ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

El cerdo como modelo experimental para la nutrición de hierro

The pig as an experimental model for iron nutrition

Carolina Valenzuela V. (1)

Rubén Antileo V. (1)

Gianfranco Lagos A. (1)

Fernando Pizarro A (2)

ABSTRACT

Disorders due to iron (Fe) deficiency are quite common in the world population, especially in developing countries. This has generated a considerable increase of research related to the Fe homeostasis on rats and mice animal models in the last years. For several decades the pig model has been used for Fe nutritional studies due to its physiological similarities with the human gastrointestinal tract, and several types of Fe supplementation have been tested on them. However, differences on the effects of some dietary compounds, which could enhance or inhibit the non-heme Fe absorption have been reported between pigs and humans. The newborn pig usually develops Fe deficiency anemia in the perinatal period, being an ideal model for Fe nutrition studies. Therefore, the aim of this review was to update concepts about the absorption of heme and non-heme Fe, its homeostasis in pigs, and to establish similarities and differences with Fe human metabolism. Recent investigations that use the pig as a model for studies in Fe nutrition are also reviewed.

Key words: pig, humans, anemia, iron deficiency.

(1) Departamento de Fomento de la Producción Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) Laboratorio de Micronutrientes, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile., Santiago de Chile.

Dirigir la correspondencia a:

Profesora Carolina Valenzuela V.

Departamento de Fomento de la Producción Animal

Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias

Universidad de Chile

Avda. Santa Rosa 11.735, La Pintana.

Dirección postal: Casilla 2, correo 15, La Granja. Santiago, Chile

Teléfono: 229785676.

Email: cvalenzuelav@u.uchile.cl.

Este trabajo fue recibido el 16 de Marzo de 2015
y aceptado para ser publicado el 10 de Mayo de 2015.

1. INTRODUCCIÓN

La deficiencia de Fe es una de las principales carencias nutricionales que afecta a un tercio de la población mundial, principalmente de países en vías de desarrollo. Esta deficiencia además de comprometer la salud de las personas genera grandes pérdidas económicas, y aunque en materia de salud pública se han realizado varios esfuerzos para su prevención, los resultados no han sido los esperados. La Organización Mundial de la Salud y la Organización de la Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura han declarado que su prevención y tratamiento es materia prioritaria (1).

Para estudiar los mecanismos de absorción, homeostasis y metabolización del Fe, y verificar los resultados de las diferentes intervenciones de fortificación y/o suplementación es necesario realizar estudios isotópicos, tomar muestras seriadas de sangre, acceder a diferentes compartimentos del tracto gastrointestinal u órganos de reserva de este mineral, siendo este acceso limitado, costoso y laborioso en los seres humanos. Por esto, los modelos más utilizados para estudiar este tipo de intervenciones son los del tipo animal (2). En este sentido

el tracto gastrointestinal de los cerdos se asemeja mucho más al de los seres humanos que otros modelos de animales monogástricos no primates (3).

El cerdo se ha utilizado como modelo para diversos estudios nutricionales, incluyendo los de nutrición de Fe (4,5). Además el cerdo neonato tiene la particularidad de presentar anemia por deficiencia de Fe de manera habitual a los pocos días después del nacimiento (6), lo que convierte a estos animales en modelos ideales para el estudio de esta deficiencia. Aunque hay diversas investigaciones en el modelo cerdo neonato, que están enfocados principalmente sobre la prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de Fe, no están definidos los límites de los biomarcadores sanguíneos y séricos en todas las etapas de esta deficiencia, a diferencia de los humanos (7), hecho que dificulta el uso de este modelo para estudiar la respuesta a ciertas terapias de suplementación con Fe. Actualmente la anemia por deficiencia de Fe en el cerdo se previene con una dosis única de 200 mg de Fe dextrano intramuscular entre los 1 a 3 días pos-nacimiento (8). Sin embargo, se le ha descrito cierto grado de toxicidad a

este compuesto por las altas dosis usadas (9), y la búsqueda de nuevos suplementos orales de Fe para humanos, se ha utilizado bastante el modelo cerdo en estas materias (8).

El Fe en los alimentos se encuentra presente como Fe no-hemo y Fe-hemo, y su absorción en el cerdo es similar a la del humano y se realiza por vías independientes (10), sin embargo, en el modelo cerdo se ha reportado que varios de los factores dietéticos favorecedores e inhibidores de la absorción de Fe no-hemo no presentan el mismo efecto que en el organismo humano. Por otra parte, en el último tiempo se han identificado deficiencias en la respuesta de la fisiología molecular implicada en la absorción de Fe no-hemo oral a nivel duodenal, que pudiesen explicar la baja absorción del Fe no-hemo los primeros días después del nacimiento de los cerdos (9). En relación a la absorción de Fe-hemo la investigación en el cerdo es más escasa que en humanos, pero esta forma de Fe es más biodisponible en el cerdo (11,12), al igual que en los humanos (13). Recientemente se ha propuesto que el péptido hepcidina, crucial regulador del metabolismo de Fe en humanos (14), funciona de manera similar en los cerdos (9,15).

El objetivo de la presente revisión fue actualizar algunos conceptos sobre absorción y metabolismo de Fe no-hemo y Fe-hemo, en el modelo cerdo, y establecer sus similitudes y diferencias con el humano. También se revisan algunas de las investigaciones recientes que han utilizado al cerdo como modelo de estudio de la nutrición de Fe.

2. ABSORCIÓN Y METABOLIZACIÓN DE FE EN EL CERDO

En los alimentos el Fe está presente como Fe no-hemo, en alimentos de origen vegetal y lácteos; y como Fe-hemo en productos de origen animal y sus derivados (13). Los cerdos al igual que los seres humanos pueden absorber el Fe no-hemo y hemo desde los alimentos. En la primera etapa de sus vidas los cerdos consumen Fe no-hemo en la leche de la cerda y como suplemento mineral cuando se incorpora en el primer alimento sólido, el cual tiene un bajo consumo por parte de los lechones. Después de la lactancia el Fe no-hemo se incorpora a la dieta como suplemento mineral (16). El Fe-hemo generalmente no está presente en la ración de los cerdos, a diferencia de los humanos que lo consumen en dietas que incorporan carnes, sus derivados, y vísceras. Sin embargo, cuando se utiliza harina de sangre, carne, vísceras o sus mezclas en la formulación de las dietas de cerdos destetados se puede encontrar Fe-hemo en baja proporción (17). En el cerdo se han descrito dos vías de absorción de Fe diferentes entre sí (10) (figura 1A,B). Estudios en humanos han determinado que ambas vías de absorción no son competitiva, y que la biodisponibilidad del Fe-hemo es superior al no-hemo (13), al igual que en los cerdos (10-12).

2.1. Absorción de Fe no-hemo en el cerdo

En el estómago el Fe no-hemo es liberado de su unión a proteínas por el ácido clorhídrico, y solubilizado mediante la reducción del estado férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}). El Fe^{2+} luego se une a mucina u otra proteína ligando, al llegar al intestino delgado por efecto de pH alcalino el Fe^{2+} es nuevamente oxidado a Fe^{3+} . A nivel de enterocito el Fe^{3+} es reducido por la ferrireductasa asociada a la membrana (DcytB) en el borde en cepillo en la parte apical de los enterocitos principalmente duodeno (figura 1A). Luego el Fe^{2+} es transportado al interior de los enterocitos a través del transportador de metales divalentes 1 (DMT1) (figura 1A) (10,18). Existen varios factores intraluminales que afectan la absorción de Fe durante estas

fases. Los factores de la dieta que inhiben su absorción incluyen fibra, ácido fítico, alimentos como la soya (19), polifenoles y taninos (figura 1C) presentes en leguminosas y cereales que son la base de las dietas para cerdos, y minerales como fósforo, calcio, cobre y zinc (20, 21) (figura 1C). Sin embargo, algunos autores han reportado que dosis altas de calcio, como las encontradas en la leche de la cerda, entregadas en conjunto con suplementos orales de Fe no inhiben la absorción de este micromineral en cerdos lactantes adaptados a altos consumos de calcio (22). En relación a los principales potenciadores de la absorción de Fe no-hemo, aún los derivados de la digestión de proteínas de la carne (23) y alimentos con un alto contenido de Fe-hemo (harina de sangre, hemoglobina, harina de carne) (figura 1C) (13,20). Existe considerable evidencia de que el ácido ascórbico aumenta la absorción del Fe no-hemo en los seres humanos (24). Sin embargo, algunos autores han descrito que este compuesto no mejora la absorción del Fe en cerdos (2,25).

2.2. Absorción de Fe-hemo en el cerdo

El Fe-hemo se absorbe por una ruta alternativa que el Fe no-hemo (figura 1A,B), mediante un receptor/transportador que no se ha caracterizado completamente en cerdos (10), pero sí en humanos y roedores, llamado proteína transportadora del grupo hemo 1 (HCP1), que captura al grupo hemo completo desde las hemoproteínas y lo internaliza intacto por endocitosis al interior de los enterocitos (26). Después de su internalización, el grupo hemo es catabolizado por la enzima hemoxigenasa 1 (HO-1), la cual libera al Fe, y también biliverdina y monóxido de carbono. Para evitar la toxicidad que pueda generar el grupo hemo libre en el organismo, la mayoría de las células de los mamíferos expresan el receptor del virus de la leucemia felina subgrupo C (FLVCR), que media la exportación de hemo (27). Se ha hipotetizado que esta proteína exportadora de hemo podría estar también presente en la membrana basal de los enterocitos y constituir una forma de exportación de Fe-hemo como molécula completa (figura 1B) (10).

El Fe-hemo presenta una mayor biodisponibilidad que el Fe no-hemo, porque una vez que se libera el grupo hemo de las proteínas que lo contienen, sigue siendo soluble y es captado con facilidad por el ribete en cepillo del enterocito. Además para nuestro conocimiento no se han descrito inhibidores de la absorción de Fe-hemo en cerdos (20). La absorción del Fe-hemo en humanos y roedores parece estar influenciada por factores que aumentan su biodisponibilidad como proteínas de origen animal, hemoglobina y diferentes tipos de aminoácidos presentes en productos cárnicos (13); y por el calcio que se ha descrito como uno de los pocos factores que inhiben su absorción (28). Algunas estimaciones de la biodisponibilidad del Fe-hemo en cerdos desde subproductos animales como la harina de sangre han sido entre 50-60% (11). Quintero-Gutiérrez et al. (12) demostraron en cerdos destetados de 4 semanas de edad que la biodisponibilidad de un producto alto en Fe-hemo incorporado en un relleno de galleta, dada como un suplemento oral fue 23% superior en comparación con la del sulfato ferroso oral, y mejoró de manera eficiente los parámetros hematológicos y el estado productivo de estos animales.

2.3. Absorción sistémica de Fe parenteral

Actualmente se utilizan 200 mg de Fe dextrano intramuscular como dosis única entre las 24-48 horas pos-nacimiento de los cerdos para prevenir la anemia. Trabajos de los años

60-70 demostraron que el Fe dextrano ingresa al organismo vía vasos linfáticos, y es captado por el sistema retículo-endotelial en el sitio de la inyección y fagocitado por macrófagos (29). Luego, el dextrano es excretado en la orina y el Fe libre entra en la circulación sanguínea y se combina con la transferrina para su distribución por todo el organismo (figura 1D). Así, 3-4 horas post-inyección el Fe se encuentra en los ganglios linfáticos (30). A las 24 horas se detecta en el plasma, almacenándose en hígado, nódulos linfáticos, médula ósea y bazo. Cinco días post-inyección, se observa un mayor aumento de Fe en los eritrocitos, médula ósea y bazo (29).

2.4. Metabolismo de Fe

El Fe absorbido vía intestinal pasa a formar parte del Fe común almacenado en las moléculas de ferritina de las células intestinales, y puede seguir dos rutas (figura 1A). Puede ser transferido a la zona basolateral del enterocito, transportado por la ferroportina-1, que es una proteína transmembrana que transporta el Fe desde el interior al exterior de la célula, luego el Fe es entregado a la transferrina, previa oxidación por la hefestina, para ser incorporado a la circulación. Hay dos

receptores conocidos de transferrina: TfR1, que está presente en todos los tipos de células, y el TfR2 expresado principalmente en hepatocitos y eritrocitos, y en menor cantidad en otros tejidos como bazo, pulmón próstata y monocitos. La otra ruta que sigue el Fe es ser secuestrado por la ferritina a nivel intestinal, que almacena el Fe hasta que sea requerido por el organismo (10).

Es conocido que el Fe-hemo en estado libre presenta una alta toxicidad, y debido a esto mecanismos específicos para su captación, transporte y detoxificación han evolucionado en el organismo de los mamíferos. Hasta la fecha se han descrito dos grandes sistemas de detoxificación del Fe-hemo que funcionan esencialmente de una manera similar por medio de una proteína transportadora (captadora de hemoglobina y del grupo hemo) la cual es reconocida por un receptor de membrana: a) haptoglobina que forma complejos hemoglobina-haptoglobina y su receptor CD163, y b) complejos hemo-hemopexina y su receptor LRP1/CD91 expresados principalmente en macrófagos y hepatocitos (31). Este mecanismo de reciclaje de Fe genera la principal fuente de este metal para cubrir los requerimientos diarios en los

FIGURA 1

Absorción de Fe en el cerdo.

A-B: mecanismos intestinales de absorción de Fe no-hemo y Fe-hemo. B: posibles nuevas rutas de absorción de Fe-hemo en el cerdo (10).

C: factores intraluminales que afectan la absorción de ambas formas de Fe.

D: distribución celular de Fe dextrano en cerdos neonatos a los 7 días pos-inyección intramuscular (29). Signo +: indica presencia de Fe en los distintos tejidos.

mamíferos (10).

Debido a que el Fe libre es tóxico, su homeostasis debe ser controlada exhaustivamente (32). En la década pasada se describió que la homeostasis del Fe está regulada por una molécula clave, la hepcidina, que se sintetiza principalmente en hepatocitos. La hepcidina actúa como un regulador negativo de la absorción de Fe a nivel intestinal, ya que degrada la ferroportina, generando una disminución de la exportación de Fe desde los enterocitos y también los macrófagos (14). En modelo cerdo, se demostró que la hepcidina también regula la homeostasis del Fe, y que a dosis altas de Fe dextrano vía intramuscular (100 mg) se produce una ligera mayor expresión de mRNA-hepcidina hepática por la elevación del Fe sérico (9). Sin embargo, estos autores describieron que aunque los cerdos neonatos presentan bajos contenidos de Fe hepático y sérico comparados con otros mamíferos y recién nacidos humanos, sus niveles de hepcidina eran altos y similares a los de cerdos de 200 días de edad con mayores niveles de Fe hepático. Starzyński et al. (15) evaluaron los niveles del péptido bioactivo hepcidina-25 en plasma de cerdos lactantes sometidos a diferentes protocolos de suplementación de Fe intramuscular. La hepcidina mostró un aumento sostenido en el tiempo para todos los tratamientos, sin embargo para el protocolo que usó la mayor dosis de Fe al comienzo del estudio (150 mg de Fe dextrano), los niveles de hepcidina se incrementaron 12 veces más que en los otros. Estos autores también describieron concentraciones muy bajas de hepcidina plasmática en cerdos neonatos, lo que se contrapone a la alta concentración de hepcidina hepática de estos animales (9). Esta discrepancia puede relacionarse

a un estímulo desconocido de secreción de hepcidina y una inmadurez de los mecanismos de regulación de la hepcidina hepática y sus vías de secreción los primeros días de nacidos en los cerdos.

3. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE FE DEL CERDO NEONATO

3.1. Causas

La anemia ferropriva es la deficiencia nutricional más importante en cerdos neonatos criados en granjas intensivas y su origen es multicausal debido a: 1) Una transferencia ineficiente de Fe desde la madre al feto a través de la uteroferrina. Aunque se ha descrito que la deposición de Fe materno-fetal se duplica las dos últimas semanas de gestación, y que el contenido total de Fe aumenta al final de la gestación (puede alcanzar 500% respecto al contenido de Fe de los lechones a los 45 días de gestación), su concentración en el neonato está aún bajo la necesaria para cubrir los requerimientos de este micromineral (33). 2) Escasa reserva hepática de Fe. La nutrición de las cerdas en condiciones intensivas modernas, así como un aumento del tamaño de la camada son al parecer los principales factores que influyen en las bajas reservas de Fe hepáticas que se han estimado entre 40 a 50 mg en cerdos al nacimiento (34). Kruszewski et al. (35) describieron que la reserva hepática de Fe en cerdos neonatos sin suplementación de Fe puede disminuir al 50% a las 24 horas y a 20% a las 72 horas después del nacimiento. 3) Bajo contenido de Fe en la leche de la cerda (0,2 - 4 mg de Fe/L) (36), que apenas cubre entre 10-20% de las necesidades de Fe de los lechones (16). 4) Alta tasa de crecimiento de los lechones, en comparación

TABLA 1

Etapas de la deficiencia de Fe (0: normal, 1: depleción de los depósitos de Fe, 2: deficiencia tisular de Fe, 3: anemia ferropriva), y puntos de corte de biomarcadores del estado de nutrición de Fe de cerdos.

	0	1	2	3	Punto de corte
Biomarcadores
Ferritina sérica (µg/L)	N	↓	↓	↓	< 20 ⁽⁵¹⁾
Fe sérico (µmol/L)	N	N	↓	↓	< 30 ⁽⁴¹⁾
TIBC (µmol/L)	N	N	↑	↑	> 640 ⁽⁵²⁾
Hemoglobina (g/L)	N	N	N	↓	< 90 ⁽⁴¹⁾
Hematocrito (%)	N	N	N	↓	< 32 ⁽⁵⁰⁾
Eritrocitos (x 10 ⁶ /mm ³)	N	N	N	↓	< 5,3 ⁽⁴⁹⁾
VCM (fL)	N	N	N	↓	< 50 ⁽⁵⁰⁾

TIBC: capacidad total de fijación del hierro. VCM: volumen corpuscular medio. N: biomarcador normal. ↓: biomarcador disminuido. ↑: biomarcador aumentado. Los números en superíndice entre paréntesis en la columna "puntos de corte" indican las referencias de las cuales provienen los valores mostrados. Compartimentos: Amarillo, Fe de depósito. Verde, Fe de transporte. Rojo, Fe funcional.

a otras especies que conlleva a que las necesidades de Fe se incrementen, en particular por el aumento de la volemia (21). 5) Los sistemas actuales intensivos de crianza de cerdos no permiten acceso de los lechones a tierra en donde podrían encontrar fuentes de Fe inorgánico. Se ha observado que en cerdos criados de manera extensiva no es necesario el uso de fuentes exógenas de Fe (37). Sin embargo, Szabo y Bilkei (38) recomendaron de todas maneras administrar la inyección de Fe dextrano en cerdos criados en sistemas extensivos. 6) Estudios de los años 70 describieron que la mucosa intestinal de cerdos neonatos tenía la capacidad de absorber activamente fuentes de Fe oral (39). Sin embargo, recientemente se ha reportado una inmadurez de los mecanismos implicados en la fisiología molecular de la captación, absorción y transporte de Fe a nivel duodenal en cerdos neonatos. Los cerdos recién nacidos tienen bajos niveles de expresión de RNAm de DMT1 y ferroportina (9,18). Lipiński et al. (9) describieron que DMT1 y ferroportina mostraron un aumento de su expresión recién al día 4 después del nacimiento. Hansen et al. (18) indicaron que DMT1 y ferroportina no están regulados en la mucosa duodenal de cerdos neonatos sino hasta los 26-47 días de edad.

3.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de Fe se basa en los signos clínicos que incluyen: coloración pálida de las mucosas y piel, apatía general, letargo, irritabilidad, anorexia, respiración dificultosa, contracciones espasmódicas del diafragma, aumento de ritmo cardíaco y respiratorio, edema de la cabeza y los cuartos delanteros, y en los casos severos puede causar la muerte (6,16). En relación a los parámetros productivos esta deficiencia genera disminución del peso vivo, ganancia de peso diaria y consumo de alimento, que deterioran la eficiencia de conversión alimentaria y disminuyen el crecimiento de los animales (40).

Los exámenes de laboratorio son la forma más objetiva para diagnosticar esta deficiencia, usándose principalmente el hemograma y los biomarcadores del estado de nutrición de Fe en suero. Esta anemia es de tipo hipocrómica-microcítica. El análisis de la concentración de hemoglobina en la sangre es el indicador clínico más fiable (8). En la tabla 1 se presentan las tres etapas de la evolución de la anemia por deficiencia de Fe, en donde lamentablemente no se pudieron establecer los valores de los biomarcadores en cada etapa, ya que la información existente difiere enormemente entre los autores, a diferencia de los humanos en donde los puntos de corte de los biomarcadores están claramente definidos para cada etapa (7).

La primera etapa es la depleción de los depósitos de Fe, durante la cual las reservas de este mineral del hígado, riñón y bazo se reducen, disminuyendo la ferritina sérica. La segunda etapa es la deficiencia tisular de Fe, en donde se encuentra limitado el aporte de Fe a los tejidos y se caracteriza por la disminución de las concentraciones de Fe sérico. Estos cambios van acompañados por aumentos en la concentración de transferrina sérica, protoporfirina libre eritrocitaria (PLE) y capacidad total de fijación del Fe a la transferrina (TIBC). En la tercera etapa, conocida como anemia ferropriva, se observa una disminución de la concentración de hemoglobina, hematocrito y número de eritrocitos (21). Como se presenta en el Tabla 1, los valores normales de hemoglobina son 90 g/L, y ya en 80 g/L corresponde a una anemia leve, < 70 g/L se compromete el crecimiento del cerdo y < 60 g/L se considera anemia severa con aumento de la mortalidad (41).

4. CERDO COMO MODELO DE ESTUDIO

Aunque ningún modelo animal replica perfectamente la condición humana, el cerdo ha surgido como modelo para estudios de nutrición de Fe, debido a la semejanza fisiológica de su tracto gastrointestinal con el humano, similitud de los procesos digestivos y de absorción de Fe (2), y porque estos animales presentan deficiencia de Fe de manera habitual al nacimiento y anemia entre la primera y segunda semana de vida. Incluso se ha propuesto a los cerdos neonatos como modelo de nutrición pediátrica (42). Rytch et al. (43) describieron que los cerdos neonatos al ser tan sensibles a las deficiencias de Fe son una herramienta valiosa para evaluar el impacto de la intervención dietética en las medidas de crecimiento del cerebro y el desarrollo cognitivo como un modelo para los bebés humanos.

Algunos de los estudios que han utilizado al cerdo como modelo en materia de nutrición de Fe en los últimos 20 años se resumen en la tabla 2. Gran parte de estos estudios reportan antecedentes que han sido observados en investigaciones en humanos como la mayor biodisponibilidad del Fe-hemo en comparación al Fe no-hemo, efectos de algunos factores que inhiben o potencian la absorción de Fe, entre otros. Sin embargo, en esta sección se discuten aquellos estudios en donde se describan hallazgos que difieren de los resultados obtenidos en humanos o aportan información actualizada y novedosa. Dentro del primer criterio destaca el estudio de Perks y Miller (25) quienes describieron que el ácido ascórbico no potencia la absorción de Fe en cerdos, sin embargo, como explicaron estos autores, no se utilizó una marca radioactiva como en los estudios de absorción en humanos, sino que cuantificaron el efecto mediante hemograma y el cálculo de la eficiencia de regeneración de la hemoglobina en un plazo más largo de tiempo (26 días) que los estudios de absorción en humanos (14 días). Otra explicación argumentada por los autores es que es posible que los cerdos secreten ácido ascórbico en cantidades suficientes por la bilis que generen una mayor absorción de Fe. Otro trabajo cuyos resultados son contrarios a lo reportado en humanos y otros animales, es el de Wauben y Atkinson (22) quienes describieron que el calcio no afecta la absorción del Fe no-hemo, y explicaron el hallazgo debido a que este estudio utilizó cerdos neonatos adaptados a una dieta alta en calcio. El rol del calcio sobre la absorción de Fe en humanos es controversial ya que también hay varios autores que han descrito que el calcio no inhibe la absorción de Fe no-hemo (44) ni de Fe-hemo en humanos en dosis menores a 800 mg (45).

Dentro del segundo criterio de selección, en el estudio realizado por Blachier et al. (4), los autores demuestran que efectivamente las mucosas del ciego y colon de cerdos tienen la capacidad de absorber Fe no-hemo y expresar varios tipos de proteínas implicadas en su absorción, transporte y almacenamiento, claro que en un porcentaje bastante menor que en el duodeno (Tabla 2). Estos datos ya se habían informado en otros modelos animales, y generan grandes expectativas para los pacientes bariátricos que presentan deficiencias nutricionales importantes, como la anemia por deficiencia de Fe debido a que la absorción de Fe-hemo y no-hemo se ven bastante reducidas después de este tipo de cirugías (47).

En años recientes se ha identificado una relación entre enfermedades crónicas asociadas a la nutrición, inflamación y alteraciones en la homeostasis de Fe. En el estudio realizado por Espinoza et al. (5) se estableció una relación entre la diabetes tipo 2 (DM-2) y sobrecarga de Fe en cerdos, observación que se había realizado en pacientes con hemocroma-

tos. Estos resultados tienen un importante alcance ya que epidemiológicamente la DM-2 es una de las enfermedades crónicas asociada a los hábitos nutricionales que afecta a más personas en el mundo con graves consecuencias, y algunos de los factores predisponentes podrían estar relacionados a una dieta alta en Fe (48).

En resumen el metabolismo del Fe en el cerdo parece ser bastante similar al del humano, por tanto los datos que generan las investigaciones en este modelo animal pudiesen ser de mucha utilidad para esclarecer mecanismos de absorción de Fe, intervenciones nutricionales, y planes de suplementación y/o fortificación de alimentos que puedan ser un aporte futuro para disminuir la anemia por deficiencia de Fe.

RESUMEN

Los trastornos por deficiencia de hierro (Fe) son bastante comunes en la población mundial sobre todo en países en vías de desarrollo, lo que ha generado un aumento considerable de la investigación relacionada con la homeostasis de este metal, realizada en modelos animales como ratas y

ratones. Desde hace varias décadas se ha utilizado ampliamente al cerdo como modelo en los estudios de nutrición de Fe debido a sus similitudes fisiológicas de su tracto gastrointestinal al humano, en los cuales se han probado varios tipos de intervenciones de suplementación con Fe. Sin embargo, se han identificado algunas diferencias en relación al efecto de ciertos compuestos dietarios que pueden aumentar o inhibir la absorción de Fe del tipo no-hemínico (Fe no-hemo) en el cerdo respecto al humano. El cerdo neonato presenta de manera habitual anemia por deficiencia de Fe en el período perinatal, convirtiéndose en el modelo ideal para estudios de nutrición de Fe. Por tanto, el objetivo de esta revisión fue actualizar conceptos sobre absorción de Fe no-hemo y Fe hemínico (Fe-hemo), y su homeostasis en el cerdo, y establecer sus similitudes y diferencias con el humano. También se revisan algunas de las investigaciones recientes que han utilizado al cerdo como modelo de estudio de la nutrición de Fe.

Palabras clave: cerdo, humanos, anemia, deficiencia de hierro.

TABLA 2

Estudios de nutrición de Fe que han utilizado al modelo cerdo.

Autores	Resultados
Gíslason et al. (53)	El cerdo neonato es un modelo útil para evaluar la actividad biológica de la lactoferrina debido a la presencia de un receptor de lactoferrina en las membranas del borde en cepillo de lechones lactantes.
Perks y Miller (25)	El ácido ascórbico (2,5 mM) no aumenta la absorción de Fe en cerdos lactantes
Wauben y Atkinson (22)	La absorción y contenido corporal de Fe en cerdos de 3 a 4 días de edad sometidos a dietas altas en calcio (4,67 g/L) no difiere de los cerdos sometidos a dietas bajas en calcio (2 g/L).
Stahl et al. (19)	La inclusión de fitasa (27%) aumenta el Fe libre y la biodisponibilidad del Fe para la síntesis de hemoglobina en cerdos anémicos jóvenes.
Zinn et al. (54)	La absorción de sulfato ferroso es el doble que la del Fe elemental
South et al. (23)	La carne aumenta la biodisponibilidad de Fe no-hemo en un 95%.
Kegley et al. (55)	El Fe aportado por un compuesto de Fe amino-quelado es seguro de usar, mejora los parámetros hematológicos en cerdos, pero se requieren más de una dosis para lograr los mismos efectos hematológicos que el Fe dextrano parenteral.
Yasuda et al. (56)	Un 4% de inulina agregada en dietas de cerdos destetados mejora la eficiencia de repleción de la hemoglobina y aumenta el Fe soluble en intestino grueso.
Blachier et al. (4)	Absorción colónica de Fe en cerdos fue 14% de la absorción de Fe duodenal. El transportador DMT1 y la ferritina se expresan en la mucosa de ciego y colon, pero en menor medida que en los enterocitos duodenales. Ferroportina fue altamente expresada en colonocitos.
Quintero-Gutiérrez et al. (13)	La biodisponibilidad del Fe-hemo fue 23% superior a la del Fe no-hemo (sulfato ferroso) en cerdos destetados alimentados con galletas rellenas de Fe-hemo.
Rytych et al. (43)	Dietas insuficientes en Fe reducen el aprendizaje espacial y la memoria en cerdos recién nacidos (1 día de edad).
Espinoza et al. (5)	Cerdos diabéticos sometidos a una dieta con exceso de Fe mostraron patrones de abundancia de ciertos tipos de genes relacionados al metabolismo del Fe (DMT1, ferroportina, ferritina, hepcidina, y receptor de transferrina) diferentes a cerdos normales, lo que permite señalar que habría una interacción real entre el desarrollo de diabetes tipo 2 y el metabolismo de Fe.

Agradecimientos: Proyecto de Inserción de Capital Humano en la Academia PAI 7912010043. Proyecto de Fondo de Investigación en Ciencias Veterinarias (FIV) de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias 2012-2014. Proyecto FONDECYT de Iniciación 11140249.

BIBLIOGRAFÍA

- Johnson-Wimbley T, Graham D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):177-84.
- Patterson J, Lei X, Miller D. The pig as an experimental model for elucidating the mechanisms governing dietary influence on mineral absorption. *Exp Biol Med.* 2008;233:651-64.
- Miller E, Ullrey D. The pig as a model for human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1987;7:361-82.
- Blachier F, Vaugelade P, Robert V, Kibangou B, Canonne-Hergaux F, et al. Comparative capacities of the pig colon and duodenum for luminal iron absorption. *Can J Physiol Pharm.* 2007;85:85-92.
- Espinoza A, Morales S, Arredondo M. Effects of acute dietary iron overload in pigs (*Sus scrofa*) with Induced type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2014;158:342-52.
- Svoboda M, Drábek J. Iron deficiency in suckling piglets: etiology, clinical aspects and diagnosis. *Folia Vet.* 2005;49:104-11.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Morbidity and mortality weekly report. *CDC* 1998;47:1-36.
- Egeli A, Framstad T. Evaluation of the efficacy of perorally administered glutamic acid-chelated iron and iron-dextran injected subcutaneously in Duroc and Norwegian Landrace piglets. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998;45:53-61.
- Lipiński P, Starzyński R, Canonne-Hergaux F, Tudek B, Oliński R, Kowalczyk P, Dziaman T, Thibaudeau O, Gralak M, Smuda E, Woliński J, Usińska A, Zabielski R. Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs. *Am J Pathol.* 2010;177:1233-43.
- Lipiński P, Styś A, Starzyński R. Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:23-38.
- Pfau A, Rudolph K, Heinrick H. Dosisabhängigkeit der intestinalen eisenabsorption beim saugironrkel. *Zentbl Vet Med A.* 1977;24:140-8.
- Quintero A, González G, Sánchez J, Polo J, Rodríguez J. Bioavailability of heme iron in biscuit filling using piglets as an animal model for humans. *Int J Biol Sci.* 2008;4:58-62.
- Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes. *Nutrients* 2014;6:1080-102.
- Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823:1434-43.
- Starzyński R, Laarakkers C, Tjalsma H, Swinkels D, Pieszka M, Styś A, Mickiewicz M, Lipiński P. Iron supplementation in suckling piglets: How to correct iron deficiency anemia without affecting plasma hepcidin levels. *PLoS One* 2013;8(5):e64022.
- NRC. Nutrient requirements of swine. 10th ed. Washington, D.C., National Academy Press, 1998.
- DeRouchey J, Tokach M, Nelssen J, Goodband R, Drits S, Woodworth J, Webster M, James B. Effects of blood meal pH and irradiation on nursery pig performance. *J Anim Sci* 2003;81:1013-22.
- Hansen S, Trakooljul N, Spears J, Liu H. Age and dietary iron affect expression of genes involved in iron acquisition and homeostasis in young pigs. *J Nutr.* 2010;140:271-7.
- Stahl C, Han Y, Roneker K, House W, Lei X. Phytase improves iron bioavailability for hemoglobin synthesis in young pigs. *J Anim Sci.* 1999;77:2135-42.
- Ammerman C, Baker D, Lewis A. Bioavailability of nutrients for animals. Academic Press., San Diego, 1995.
- Underwood E, Suttle N. The mineral nutrition of livestock, 3th ed. CABI Publishing., Walling-ford 1999.
- Wauben I, Atkinson S. Calcium does not inhibit iron absorption or alter iron status in infant piglets adapted to a high calcium diet. *J Nutr.* 1999;129:707-11.
- South P, Lei X, Miller D. Meat enhances nonheme iron absorption in pigs. *Nutr Res.* 2000;20(12):1749-59.
- Teucher B, Olivares M, Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004;74(6):403-19.
- Perks S, Miller D. Adding ascorbic acid to iron-fortified cows milk does not enhance iron bioavailability to piglets. *Nutr Res.* 1996;16(6): 969-75.
- Shayeghi M, Latunde-Dada G, Oakhill J, Laftah A, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann F, Hider R, Frazer D, Anderson G, Vulpe C, Simpson R, McKie A. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
- Keel S, Doty R, Yang Z, Quigley J, Chen J, et al. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science* 2008;319:825-8.
- Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg A, Rossander-Hultén L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in man. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:112-9.
- Thoren-Tolling K, Jonsson L. Cellular Distribution of Orally and Intramuscularly Administered Iron Dextran in Newborn Piglets. *Can J Comparat Med.* 1977;41:318-25.
- Kolb E, Hoffman U, Nestler K. Untersuchungen über den gehalt an eisen, kupfer und zink in verschiedenen gewebe (magen-darm-kanal, lymphknoten, muskulatur, herz, leber, milz, niere, pankreas, knochenmark) bei neugeborenen ferkeln nach oraler und intramuskulärer verabreichung von fe-dextran. *Mh Vet Med.* 1992;47:271-8.
- Nielsen M, Möller H, Moestrup S. Hemoglobin and heme scavenger receptors. *Antioxid Redox Sign.* 2010;12:261-73.
- Hentze M, Muckenthaler M, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;1421:24-38.
- Mahan D. Necesidades de minerales en cerdos seleccionados por un alto contenido en magro y cerdos seleccionados por un alto contenido en magro y cerdas de alta productividad. *Avances Tecnol Porcina* 2006;12(3):18-26.
- Mahan D, Shields R. Macro and micromineral composition of pigs from birth to 145 kilograms of body weight. *J Anim Sci.* 1998;76(2):506-12.
- Kruszewski M, Iwanicki T, Bartłomiejczyk T, Woliński J, Starzyński R, Gralak M, Zabielski R, Lipiński P. Hepatic iron content corresponds with the susceptibility of lymphocytes to oxidative stress in neonatal pigs. *Mutat Res.* 2008;657:146-9.
- Csapó J, Martin T, Csapó-Kiss Z, Házás Z. Protein, fats, vitamins and mineral concentration in porcine colostrum and milk from parturition to 60 days. *Int Dairy J.* 1995;6:881-902.
- Kleinbeck S, McGlone J. Intensive indoor versus outdoor

- swine production systems: genotype and supplemental iron effects on blood hemoglobin and selected immune measures in young pigs. *J Anim Sci.* 1999;77(9):2384-90.
38. Szabó P, Bilkei G. Iron Deficiency in Outdoor Pig Production. *J Vet Med A.* 2002;49(7):390-1.
 39. Furugouri K, Kawabata A. Iron absorptive function of neonatal pig intestine. *J Anim Sci.* 1979;49(3):715-23.
 40. Ishaya V, Ishaya M. Iron Nutrition and Anaemia in Piglets: a Review. *J Vet Adv.* 2012;2(6): 261-5.
 41. Zimmerman D. Iron in swine nutrition. In *national feed ingredient association literature review on iron in animal and poultry nutrition*. Des Moines, Iowa: Nat Feed Ingredient Assoc. 1980.
 42. Odle J, Lin X, Jacobi S, Kim S, Stahl C. The suckling piglet as an agrimedical model for the study of pediatric nutrition and metabolism. *Annu Rev Anim Biosci.* 2014; 2:419-44.
 43. Rytych J, Elmore M, Burton M, Conrad M, Donovan S, Dilger R, Johnson R. Early life iron deficiency impairs spatial cognition in neonatal piglets. *J Nutr.* 2012; 142(11): 2050-6.
 44. Grønder-Pedersen L, Bukhave K, Jensen M, Højgaard L, Hansen M. Calcium from milk or calcium-fortified foods does not inhibit nonheme-iron absorption from a whole diet consumed over a 4-d period. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):404-9.
 45. Gaitán D, Flores S, Saavedra P, Miranda C, Olivares M, Arredondo M, López de Romaña D, Lönnerdal B, Pizarro F. Calcium does not inhibit the absorption of 5 milligrams of nonheme or heme iron at doses less than 800 milligrams in nonpregnant women. *J Nutr.* 2011;141(9):1652-6.
 46. Takeuchi K, Bjarnason I, Laftah A, Latunde-Dada G, Simpson R, McKie A. Expression of iron absorption genes in mouse large intestine. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:169-7.
 47. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-Fer K, Valencia A, Csendes A, Papapietro K, Pizarro F, Olivares M, Westcott J, Hambidge K, Krebs N. Heme- and nonheme-iron absorption and iron status 12 mo after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese women. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(4):810-7.
 48. Jiang R, Manson J, Meigs J, Ma J, Rifai N, Hu F. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *J Am Med Assoc.* 2004;291(6):711-7.
 49. Friendship R, Lumsden J, McMillan I, Wilson M. Hematology and biochemistry reference values for ontario swine. *Can J Comparat Med.* 1984;48(4):390-3.
 50. Wittner F. *Manual de Patología Clínica Veterinaria*. Imprenta América., Valdivia, Chile, 2012.
 51. Smith J, Moore K, Boyington D. Enzyme immunoassay for serum ferritin of pigs. *Biochem Med.* 1983;29(3):293-7.
 52. Furugouri K. Normal values and physiological variations of plasma iron and total iron binding capacity in pigs. *J Anim Sci.* 1971;32(4):667-72.
 53. Gíslason J, Douglas G, Hutchens T, Lönnerdal B. Receptor-mediated binding of milk lactoferrin to nursing piglet enterocytes: a model for studies on absorption of lactoferrin-bound iron. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21(1):37-43.
 54. Zinn K, Chaudhuri T, Mountz J, Van den Berg G, Gordon D, Johanning G. 59Fe is retained from an elemental 59Fe powder supplement without effects on 65Zinc, 47Calcium and 67Copper in young pigs. *J Nutr.* 1999;129(1):181-7.
 55. Kegley E, Spears J, Flowers W, Schoenherr W. Iron methionine as a source of iron for the neonatal pig. *Nutr Res.* 2002;22(10):1209-17.
 56. Yasuda K, Roneker K, Miller D, Welch R, Lei X. Supplemental dietary inulin affects bioavailability of iron present in corn and soybean meal to young pigs. *J Nutr.* 2006;136:3033-8.