

Hepcidina: una molécula clave para explicar la fisiopatología de la anemia

JOSÉ ANTONIO GARCÍA ERCE^a Y MANUEL MUÑOZ GÓMEZ^b

^aServicio Regional de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bGIEMSA-Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga. España.

La hepcidina (HEPC) es un péptido de origen hepático con propiedades antimicrobianas (hepcidin: *hepatic bactericidal protein*), que actúa como regulador de la homeostasia del hierro. En 2000¹, se describió la HEPC por primera vez como LEAP-1 (*liver-expressed antimicrobial peptide 1*), y un año más tarde se relacionó con el metabolismo del hierro, junto a otros genes y proteínas, ya como HEPC². Desde estas primeras publicaciones sobre la HEPC hasta la actualidad hemos sido espectadores de una prolífica producción científica. Al realizar una búsqueda en PubMed con el término *hepcidin*, aparecen 458 publicaciones, 129 de las cuales corresponden a revisiones; encontramos 235 referencias si cruzamos los términos HEPC y sobrecarga férrica (SF); 197 referencias para HEPC y hemocromatosis; 157 anemia (61 revisiones) para HEPC y anemia; y 40 para HEPC e infección. Curiosamente, sólo hemos encontrado un artículo sobre HEPC en español³, mientras que un solo autor, Thomas Ganz, es coautor de 37 de ellos.

Esta pequeña proteína, actualmente conocida también como HAMP (*hepcidin antimicrobial peptide*; OMIM 606464), está codificada por un gen localizado en el cromosoma 19, cuya traducción origina un propéptido de 84 aminoácidos del que, por acción enzimática, derivan las formas C-terminal activas con 20, 22 y 25 aminoácidos³. Su síntesis está modulada tanto por los requerimientos de hierro del organismo, como por los estados inflamatorios o infecciosos. Así, sus niveles aumentan en la inflamación y la SF de origen no genético (p. ej., politransfusión en pacientes con betatalasemia) y disminuyen en la anemia ferropénica, la hipoxia y el estrés oxidativo. Por otra parte, su deficiencia es característica de algunas hemocromatosis hereditarias (HH)⁴. Aunque inicialmente se le reconoció una actividad meramente antimicrobiana in vitro (antifúngica y antibacteriana, siendo incluso eficaz en la inhibición del crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis*)⁵, recientemente se le ha dado un valor de primer orden en la homeostasia del hierro, ya que la HEPC, por

Tabla 1. Sinopsis de la historia de la sobrecarga férrica

Año	Autor	Hecho
1865	Trousseau	Descripción de la "tríada de la hemocromatosis"
1871	Troisseir	Descripción de la "diabetes bronceada"
1889	Von Recklinghausen	Denominación como "hemocromatosis"
1935	Sheldon	Revisión con los 350 casos de la bibliografía mundial
1952	David y Arrowsmith	Publican la eficacia del tratamiento con "sangrías"
1976	Simon	Descubren la predisposición genética con el alelo HLA-3
1976	Propper	Describe la utilidad de la desferrioxamina en la sobrecarga
1996	Feder	Identificación del gen HFE
2000	Camaschella	Descripción del Rsf2
2000	Krause	Primera descripción de la hepcidina como LEAP-1
2000	Hailley	Descripción de la ferroportina
2001	Pigeon, Nicholas	Denominación definitiva como hepcidina
2001	Njajou	Descripción de la HH tipo 4 por mutación ferroportina
2003	Roetto	Descripción de la relación entre "hepcidina" y una nueva HH juvenil
2004	Papanicolaou	Descripción de la "hemojuvelina"

HH: hemocromatosis hereditaria; HLA: antígenos de histocompatibilidad; LEAP-1: *liver-expressed antimicrobial peptide 1*; Rsf2: receptor soluble de la transferrina 2.

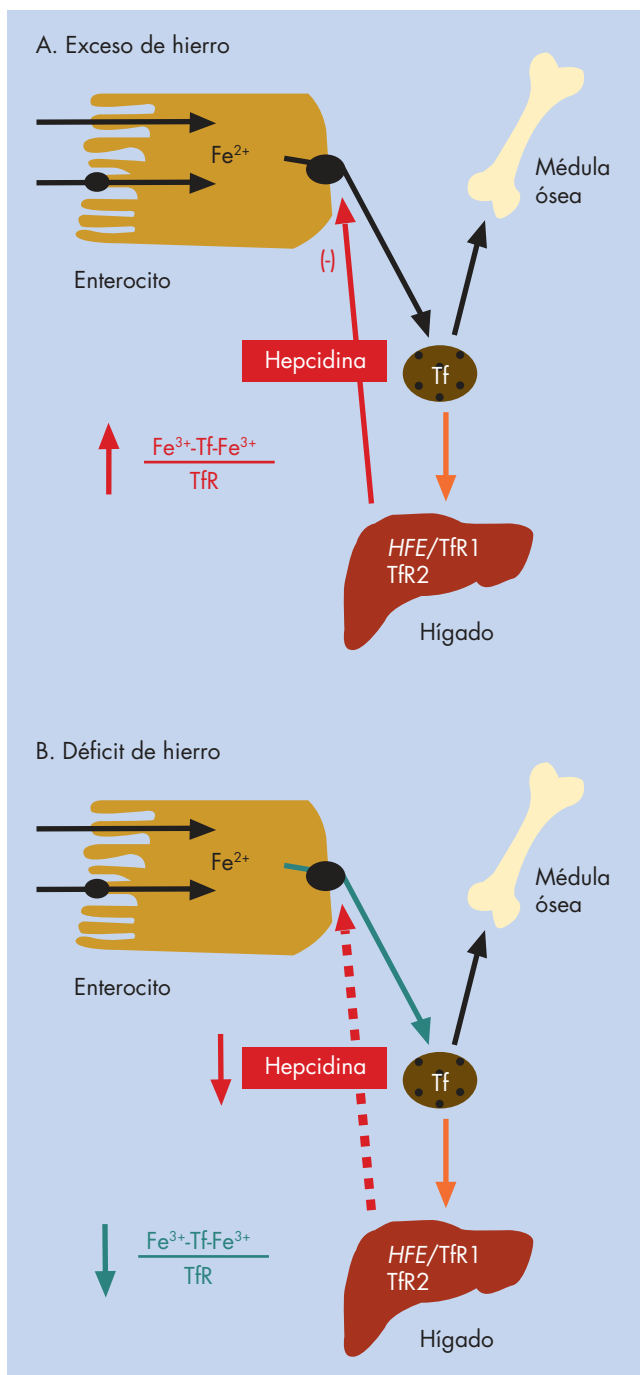


Figura 1. Regulación de la absorción intestinal de hierro por la hepcidina en condiciones fisiológicas. Fe: hierro; Tf: transferrina; TfR: receptor de la transferrina.

medio de la internalización y degradación de la proteína exportadora de hierro (ferroportina 1), inhibe la absorción de hierro en el ámbito intestinal, bloquea el transporte de hierro a través de la placenta, e induce un secuestro del hierro en macrófagos e hígado⁶.

El descubrimiento de estas acciones de la HEPC ha motivado una renovación completa en nuestros conocimientos del metabolismo del hierro (tabla 1), tanto en el entendimiento de la SF (tabla 2), e incluso se ha promovido una nueva clasificación de la HH en 4 subtipos genéticamente diferenciados (tabla 3), como en la comprensión de la etiopatogenia de la anemia asociada a trastornos crónicos (ATC) y la anemia

relacionada con los procesos inflamatorios agudos (AREA) (tabla 4). Aún más, estos conocimientos están impulsando el desarrollo de nuevas vías terapéuticas de la ATC a través de mecanismos directos e indirectos de ésta, como analizaremos a continuación.

Hepcidina y metabolismo del hierro en condiciones basales

En estos momentos se acepta que, en la célula intestinal, el transportador basolateral, ferroportina 1, sería el principal punto de regulación de la absorción de hierro en respuesta a los requerimientos sistémicos, mientras que la regulación del transporte apical, encargado del aporte de Fe^{2+} a los componentes del transporte basolateral, serviría de mecanismo de seguridad. La HEPC desempeña un papel clave en esta regulación⁷.

De acuerdo con el modelo más aceptado en la actualidad, la producción hepática de HEPC estaría regulada por el grado de saturación de la transferrina (Tf) y el nivel de los receptores de la Tf 1 y 2 (TfR 1 y 2) en el ámbito hepático, de modo que cuando la relación Tf-diférrica/TfR aumenta, se induce la expresión de HEPC, que actúa inhibiendo la actividad de la ferroportina 1 y, por tanto, el transporte basolateral de hierro (fig. 1A). Este hecho tendría 2 consecuencias: a) la inhibición de la adquisición de hierro por la Tf plasmática, y b) el aumento de la concentración de hierro en el enterocito que, a su vez, conduciría a una inhibición del transporte apical⁷.

Tabla 2. Clasificación de la sobrecarga férrica (SF) sistémica

SF primarias	
Valores normales de hemoglobina	Hemocromatosis (tipos 1, 2, 3) Enfermedad de la ferroportina (tipo 4)
Asociada con anemia	Atransferrinemia Aceroplasminemia Defectos DMT-1
SF secundarias	
Valores normales de hemoglobina	Ferrotterapia parenteral inapropiada
Asociada con anemia	Politransfusión crónica Síndromes (beta) talasémicos Anemias crónicas diseritropoyéticas Anemias sideroblásticas Anemias hemolíticas
Condiciones idiopáticas	Hemocromatosis neonatal SF africana (Bantú)

Adaptada y modificada de Camaschella et al²¹.

Por el contrario, cuando la relación Tf-diférrica/TfR disminuye, cesa la producción hepática de HEPC y se restaura la absorción de hierro (fig. 1B). Sin embargo, este proceso es más lento que el anterior y se produciría un retraso de unos 4-5 días entre la estimulación de eritropoyesis (hemorragia, hemólisis, hipoxia o estimulación con eritropoyetina [EPO]) y el aumento de la absorción de hierro, debido a que el nivel de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de HEPC no desciende hasta los 3-4 días. Si además hay un estímulo inflamatorio, este retraso puede ser mucho mayor, ya que la HEPC se comporta como un reactante de fase aguda⁷.

Hepcidina y sobrecarga férrica

La SF puede ser sistémica o local, primaria o secundaria, y asociada o no a la presencia de anemia o de alteraciones genéticas (tabla 2). Entre ellas, la HH o SF primaria, con valores normales de hemoglobina, sería el resultado de la disregulación de los mecanismos moleculares que median la absorción del hierro, con una absorción duodenal y una liberación desde los macrófagos inapropiadamente elevadas, dando lugar a un incremento progresivo del hierro corporal total (más de 1-1,5 g). Aunque ésta inicialmente se clasificaba según de la presencia o no de alteraciones del primer gen identificado, el *HFE*, muchos autores consideran que es más apropiado clasificar las SF con un concepto más general, como *alteraciones de los pasos de la HEPC* (tablas 3 y 4). En cambio, las mutaciones presentes en la HH tipo 2, las cuales afectan a los genes de la proteína denominada hemojuvelina (HJV), resultan en la ausencia de HEPC y la forma de presentación más temprana y agresiva

de SF. La HJV es un correceptor de la proteína morfogenética de hueso (en inglés *bone morphogenetic protein*)⁸.

Hepcidina y anemia asociada a procesos inflamatorios

En la descripción del mecanismo etiopatogénico de la ATC y la AREA ha de considerarse, entre otros, una serie de factores que afectan tanto a la producción y la acción de la EPO, como a la disponibilidad de hierro por la médula ósea⁹. Por una parte, se ha demostrado la existencia de una serie de citocinas proinflamatorias con efecto inhibitorio directo en la eritropoyesis, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral, el interferón gamma y la interleucina (IL) 1, que al ser liberados durante la sepsis, pancreatitis, traumatismos y cirugía, inducirían un descenso en la producción de EPO; esto es, se produce tanto una secreción de EPO inapropiada para el grado de anemia presente, como el bloqueo de la acción de la EPO circulante^{9,10}. Por otra parte, tanto la inflamación como la sepsis van a provocar una disminución de la disponibilidad de hierro al inhibir la absorción intestinal de éste (inhibición de la ferroportina 1), aumentar su captación y almacenamiento por los macrófagos (aumento de ferritina) e inhibir su liberación desde el macrófago y el hígado a la Tf (inhibición de la ferroportina 1). Como ya se ha mencionado, la inhibición de la ferroportina 1 es causada por la HEPC, que actúa como una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a la IL-6¹¹. Además, algunas citocinas modulan los valores de ferritina, por una vía no dependiente del hierro, y ocasionan un aumento de la síntesis de ferritina en caso de inflamación, mientras

Tabla 3. Tipo de hemocromatosis hereditarias de acuerdo con la clasificación OMIM (On Line Mendelian Inheritance In Man) www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Hemocromatosis hereditaria	Gen	Locus	Herencia	Producto genético	Fenotipo
Tipo 1	<i>HFE</i>	6p21.3	Recesiva	HFE	Clásica
Tipo 2 A	<i>HJV</i>	1q21	Recesiva	Hemojuvelina	Juvenil
Tipo 2 B	<i>HAMP</i>	19q13.1	Recesiva	Hepcidina	Juvenil
Tipo 3	<i>TFR2</i>	7q22	Recesiva	Receptor Tf2	Clásica
Tipo 4	<i>SCL40A1</i>	2q32	Dominante	Ferroportina	Atípica

Tabla 4. Correlación entre la hepcidina y los trastornos del metabolismo del hierro

Enfermedad	Sideremia	Ferritinemia	Saturación de transferrina	Hepcidina
Anemia de trastornos crónicos	↓	↑	↓	↑
Déficit de hierro	↓	↓	↓	↓
HH tipo 1-3	↑	↑	↑	↓
HH tipo 4 ^a	±	↑ ^c	Normal ^a	↑
HH tipo 4 ^b	±	↑ ^d	↑	?
SF no genética (transfusional)	↑	↑	↑	↑

^aMutaciones de la protoporfirina con ausencia de exportación de hierro. ^bMutaciones de la protoporfirina con resistencia a la hepcidina. ^cElevada a edad temprana. ^dDescendida a edad temprana. ^eEn caso de la mutación A77D, aumenta con la edad. Adaptada y modificada de Hugman⁴.
 HH: hemocromatosis hereditaria; SF: sobrecarga férrica.

que durante la sepsis se produce, además, una rápida disminución del contenido en ácido siálico de la Tf, que disminuye tanto su estabilidad como su funcionalidad¹⁰. El resultado sería que el hierro se quedaría acantonado en estas células, y no estaría disponible para la eritropoyesis, lo que induciría la aparición de la anemia^{10,11}.

Se ha especulado que el bloqueo de circulación endógena del hierro tendría una finalidad defensiva para el organismo, al impedir su utilización por las bacterias para su crecimiento. Sin embargo, es preciso recordar que el hierro también es necesario para la proliferación y la actuación de las células del sistema inmunitario, y que un déficit funcional o absoluto de hierro puede conllevar importantes alteraciones en su funcionalidad¹².

La administración de hierro oral no sería efectiva para la corrección de este déficit, ya que la pequeña porción que pudiera absorberse sería rápidamente secuestrada por el sistema retículo-endotelial, y no estaría disponible para la eritropoyesis. Por tanto, si se decide administrar hierro a los pacientes con inflamación, habría que hacerlo por vía intravenosa, utilizando preparados que liberasen hierro directamente a la Tf^{7,10}.

Hepcidina y cáncer

Como se ha comentado, la producción de HEPC aumenta en respuesta a los estímulos inflamatorios e induce un secuestro del hierro, y clásicamente se ha considerado como un mecanismo de defensa frente a la infección. Pero debe recordarse que las células tumorales también necesitan hierro para proliferar, por lo que el secuestro del hierro mediado por la HEPC o por el uso de quelantes podría tener un efecto beneficioso en el control del cáncer.

Es conocido que el gen *p53* es clave en la supresión del crecimiento tumoral. Se activa en respuesta a diversas condiciones de estrés genotóxico o celular, y da lugar a la síntesis de la proteína p53 que regula (a nivel de la transcripción) los genes involucrados en la detención del crecimiento, la apoptosis, la reparación del ADN, la senescencia y la diferenciación celular. Por otra parte, se ha descrito la mutación o pérdida de P53 en casi la mitad de los casos de cáncer humano. En un estudio reciente se ha demostrado que la región promotora del gen de la HEPC humana contiene un elemento de respuesta a la proteína p53 (p53RE) y que ésta se une al elemento de respuesta, aumentando la síntesis de ARNm de HEPC (regulación transcripcional). Por el contrario, la ausencia de proteína p53 origina un descenso de la expresión de la HEPC. Estos datos, por tanto, indican la presencia de otro mecanismo de supresión tumoral mediado por la proteína p53: la privación de hierro a través del aumento en la síntesis de HEPC¹³.

Hepcidina y anemias congénitas

En los trabajos observacionales preliminares de la presencia de valores de HEPC bajos en la SF, asociados a anemias congénitas, especialmente en talasemias intermedias, confirmaría una desregulación del mismo paso metabólico, tanto de la SF primaria como de la secundaria^{14,15}. Se confirma que la eritrona tiene un efecto dominante en los depósitos de

hierro, señala las necesidades corporales de hierro y suprime la síntesis de HEPC.

Determinación de hepcidina

La caracterización de los valores circulantes en sangre de HEPC podría ser importante para el seguimiento de síndromes anémicos o de inflamación crónica. Sin embargo, aún no disponemos de un test estandarizado para su determinación en los laboratorios clínicos (p. ej., ELISA). Hasta hace poco, la determinación de la HEPC sólo podía realizarse mediante una prueba de *immudot* en orina¹¹. Recientemente, se ha publicado un nuevo método para determinar HEPC, tanto en suero como en orina, basado en la espectrofotometría de absorción de masas con ionización (SELDI-TOF MS)¹⁶. Este método permite detectar las 3 isoformas presentes en orina HEPC-20, HEPC-22 y HEPC-25, mientras que en suero sólo detecta la isoforma HEPC-25. Este nuevo método aunque sofisticado es más fácil de realizar si se dispone de los instrumentos adecuados, y posiblemente permitirá estudios a mayor escala, ya que la determinación de la HEPC-25 en suero es útil en el diagnóstico diferencial de las alteraciones del metabolismo del hierro.

Se ha publicado otro método para determinar cuantitativamente HEPC en suero o plasma. El sistema consiste en una precipitación de proteínas y una extracción en fase sólida seguida por una cromatografía líquida y detección por espectrometría de masas. El método es lineal para el rango de 1-500 ng/ml en suero, y sólo necesita 100 µl de muestra. Se pueden procesar las muestras en placas *microtiter* convencionales de 96 pocillos. El método se ha utilizado para establecer los valores basales de HEPC en suero y plasma en humanos y ratones sanos¹⁷.

En cambio, una técnica tipo ELISA, recientemente comercializada para la determinación sérica de la prohepcidina (pro-HEPC), el precursor de la HEPC, despertó un gran interés por su uso potencial, tanto en investigación como en la clínica. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre la concentración sérica de pro-HEPC y la ferritinemia en diferentes subgrupos de pacientes (HH, portadores de mutación HFE, sanos y embarazadas), ni que los valores de pro-HEPC estuviesen asociados con la eficacia de la absorción intestinal de hierro, por lo que no parece que sea un biomarcador útil¹⁸.

Perspectivas de futuro

Se sabe que el déficit de HEPC, asociado al de HFE, contribuye a la SF, y que el restablecimiento de la producción de HEPC en ratones con el gen *HFE* inactivado evita el depósito de hierro. Por ello, se admite la hipótesis de que la HH es una enfermedad endocrina en la que la producción insuficiente de HEPC por el hígado o un mal funcionamiento de ésta provoca una hiperabsorción crónica de hierro por el intestino y, por tanto, una sobrecarga de éste. Se puede proponer la utilización de HEPC, de sus agonistas o de sustancias que estimulen su producción, como posible tratamiento de las enfermedades de SF, tanto primarias, como secundarias. A la inversa, los antagonistas de la HEPC podrían utilizarse

en el tratamiento de las anemias inflamatorias, resistentes a menudo a la EPO³.

La administración de una forma soluble recombinante de HJV descende la expresión de la HEPC e incrementa los valores de hierro sérico por la movilización de hierro de los depósitos esplénicos. Estos resultados demuestran que la HJV recombinante puede ser un agente terapéutico útil para el tratamiento de la ATC, una alteración producida por valores elevados de expresión de HEPC¹⁴. También se ha demostrado que la administración de un anticuerpo recombinante de origen murino (tocilizumab) dirigido contra los receptores de la IL-6 produce un descenso rápido y significativo de la HEPC, seguido de la normalización de la anemia y el metabolismo del hierro en pacientes afectados de la enfermedad de Castleman¹⁹.

Comentarios finales

La HEPC, la “gran dama del hierro”, se halla en el centro de los mecanismos de regulación necesarios para el mantenimiento de la homeostasia del hierro en el organismo. Las perspectivas diagnósticas y terapéuticas aparecen como muy importantes y constituyen una etapa determinante en el campo de las enfermedades de la homeostasia del hierro (SF y ATC), que afectan a decenas de millones de personas en el mundo. Se está trabajando arduamente para lograr la síntesis de un anticuerpo anti-HEPC, por un lado, y alcanzar, por el otro, la purificación total de la molécula de este importante péptido hormonal²⁰.

El descubrimiento de la HEPC y el papel que ésta desempeña como regulador negativo de la absorción intestinal, y la liberación del hierro por el macrófago, han significado un gran progreso en nuestro entendimiento del metabolismo del hierro. Es necesario progresar en la investigación para aclarar la fisiología, el control molecular y la farmacodinámica de la HEPC que permita el desarrollo fiable y reproducible de las pruebas de laboratorio. Esta determinación analítica futura podrá tener utilidad clínica tanto en el diagnóstico, como en la clasificación de las enfermedades asociadas a trastornos del depósito de hierro, como SF, HH, ATC o déficit de hierro⁴.

El desarrollo de análogos de la HEPC podría tener aplicaciones terapéuticas: podría ser útil en el tratamiento de pacientes con HH con intolerancia a las flebotomías, o para reducir la SF en pacientes con la HEPC, suprimida de forma inapropiada como en la talasemia. En cambio, los pacientes con ATC secundaria a una causa irreversible podrían evitarse las transfusiones sanguíneas mediante la administración de antagonistas de la HEPC, que revertirían la eritropoyesis inhibida por el bloqueo del hierro⁴.

En resumen, estamos ante una hormona de conocimiento reciente, implicada en la regulación del metabolismo del hierro, cuyo exceso determina anemia de enfermedades crónicas y su defecto, enfermedades de SF, y que, a su vez, podría utilizarse para corregir estos trastornos mediante el empleo, según el caso, de sus antagonistas o agonistas³. A diferencia de otros temas publicados previamente en esta sección, sólo podemos invitar a los diferentes grupos de trabajo a seguir investigando, debido a que la evidencia existente hasta la actualidad se basa principalmente en hallazgos de laboratorio

y de experimentación animal, que se carece de determinaciones analíticas fiables y de fármacos específicos –tanto agonistas ni antagonistas–, y no se dispone de los ensayos clínicos necesarios, ni de los metaanálisis posteriores.

Bibliografía



1. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schultz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters*. 2000;480:147-50.
2. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276:7806-10.
3. Del Castillo Rueda A, De Portugal Alvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro. *An Med Interna*. 2003;20:605-6.
4. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem*. 2006;28:75-83.
5. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, Schlesinger LS, Zwilling BS, Lafuse WP. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *Leukoc Biol*. 2007. [En prensa].
6. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin – central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol*. 2007;44:25-33.
7. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología*. 2005;25:9-19.
8. Pietrangelo A. Molecular insights into the pathogenesis of hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2006;55:564-8.
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
10. Muñoz M, Leal-Noval R, García-Erce JA, Naviera E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2007;31:388-98.
11. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lischenstein, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101:2461-3.
12. Openheimer JS. Iron and its relation to immunity and infectious diseases. *J Nutr*. 2001;131:616S-631S.
13. Weizer-Stern O, Adamsky K, Margalit O, Ashur-Fabian O, Givol D, Amariglio N, et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol*. 2007;138:253-62.
14. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest*. 2007;117:1755-8.
15. Gardenghi S, Marongui MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, et al. Ineffective erythropoiesis in betha-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*. 2007;109:5027-35.
16. Kemna EHJM, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*. 2007;53:620-8.
17. Murphy AT, Witcher DR, Luan P. Quantitation of hepcidin from human and mouse serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Blood*. 2007;110:1048-54.
18. Roe MA. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant women. *Br J Nutr*. 2007;91:544-9.
19. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, Tanaka Y, Yoshizaki K, Uchiyama T. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica*. 2007;92:857-8.
20. Wagner PW. La hepcidina, la grande dama del hierro. 2006. Disponible en: <http://www.lms-group.com/TTO/Articles/pwagnergrausp.pdf>
21. Camaschella C, Pagani A, Poggiali E, Silvestre L. Screening hemochromatosis and iron overload. *Hematology Education*. 2007;1:18-23.

Bibliografía recomendada

Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem*. 2006;28:75-83.

Oates PS. The role of hepcidin in iron absorption. *Histol Histopathol*. 2007;22:791-804.

Pietrangelo A. Molecular insights into the pathogenesis of hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2006;55:564-68.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.