



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta al Director

Hierro e inmunidad en la COVID-19: efectos potenciales de la deficiencia de hierro

Iron and immunity in COVID-19: potential effects of iron deficiency

El hierro (Fe) es un componente esencial de los organismos vivos, los que deben conservar su utilidad en las reacciones biológicas y al mismo tiempo protegerse frente a su toxicidad como radical libre. La homeostasis del Fe está vinculada a procesos infecciosos e inflamatorios con la respuesta inmune, tanto innata como adquirida. La activación sistémica inmune conduce a cambios profundos en el tráfico del Fe, limitando la absorción intestinal y su liberación desde los macrófagos¹. El péptido hepcidina, que está unido filogenéticamente y estructuralmente a las defensinas (péptidos antimicrobianos de la inmunidad innata), desempeña un papel fundamental al restar Fe a los patógenos a través de su secuestro en las células del huésped, principalmente macrófagos².

La deficiencia de Fe es una enfermedad infravalorada e infra-diagnosticada a pesar de que supone un factor de riesgo independiente de peor pronóstico para cualquier otra enfermedad, incluida la COVID-19. Es la deficiencia nutricional más frecuente que puede afectar hasta al 25% de la población y constituye un problema de salud de primer orden. Por el contrario, la sobrecarga afecta a menos del 1% de la población. La paradoja es que tanto el déficit como el exceso de Fe causan inmunodeficiencia y favorecen la infección, en el primer caso por defecto de la inmunidad innata y en el segundo por favorecer la replicación del virus^{1,2}.

El control de la deficiencia de Fe es un objetivo que persigue la OMS desde 2001, sin aparente éxito, y que ha tenido que recordar en plena pandemia (abril 2020) con la publicación de una nueva guía clínica para la determinación de ferritina a nivel individual y colectivo, incluso en personas sin anemia o aparentemente sanas, pero especialmente en la población de riesgo (los infantes, los adolescentes, las mujeres en edad reproductiva, las embarazadas y los ancianos) detectar la deficiencia de Fe y así evitar la anemia ferropénica y mejorar la respuesta inmune³. Siguiendo los consejos de la OMS debemos realizar un diagnóstico precoz de la deficiencia de Fe antes de que aparezca la anemia, por lo que la determinación de la ferritina debe incluirse en la analítica de control general, admitiendo valores de hasta 70 ng/ml, si se asocia a una infección o inflamación, para el diagnóstico de deficiencia de Fe³.

En febrero de 2021 la EHA (Asociación Europea de Hematología) recomendó que en las personas con anemia por deficiencia de Fe se corrigiera la falta de este, incluso antes de la vacunación contra la COVID-19, al comprobarse clínica y experimentalmente una mejor

respuesta inmune y humoral con un nivel adecuado de Fe que con un déficit, situación en la que se disminuye la respuesta inmune que mejora al reponer los niveles de Fe⁴.

Por otra parte, algunos de los síntomas descritos en la COVID-19 aparecen en la deficiencia de Fe, como la tos irritativa persistente y las alteraciones del gusto (ageusia) y olfato (anosmia), que se controlan con la terapia marcial, pero que en la COVID-19 no se ha planteado tal asociación. También la COVID persistente o Long COVID (CP/LC), que afecta al menos a un 10% de los contagiados, se ha correlacionado con la prolongación de la deficiencia de Fe, con o sin anemia⁵.

El modismo «tener una salud de hierro» es aquí aplicable de forma literal, ya que tener un buen estado de salud supone mantener un estado nutricional adecuado que incluya al Fe para mantener un sistema inmune efectivo, que proteja frente a la infección, favorezca el efecto de las vacunas y mejore algunos síntomas o evite su persistencia. Por ello proponemos considerar las interacciones del Fe con la COVID-19 para valorar si las intervenciones nutricionales con Fe mejoran la inmunidad, el rendimiento de las vacunas y los síntomas persistentes, especialmente en los grupos de mayor riesgo de deficiencia de Fe.

Conflicto de intereses

None.

Bibliografía

1. Girelli D, Marchi G, Busti F, et al. Iron metabolism in infections: focus on COVID-19. *Semin Hematol.* 2021;58(3):182–7. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.07.001>.
2. Colucci S, Marques O, Altamura S. 20 years of Hcpidin: how far we have come. *Semin Hematol.* 2021;58(3):132–44. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.05.001>.
3. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. *World Health Organization*; 2020.
4. Drakesmith H, Pasricha SR, Cabantchik I, et al. Vaccine efficacy and iron deficiency: an intertwined pair? *Lancet Haematol.* 2021;8(9):e666–9. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00201-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00201-5).
5. Mullard A. Long COVID's long R&D agenda. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(5):329–31. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00069-9>.

Alejandro del Castillo Rueda*

Consultor Senior de Medicina Interna, Ex responsable de la Unidad de Ferropatología y del Grupo de Investigación de Trastornos del Metabolismo del Hierro, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

*Autor de correspondencia.

Correo electrónico: alecasti@ucm.es