mioglobina, la transferrina y la ferritina. La ferritina, en particular, se considera una proteína de almacenamiento, tiene un peso molecular de 440.000 y cada molécula puede acomodar en su interior hasta 4.500 átomos de Fe³⁺. La expresión y la síntesis de ferritina por parte de la célula, por tanto, sería un mecanismo antioxidante de primer orden. El problema estriba en que no hay una medida clínicamente aceptable de la ferritina intracelular y hemos de conformarnos con la medición de la ferritina sérica, que en esencia apenas contiene hierro, porque hay una cierta correlación con la cantidad de ferritina den-

Correspondencia: Dr. J. Joven.
Laboratoris Clínics. Hospital Universitari de Sant Joan. Reus.
Universitat Rovira i Virgili. 43201 Reus. Tarragona. España.

Recibido el 3 de febrero de 2004 y aceptado el 3 de febrero de 2004.

tro de los tejidos. Un segundo problema muy grave es que la ferritina sérica es un reactante de fase aguda, muy sensible a la inflamación y a enfermedades como el cáncer y la propia inflamación vascular de la arteriosclerosis. Para terminar de completar el cuadro, la transferrina es un reactante de fase aguda negativo frente a ciertas infecciones. El organismo se defiende de algunas infecciones escondiendo el hierro a las bacterias que lo necesitan para su supervivencia; algunas de estas infecciones están involucradas en la patogenia de la arteriosclerosis. En suma, no existe una variable ideal que ayude a medir el hierro disponible o incluso los depósitos de hierro, aunque se ha sugerido que un marcador aceptable sería el cociente entre la fracción soluble del receptor de transferrina y la ferritina sérica⁶. Sin ese instrumento, será difícil probar la hipótesis y explicar los datos conflictivos obtenidos en estudios observacionales en los que se utilizaban variables distintas a la ferritina sérica para evaluar el contenido en hierro del organismo. Éstos han sido ya bien revisados por Danesh y Appleby⁷ en un metaanálisis que arrojó resultados difícilmente explicables. Unos apoyan la hipótesis y otros no, pero por los argumentos previamente expuestos, puede decirse que ni unos ni otros aportan pruebas científicas válidas en ningún sentido.

De los que sí utilizan la ferritina sérica como medida de depósito de hierro, algunos apoyan la hipótesis, especialmente los ya citados^{3,4} y un estudio internacional que aprovecha la diferencia en hierro entre los pobladores de diversas naciones, por la variabilidad en su nutrición⁸. Más recientemente, en un estudio llevado cabo en una cohorte muy grande, se demostró un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio y de mortalidad tanto cardio como cerebrovascular en mujeres participantes, con depósitos de hierro elevados y heterocigotos para una mutación en el gen de la hemocromatosis⁹. Asimismo, en un subestudio del Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study⁶, los resultados fueron muy llamativos y aparentemente bien sustanciados. En este mismo estudio, se analizó el comportamiento de los individuos donantes habituales de sangre, y los autores del estudio sugerían una cierta protección de este acto altruista. Particularmente, me declaro escéptico en cuanto a sus conclusiones, ya que únicamente observaron un caso de infarto agudo de miocardio en los más de 5 años de seguimiento¹⁰. En el otro lado del espectro, 12 trabajos no han encontrado una relación entre la coronariopatía y la ferritina sérica. Destacaré, en especial, el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study^{11,12}, y me remito al metaanálisis previamente citado⁷. Sin embargo, el es-

tudio clínico más devastador para la hipótesis del hierro es, a mi juicio, el que se realizó a propósito de las autopsias del Hospital Johns Hopkins, entre 1989 y 1992, tomando en consideración que, de ser cierta la hipótesis, la prevalencia de arteriosclerosis en los pacientes con hemocromatosis debería ser mucho mayor que en aquellos con depósitos de hierro normales¹³. No obstante, se observó lesión avanzada en las arterias coronarias del 12% de los pacientes con hemocromatosis y en el 38% de los controles. La arteriografía coronaria efectuada después de la muerte puso de manifiesto enfermedad grave en el 11% de los pacientes con hemocromatosis y en el 33% de los controles. En todos los análisis las diferencias fueron estadísticamente significativas y, aunque los autores, muy cautelosamente, se limitaron a concluir que no había una mayor prevalencia de aterosclerosis en los pacientes con hemocromatosis, lo cierto es que la presencia de la enfermedad protegía de la arteriosclerosis coronaria (*odds ratio* = 0,18; intervalo de confianza del 95%, 0,04-0,73).

También han sido numerosas las aportaciones hechas en animales de laboratorio, en especial ratas, conejos y ratones con deficiencia de apolipoproteína (Apo) E, alimentados con dietas ricas o pobres en hierro, según el diseño experimental, y con ciertas manipulaciones con quelantes del hierro. Incluso los más escépticos hemos de reconocer que los datos obtenidos en el animal de experimentación, en general, se adaptan bien a la hipótesis del hierro y que, por tanto, se trata de una hipótesis biológicamente plausible. No faltan, sin embargo, las notas discordantes y absolutamente contrarias, como que la acumulación de hierro protege a los ratones con deficiencia de Apo E¹⁴. Nuestra modesta aportación^{15,16} es también discordante, aunque de forma indirecta. Provocamos anemia en ratones con deficiencia de Apo E mediante 2 mecanismos: uno con hemólisis tóxica y, por tanto, con hemosiderosis tisular importante, y otro mediante sangrías repetidas muy frecuentes y, por tanto, con depleción de hierro. Las diferencias en el hierro corporal de los ratones era muy notorias y en ambos modelos la arteriosclerosis esperada quedó significativamente atenuada. Concluimos, no sin críticas, que dicho efecto era consecuencia directa de haber creado condiciones hemorreológicas más benignas para las arterias, y que el hierro no desempeñaba papel alguno.

A pesar de todo, Sullivan es fiel a su hipótesis¹⁷. Para marcar el posible camino que se debe seguir, en éste y otros asuntos, personalmente me preocupa el posible sesgo que se deriva de; a) que las revistas no publiquen (o los autores no envíen sus traba-

jos) con la misma facilidad los datos negativos, y b) la tendencia a explicar los datos de acuerdo con la hipótesis disponible, sea cual sea su valor.

Probablemente la única posibilidad de aceptarla o refutarla residiría en un estudio epidemiológico prospectivo, aleatorizado, en el que en uno de los brazos se procediera a extraer de forma controlada cantidades importantes de hierro, es decir, con un coste muy importante. De ser cierta, las posibilidades serían muy interesantes y tendría como efecto secundario que los bancos de sangre siempre estarían bien provistos. Como a Thomas Huxley le gustaba decir, es más probable que la verdad surja de un error que de la ambigüedad.

Bibliografía

1. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-4.
2. Swain J, Gutteridge JM. Prooxidant iron and copper, with ferroxidase and xanthine oxidase activities in human atherosclerotic material. *FEBS Lett* 1995;368:513-5.
3. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11.
4. Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, Egger G, Mair A, Rungger G, et al. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis: results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1625-30.
5. Shah SV, Alam MG. Role of iron in atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:80-3.
6. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyyssonen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of myocardial infarction in men. *Circulation* 1998;97:1461-6.
7. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status. Meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-4.
8. Lauffer RB. Iron stores and the international variation in mortality from coronary artery disease. *Med Hypotheses* 1991;35:96-102.
9. Roest M, Van der Schouw YT, Marx JJ, et al. Heterozygosity for a hemochromatosis gene is associated with cardiovascular health in women. *Circulation* 1999;100:1268-73.
10. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:448-51.
11. Moore M, Folsom AR, Bames RW, Eckfeldt JH. No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:719-23.
12. Eichner JE, Qi H, Moore WE, Sechter E. Iron measures in coronary angiography patients. *Atherosclerosis* 1998;136:241-5.
13. Miller M, Hutchins GM. Hemochromatosis, multiorgan hemosiderosis, and coronary artery disease. *JAMA* 1994;272:231-3.
14. Kirk EA, Einecke JW, LeBoeuf RC. Iron overload diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2001;107:1545-53.
15. Paul A, Calleja L, Camps J, Osada J, Vilella E, Ferre N, et al. The continuous administration of aspirin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Life Sci* 2000;68:457-65.
16. Tous M, Ferre N, Vilella E, Riu F, Camps J, Joven J. Circulating blood cells modulate the atherosclerotic process in apolipoprotein E-deficient mice. *Metabolism* 2004;53:95-100.
17. Sullivan JL. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis. *Am Heart J* 2003;145:190-4.