



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2026,
Volumen 10, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i1

ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN DEL TRANSPORTADOR DE METALES DIVALENTES 1 (DMT1) COMO MECANISMO MODULADOR DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

**ALTERATIONS IN THE EXPRESSION OF DIVALENT METAL
TRANSPORTER 1 (DMT1) AS A MODULATORY MECHANISM OF
IRON METABOLISM IN MEGALOBLASTIC ANEMIA**

Tania Angélica Terán Santiago
Instituto de Hematopatología

Wendy Reyna González
Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO

María del Socorro Pina-Canseco
Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO

Serafina Pérez Rodríguez
Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO

Lilian Dolores Chel-Guerrero
Tecnológico Nacional de México

Zoila Mora Guzmán
Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO

Alteraciones en la expresión del transportador de metales divalentes 1 (DMT1) como mecanismo modulador del metabolismo del hierro en la anemia megaloblástica

Tania Angélica Terán Santiago¹

taniateran37@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-1052-9078>

Instituto de Hematopatología, Querétaro, México

Santa Lucía QMO Laboratorios, Oaxaca, Mexico

Wendy Reyna González

wreyna.fmc@uabjo.mx

<https://orcid.org/0000-0001-8263-0150>

Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Oaxaca, México

María del Socorro Pina-Canseco

mpina.cat@uabjo.mx

<https://orcid.org/0000-0002-9486-5093>

Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Oaxaca, México

Serafina Pérez Rodríguez

pers860105.fmc@uabjo.mx

<https://orcid.org/0000-0002-6419-5404>

Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Oaxaca, México.

Lilian Dolores Chel-Guerrero

lilian.cg@merida.tecnm.mx

<https://orcid.org/0000-0002-8012-1405>

Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Mérida, Yucatan

México

Zoila Mora Guzmán

zmora.fmc@uabjo.mx

<https://orcid.org/0000-0002-5023-7327>

Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO, Facultad de Medicina y Cirugía
Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Oaxaca, México

RESUMEN

La anemia megaloblástica, caracterizada tradicionalmente por defectos en la síntesis de ADN debido a deficiencias de vitamina B12 o folato, conlleva un estado de eritropoyesis ineficaz que altera profundamente la homeostasis del hierro. El transportador de metales divalentes 1 (DMT1) es una proteína transmembranal crítica para la captación de hierro ferroso (Fe²) tanto a nivel intestinal como en el endosoma eritroblástico. Esta revisión explora cómo la disrupción de la maduración nuclear en los eritroblastos desencadena una regulación compensatoria anómala de DMT1, mediada por señales de hipoxia (HIF- α y la supresión de hepcidina. A pesar de la disponibilidad sistémica de hierro, el aumento en la expresión de DMT1 facilita una entrada excesiva de hierro que no se incorpora eficientemente a la síntesis de hemo, derivando en acumulación mitocondrial, estrés oxidativo y apoptosis prematura. Se concluye que DMT1 actúa como un modulador molecular secundario que agrava la eritropoyesis ineficaz, posicionándose como un potencial biomarcador para el diagnóstico diferencial y la gestión clínica de anemias complejas.

Palabras clave: DMT1, anemia megaloblástica, metabolismo del hierro, eritropoyesis ineficaz, estrés oxidativo

¹ Autor principal

Correspondencia: zmora.fmc@uabjo.mx

Alterations in the Expression of Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) as a Modulatory Mechanism of Iron Metabolism in Megaloblastic Anemia

ABSTRACT

Megaloblastic anemia, traditionally characterized by defects in DNA synthesis due to vitamin B12 or folate deficiencies, leads to a state of ineffective erythropoiesis that profoundly alters iron homeostasis. The divalent metal transporter 1 (DMT1) is a transmembrane protein critical for the uptake of ferrous iron (Fe^{2+}) both at the intestinal level and within the erythroblastic endosome. This review explores how the disruption of nuclear maturation in erythroblasts triggers an abnormal compensatory regulation of DMT1, mediated by hypoxia signaling pathways (HIF- α) and the suppression of hepcidin. Despite the systemic availability of iron, increased DMT1 expression facilitates excessive iron uptake that is not efficiently incorporated into heme synthesis, resulting in mitochondrial accumulation, oxidative stress, and premature apoptosis. It is concluded that DMT1 acts as a secondary molecular modulator that exacerbates ineffective erythropoiesis, positioning it as a potential biomarker for the differential diagnosis and clinical management of complex anemias.

Keywords: DMT1, megaloblastic anemia, iron metabolism, ineffective erythropoiesis, oxidative stress

*Artículo recibido 10 diciembre 2025
Aceptado para publicación: 10 enero 2026*



INTRODUCCIÓN

El metabolismo del hierro constituye un proceso esencial para la hematopoyesis normal, ya que este oligoelemento interviene de manera crítica en la síntesis del grupo hemo, en la producción de eritrocitos y en múltiples funciones celulares relacionadas con la respiración, el crecimiento y la defensa inmunitaria. En condiciones fisiológicas, una parte significativa del hierro utilizado en la eritropoyesis proviene del reciclaje de eritrocitos senescentes y de la absorción intestinal de hierro dietético, lo cual exige una regulación precisa para prevenir tanto la deficiencia como la sobrecarga férrica (Camaschella, 2020). En este contexto, la correcta coordinación entre eritropoyesis y metabolismo del hierro es clave, pues la demanda de hierro para la síntesis de hemoglobina es elevada (Grootendorst et al., 2021).

Dentro de los mecanismos moleculares responsables de la captación, el transporte intracelular y la distribución del hierro hacia las células eritroides, destaca el transportador de metales divalentes 1 (DMT1, por sus siglas en inglés: divalent metal transporter 1), producto del gen SLC11A2, el cual media la entrada de hierro ferroso (Fe^{2+}) en distintos tipos celulares, incluyendo enterocitos y eritroblastos (Yanatori et al., 2019). Su expresión y localización están reguladas por el estado férrico de la célula, así como por mecanismos de respuesta al hierro (IRE/IRP) y factores de estrés celular (Qatato et al., 2022). Aunque inicialmente se estudió en el contexto de la absorción intestinal de hierro, investigaciones recientes apuntan a su papel en la eritropoyesis y en la regulación del hierro dentro de la médula ósea (Ginzburg et al., 2023).

La integración comparativa de estos mecanismos en condiciones fisiológicas y en anemia megaloblástica se resume en la **Tabla 1**, donde se destacan las principales alteraciones del eje DMT1–hepcidina–HIF-2 α y sus consecuencias fisiopatológicas en la eritropoyesis.

Tabla 1. Regulación del metabolismo del hierro en eritropoyesis normal versus anemia megaloblástica

Componente	Eritropoyesis normal	Anemia megaloblástica	Consecuencia fisiopatológica
Hepcidina	Regulación acorde a demanda eritroide	Disminuida por eritroferrona	↑ hierro plasmático

Componente	Eritropoyesis normal	Anemia megaloblástica	Consecuencia fisiopatológica
Ferroportina	Regulación fisiológica	Hiperfunción secundaria a baja hepcidina	↑ liberación férrica
HIF-2 α	Activación adaptativa	Activación persistente por hipoxia funcional	↑ transcripción DMT1
DMT1	Expresión regulada por IRE/IRP	Posible hiperexpresión compensatoria	↑ entrada de Fe ²⁺
Utilización mitocondrial	Incorporación eficiente a hemo	Desacoplamiento por defecto nuclear	Hierro libre mitocondrial
Estrés oxidativo	Controlado	Aumentado (Fenton)	Apoptosis eritroblástica

Por otra parte, la eritropoyesis ineficaz, definida como la producción incrementada de eritroblastos que no maduran adecuadamente en eritrocitos funcionales, es un fenómeno presente en diversas anemias, incluyendo las anemias megaloblásticas, en las cuales el defecto en la síntesis de ADN conlleva eritroblastos grandes, inmaduros y a menudo apoptosis prematura (Yiannikourides & Latunde-Dada, 2019). En esas condiciones, la relación entre la demanda de hierro, su disponibilidad intracelular y la funcionalidad de los transportadores de hierro puede alterarse, generando un desequilibrio que agrava la anergia eritropoyética.

La relevancia de investigar a DMT1 como modulador molecular del metabolismo del hierro en la eritropoyesis ineficaz de la anemia megaloblástica radica en que, aunque la literatura clásica ha vinculado esta anemia con deficiencias de folato y vitamina B12, existen escasas investigaciones que analicen específicamente cómo los transportadores férricos (y en particular DMT1) pueden contribuir al fenómeno de eritropoyesis ineficaz desde la perspectiva del hierro intracelular. Delinear el papel de DMT1 en este contexto puede ampliar la comprensión fisiopatológica de la anemia megaloblástica y abrir ventanas para estrategias diagnósticas o terapéuticas orientadas a modular la captación y utilización de hierro en el eritroblasto.

La justificación de este estudio se sustenta en la necesidad de aportar un enfoque novedoso (molecular y basado en transporte férrico) al estudio de la anemia megaloblástica, integrando los procesos de metabolismo del hierro con la eritropoyesis ineficaz. Dado que la eritropoyesis ineficaz representa un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica de hematología y laboratorios clínicos, comprender moduladores como DMT1 puede tener impacto sobre el laboratorio clínico (por ejemplo, al interpretar marcadores de hierro en anemias megaloblásticas) y en la prevención de secuelas de esta patología.

En cuanto a la delimitación del tema, este trabajo se orienta al estudio exploratorio del papel molecular de DMT1 en la eritropoyesis ineficaz, específicamente en el contexto de la anemia megaloblástica. No se abordarán aquí otros tipos de anemia con eritropoyesis ineficaz (como talasemias o anemias de síndromes mielodisplásicos) ni se desarrollará el estudio de otras moléculas de transporte férrico (como ferroportina o transferrina) en profundidad, salvo en la medida que interactúen directamente con DMT1. La lógica del tema se estructura en primer lugar bajo un marco fisiológico del metabolismo del hierro y la eritropoyesis eficiente, para luego explorar cómo la disrupción de DMT1 puede alterar la captación de hierro en eritroblastos, conducir a acumulación o deficiencia de hierro intracelular, favorecer la apoptosis eritroblástica o la maduración inadecuada, y con ello contribuir a la manifestación de la anemia megaloblástica como un fenómeno de eritropoyesis ineficaz. Esta relación propone que, además de los defectos clásicos de ADN, la regulación del hierro por transportadores como DMT1 desempeña un papel modulador significativo en la patogénesis de esta anemia.

En síntesis, este trabajo exploratorio busca situar al transportador DMT1 en el centro de la discusión sobre metabolismo del hierro y eritropoyesis ineficaz en la anemia megaloblástica, analizar evidencia reciente, identificar vacíos del conocimiento y sugerir líneas de investigación y aplicaciones en el laboratorio clínico.

Investigaciones recientes apuntan a su papel en la eritropoyesis y en la regulación del hierro dentro de la médula ósea. Aunque la anemia megaloblástica se origina primariamente por deficiencia de vitamina B12 o folato y por un defecto en la síntesis de ADN, la eritropoyesis ineficaz característica de esta entidad genera un profundo desequilibrio en la homeostasis del hierro. La muerte intramedular de eritroblastos incrementa la señal eritropoyética compensatoria, reduce la expresión de hepcidina y favorece un aumento en la absorción y movilización sistémica del hierro. En este contexto, el



transportador de metales divalentes 1 (DMT1), regulado por los sistemas IRP/IRE y por señales de hipoxia (HIF-2 α), puede presentar una hiperexpresión compensatoria en los eritroblastos. Sin embargo, debido al arresto madurativo nuclear, el hierro internalizado no es incorporado eficientemente a la síntesis de hemo, favoreciendo acumulación mitocondrial, estrés oxidativo y apoptosis eritroblástica.

De esta manera, DMT1 no actúa como causa primaria de la anemia megaloblástica, sino como modulador molecular que podría amplificar la disociación entre disponibilidad sistémica y utilización eritroide del hierro, contribuyendo a la perpetuación de la eritropoyesis ineficaz. Analizar esta interacción permite integrar el metabolismo del hierro dentro del modelo fisiopatológico clásico de la anemia megaloblástica y abre la posibilidad de identificar marcadores moleculares complementarios para su caracterización diagnóstica.

Bajo esta premisa, el presente trabajo tiene como propósito central analizar el papel del DMT1 como modulador molecular del metabolismo del hierro en la eritropoyesis ineficaz de la anemia megaloblástica, buscando esclarecer su implicación fisiopatológica y su relevancia en el laboratorio clínico. Para alcanzar esta meta, se procederá inicialmente a describir los mecanismos fisiológicos del metabolismo férrico y su regulación durante la eritropoyesis normal, para posteriormente identificar las funciones moleculares y de regulación de DMT1 en la captación intracelular de hierro en los eritroblastos. Asimismo, se examinarán los procesos que conducen a la eritropoyesis ineficaz en este tipo de anemia y su relación directa con las alteraciones del metabolismo del metal, explorando la evidencia científica reciente que vincula la disfunción eritroblástica con la homeostasis férrica en estados megaloblásticos. Finalmente, se discutirá la relevancia clínica de DMT1 como posible biomarcador o modulador terapéutico, ofreciendo una perspectiva actualizada para el estudio y diagnóstico de anemias caracterizadas por una maduración celular defectuosa.

Para comprender con precisión cómo la disfunción de DMT1 impacta la hematopoyesis en condiciones patológicas, es imperativo establecer primero el marco de referencia de la normalidad fisiológica. La sincronía perfecta entre la disponibilidad sistémica de hierro y la demanda metabólica celular es el cimiento indispensable para una producción de eritrocitos funcional. Por consiguiente, la siguiente sección profundiza en la dinámica del hierro desde su absorción y transporte plasmático hasta su



incorporación mitocondrial, sentando las bases moleculares que permiten identificar, por contraste, las rupturas homeostáticas que definen la patogénesis de la anemia megaloblástica.

DESARROLLO

La presente revisión narrativa se elaboró mediante una búsqueda estructurada de literatura científica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron como palabras clave y términos MeSH combinaciones de: “DMT1”, “SLC11A2”, “megaloblastic anemia”, “ineffective erythropoiesis”, “iron metabolism”, “hepcidin”, “HIF-2 α ” y “erythropoiesis”, empleando operadores booleanos (AND/OR) para optimizar la recuperación de artículos relevantes.

Se incluyeron publicaciones en idioma inglés y español correspondientes al periodo comprendido entre 2010 y 2025, priorizando estudios originales, revisiones sistemáticas y artículos de alto impacto relacionados con la regulación molecular del hierro y su interacción con la eritropoyesis. Asimismo, se consideraron trabajos clásicos previos cuando aportaban fundamentos esenciales sobre la fisiología del metabolismo férrico.

Se excluyeron artículos con evidencia insuficiente, reportes sin revisión por pares y estudios no directamente relacionados con la regulación de DMT1 o con mecanismos de eritropoyesis ineficaz. La selección final se orientó a integrar evidencia experimental, clínica y mecanística que permitiera sustentar el modelo fisiopatológico propuesto.

Metabolismo del hierro y eritropoyesis normal

El hierro es un elemento esencial en la biología humana, especialmente en la eritropoyesis, ya que constituye el núcleo funcional del grupo hemo presente en la hemoglobina. En condiciones normales, el organismo mantiene un equilibrio estricto entre la absorción, el almacenamiento y la utilización del hierro, ya que tanto su deficiencia como su exceso pueden generar alteraciones metabólicas y hematológicas significativas (Palomo et al., 2022).

Aproximadamente el 70 % del hierro corporal total se encuentra en la hemoglobina de los eritrocitos, mientras que el resto se distribuye en depósitos tisulares (ferritina y hemosiderina), mioglobina y enzimas mitocondriales (Moraleda, 2017). La homeostasis férrica depende principalmente de la absorción intestinal en el duodeno y del reciclaje del hierro proveniente de la destrucción de eritrocitos senescentes por los macrófagos del sistema reticuloendotelial (Arredondo & Rivera, 2022).



La absorción intestinal del hierro ocurre en dos etapas principales:

1. Reducción del hierro férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}) por la ferrirreductasa duodenal (Dcytb) en la superficie apical de los enterocitos.
2. Transporte del Fe^{2+} al interior celular mediante el transportador DMT1 (divalent metal transporter 1), el cual actúa como el principal canal de entrada del hierro no hemo (Sáenz Renauld et al., 2016).

Una vez dentro del enterocito, el hierro puede almacenarse unido a ferritina o exportarse hacia la circulación a través de ferroportina (FPN1), una proteína regulada por hepcidina, hormona hepática que controla la disponibilidad sistémica del hierro. La hepcidina se une a la ferroportina e induce su degradación, limitando así la salida del hierro al plasma. En el torrente sanguíneo, el hierro ferroso se oxida nuevamente a férrico (Fe^{3+}) por la hefaestina o ceruloplasmina y se une a la transferrina, la cual lo transporta hacia tejidos dependientes, como la médula ósea (Moraleda, 2017).

En la médula ósea, el hierro es internalizado por los eritroblastos a través del receptor de transferrina tipo 1 (TfR1), permitiendo su ingreso al endosoma, donde la acidificación favorece la liberación del Fe^{3+} y su reducción a Fe^{2+} por la ferrirreductasa STEAP3. En ese punto, DMT1 vuelve a participar, transportando el Fe^{2+} desde el endosoma al citoplasma eritroblástico para ser utilizado en la síntesis de hemo dentro de las mitocondrias (Hematología Analítica, 2016).

Este mecanismo de doble participación de DMT1 tanto en la absorción intestinal como en la captación intracelular del hierro eritroide resulta fundamental para garantizar una eritropoyesis efectiva. Cuando este equilibrio se altera, ya sea por deficiencia de hierro, bloqueo del transporte férrico o alteraciones en los reguladores moleculares (IRE/IRP, HIF-2 α o hepcidina), se compromete la maduración eritroide y se produce eritropoyesis ineficaz (Yanatori et al., 2019; Qatato et al., 2022).

En condiciones fisiológicas, la eritropoyesis ocurre en los islotes eritroides de la médula ósea y está regulada por la hormona eritropoyetina (EPO), producida en el riñón en respuesta a la hipoxia. La EPO estimula la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides (BFU-E y CFU-E), promoviendo la síntesis de hemoglobina, el transporte de hierro y la expresión de proteínas como DMT1, transferrina y ferroquelatasa. En este proceso, la interacción entre el metabolismo del hierro y la señalización eritropoyética es constante y dinámica (Palomo et al., 2022).



Por tanto, el metabolismo del hierro no puede entenderse de forma aislada, sino como un sistema interdependiente en el que participan diversos actores moleculares entre ellos DMT1, ferroportina, hepcidina, transferrina y ferritina que regulan su flujo desde la absorción intestinal hasta la utilización mitocondrial para la síntesis del grupo hemo. Cualquier disfunción en estos mecanismos puede traducirse en una alteración del equilibrio eritropoyético, preludio de la eritropoyesis ineficaz observada en patologías como la anemia megaloblástica.

El transportador DMT1: estructura, regulación y función molecular en la eritropoyesis

El transportador de metales divalentes 1 (DMT1), también conocido como Nramp2 o SLC11A2, es una proteína transmembranal esencial para la homeostasis férrica celular. Su principal función consiste en mediar el transporte de iones metálicos bivalentes, especialmente Fe^{2+} , desde el lumen intestinal o desde los endosomas hacia el citoplasma de diferentes tipos celulares (Yanatori et al., 2019). Su relevancia en la fisiología hematológica es doble: actúa tanto en la absorción intestinal de hierro como en la captación intracelular del hierro en eritroblastos, desempeñando así un papel determinante en la eritropoyesis eficaz (Arredondo & Rivera, 2022).

Desde el punto de vista estructural, DMT1 posee 12 dominios transmembrana y un extremo citoplasmático con motivos sensibles al hierro denominados IRE (Iron Responsive Elements), los cuales permiten su regulación postranscripcional por las proteínas reguladoras del hierro (IRP1 y IRP2). Este sistema regula la traducción del ARNm de DMT1 en función del estado férrico de la célula: en condiciones de deficiencia de hierro, las IRP se unen al IRE e incrementan la síntesis de DMT1, mientras que en situaciones de sobrecarga férrica se reduce su expresión (Qatato et al., 2022).

En los eritroblastos, DMT1 se localiza principalmente en la membrana del endosoma y facilita la salida del hierro ferroso liberado desde la transferrina durante el proceso de internalización del complejo transferrina–receptor 1 (TfR1). Este hierro intracelular es luego transferido a las mitocondrias, donde participa en la síntesis del grupo hemo mediada por la ferroquelatasa (Palomo et al., 2022). La función de DMT1, por tanto, se integra a la maquinaria mitocondrial y al metabolismo del hierro eritroide, asegurando un suministro constante para la síntesis de hemoglobina.

El control de DMT1 está fuertemente influenciado por factores sistémicos y locales. A nivel sistémico, la hormona hepcidina, producida en el hígado, regula la disponibilidad férrica global al degradar la



ferroportina. Sin embargo, estudios recientes demuestran que DMT1 también responde a la hipoxia a través del factor HIF-2 α (Hypoxia-Inducible Factor 2 α), el cual estimula su transcripción bajo condiciones de baja saturación de oxígeno o hierro. Este mecanismo asegura la entrada de hierro cuando aumenta la demanda eritropoyética (Qatato et al., 2022).

Además, existen evidencias de que DMT1 se expresa en distintas isoformas tisulares generadas por *splicing alternativo*, algunas de las cuales incluyen o excluyen secuencias IRE en el extremo 3' del ARNm. Las isoformas con IRE son las que predominan en el intestino y en los eritroblastos, donde la regulación dependiente del hierro es más activa (Yanatori et al., 2019). Este detalle es relevante, pues explica por qué las alteraciones moleculares o epigenéticas que afecten a determinadas isoformas pueden manifestarse de manera específica en tejidos hematopoyéticos.

La alteración funcional de DMT1 puede presentarse en diversos escenarios clínicos. En modelos animales, mutaciones en el gen *SLC11A2* se asocian con anemia microcítica hipocrómica y sobrecarga férrica hepática, debido a la incapacidad para movilizar el hierro desde los endosomas hacia el citoplasma (Moraleda, 2017). En humanos, polimorfismos del gen DMT1 también se han vinculado con susceptibilidad a anemias refractarias y con variaciones en los parámetros séricos de hierro y ferritina. En el contexto eritroide, DMT1 no sólo garantiza el suministro de hierro a las mitocondrias, sino que además participa indirectamente en la señalización redox celular. El exceso o la deficiencia de hierro intracelular pueden inducir estrés oxidativo o apoptosis en los eritroblastos, afectando la maduración eritroide y dando lugar a eritropoyesis ineficaz (Palomo et al., 2022).

Por tanto, el transportador DMT1 se considera actualmente un nodo molecular clave en la regulación del hierro en la eritropoyesis. Su expresión equilibrada es indispensable para la formación adecuada de hemoglobina, y su disfunción puede constituir un mecanismo patogénico central en anemias caracterizadas por alteraciones en la maduración eritroide, como la anemia megaloblástica.

Eritropoyesis ineficaz: mecanismos celulares y relación con el metabolismo del hierro

La eritropoyesis ineficaz se define como el aumento de la proliferación eritroide en la médula ósea sin la correspondiente producción de eritrocitos maduros en la sangre periférica. En este proceso, los eritroblastos sufren detención de maduración o apoptosis intramedular, lo que conduce a una producción



insuficiente de eritrocitos funcionales y a la presencia de anemia, a pesar de que los precursores medulares se encuentren hiperactivos (Palomo et al., 2022).

En condiciones fisiológicas, la eritropoyesis está regulada por la eritropoyetina (EPO) y por factores de transcripción como GATA-1 y KLF1, que coordinan la diferenciación eritroide y la expresión de genes relacionados con la hemoglobina y el metabolismo del hierro. Sin embargo, cuando ocurre un desequilibrio entre la síntesis de ADN, el suministro de hierro y la maduración nuclear-citoplasmática, la eritropoyesis se vuelve ineficiente, provocando acumulación de precursores eritroides anormales (Moraleda, 2017).

El metabolismo del hierro juega un papel fundamental en la eficiencia eritropoyética. La síntesis del grupo hemo en las mitocondrias de los eritroblastos depende de la adecuada entrega de hierro, proceso en el que interviene DMT1, al permitir la transferencia del hierro ferroso desde el endosoma hacia el citoplasma (Arredondo & Rivera, 2022). Cuando el flujo férrico se interrumpe ya sea por regulación anómala del DMT1, deficiencia de hierro o bloqueo de su transporte intracelular se acumulan eritroblastos con depósitos férricos aberrantes y menor capacidad de síntesis de hemoglobina (Yanatori et al., 2019).

Uno de los principales mecanismos moleculares asociados a la eritropoyesis ineficaz es el estrés oxidativo. El hierro libre (Fe^{2+}) puede catalizar la formación de radicales hidroxilos mediante la reacción de Fenton, causando daño oxidativo en membranas y ADN. En los eritroblastos, este desequilibrio redox favorece la apoptosis prematura, una de las características distintivas de la eritropoyesis ineficaz (Qatato et al., 2022). En este contexto, los transportadores de hierro como DMT1 y la ferritina actúan no sólo en el metabolismo férrico sino también en la protección contra el estrés oxidativo, almacenando o movilizándolo el hierro según las necesidades metabólicas.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la eritropoyesis ineficaz implica una activación compensatoria del eje EPO–hepcidina–ferroportina. La baja masa eritrocitaria estimula la secreción de EPO y la producción de eritroferrona por los eritroblastos, lo que suprime la síntesis de hepcidina y aumenta la liberación de hierro hacia la médula ósea. Sin embargo, cuando la maduración eritroide está comprometida como en la anemia megaloblástica este hierro adicional no se aprovecha adecuadamente, generando acumulación de hierro tisular y sobrecarga medular (Palomo et al., 2022).



En estudios recientes, se ha demostrado que la eritropoyesis ineficaz está caracterizada por una desconexión entre la demanda de hierro y su utilización efectiva. Mientras los eritroblastos continúan expresando receptores de transferrina y DMT1 para captar hierro, la incapacidad de madurar y sintetizar ADN de manera adecuada impide su uso correcto, favoreciendo la apoptosis celular. Este fenómeno se acompaña de alteraciones morfológicas típicas, como macrocitosis y megaloblastosis (Moraleda, 2017). En resumen, la eritropoyesis ineficaz es el resultado de múltiples fallas en la interacción entre los procesos de diferenciación eritroide, la síntesis de ADN y el metabolismo del hierro. La desregulación de DMT1 y otros transportadores férricos en este contexto no sólo contribuye al desequilibrio férrico intracelular, sino que también agrava la ineficiencia eritropoyética. Comprender estos mecanismos es clave para interpretar las alteraciones hematológicas en patologías como la anemia megaloblástica, donde el hierro, paradójicamente, puede encontrarse elevado en los depósitos a pesar de la anemia (Palomo et al., 2022)

Disfunción de DMT1 en la eritropoyesis ineficaz de la anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica es una entidad caracterizada por alteraciones en la síntesis de ADN secundarias a deficiencias de vitamina B12 (cobalamina) o ácido fólico, lo que conlleva una maduración nuclear retardada, disociación núcleo-citoplasmática y aumento del tamaño celular en los eritroblastos. Este fenómeno genera una producción ineficiente de eritrocitos maduros, dando lugar a la eritropoyesis ineficaz (Moraleda, 2017). Sin embargo, más allá del clásico déficit vitamínico, la evidencia reciente sugiere que existen factores moleculares relacionados con el metabolismo del hierro, entre ellos DMT1, que modulan la severidad y las características fisiopatológicas de esta anemia (Palomo et al., 2022).

Durante la eritropoyesis normal, los eritroblastos en maduración requieren un suministro continuo de hierro para la síntesis del grupo hemo. Este hierro es internalizado por el receptor de transferrina tipo 1 (TfR1) y liberado en el endosoma, donde DMT1 transporta el Fe^{2+} al citoplasma. En las anemias megaloblásticas, la ineficiencia en la síntesis de ADN detiene la maduración nuclear antes de completarse la citodiferenciación eritroide, lo que altera la regulación de múltiples genes dependientes de hierro, incluidos SLC11A2 (DMT1), TFRC (receptor de transferrina) y ALAS2 (aminolevulinato sintetasa eritroide) (Yanatori et al., 2019).



Estudios recientes han demostrado que los niveles de expresión de DMT1 en médula ósea pueden encontrarse elevados en anemias megaloblásticas, como mecanismo compensatorio ante la deficiencia funcional del hierro disponible para la síntesis del grupo hemo. Este aumento, sin embargo, no se traduce en una eritropoyesis efectiva, ya que el hierro liberado al citoplasma no es adecuadamente incorporado a la mitocondria ni a la hemoglobina debido al arresto madurativo eritroblástico. Como consecuencia, puede producirse acumulación relativa de hierro intracelular no incorporado eficientemente al grupo hemo. No obstante, es importante precisar que la presencia de sideroblastos anulares no constituye un hallazgo característico de la anemia megaloblástica pura, sino que es más frecuente en anemias sideroblásticas y síndromes mielodisplásicos. En el contexto megaloblástico, la alteración principal radica en el desacoplamiento entre maduración nuclear y citoplasmática, pudiendo coexistir alteraciones en la distribución del hierro sin que necesariamente se configuren sideroblastos anulares típicos (Palomo et al., 2022; Qatato et al., 2022). En casos excepcionales pueden observarse alteraciones mixtas cuando coexisten deficiencias nutricionales múltiples o trastornos clonales, pero esto no representa el patrón clásico de la anemia megaloblástica.

El exceso de hierro mitocondrial genera estrés oxidativo y desencadena vías apoptóticas mediadas por especies reactivas de oxígeno (ROS), amplificando la pérdida de precursores eritroides. La participación de DMT1 en este contexto se considera patogénica indirecta, ya que, aunque su función de transporte se mantiene activa, la incapacidad del eritroblasto para coordinar el uso del hierro conduce a toxicidad intracelular. Este mecanismo explica por qué en la anemia megaloblástica pueden observarse niveles séricos de hierro normales o elevados, pese a la deficiencia funcional del metal en los eritroblastos (Arredondo & Rivera, 2022).

Por otra parte, la deficiencia de cobalamina y folato también altera las rutas de metilación del ADN y de síntesis proteica, afectando la estabilidad del ARNm de DMT1 y su regulación por las proteínas IRP/IRE. En modelos celulares, la deficiencia de B12 reduce la capacidad del ARNm de *SLC11A2* para responder a los cambios del hierro intracelular, alterando la homeostasis férrica y contribuyendo a la apoptosis eritroblástica (Ginzburg et al., 2023).

Desde la perspectiva molecular, la disfunción de DMT1 en la anemia megaloblástica puede considerarse un mecanismo secundario de eritropoyesis ineficaz. No es el déficit de DMT1, lo que origina la anemia,



sino la incapacidad del eritroblasto megaloblástico para coordinar la captación, el almacenamiento y la utilización del hierro. Este fenómeno genera un “círculo vicioso férrico”: aumento de la absorción intestinal (mediada por DMT1 y ferroportina) ante la señal de hipoxia, incremento de hierro plasmático y sobrecarga en tejidos, sin que ello se traduzca en una producción efectiva de eritrocitos (Palomo et al., 2022).

La comprensión de este eje DMT1–hierro–eritropoyesis abre nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas. En el laboratorio clínico, la detección simultánea de anemia macrocítica con hierro sérico elevado, ferritina normal o aumentada y reticulocitos bajos debe orientar a un proceso de eritropoyesis ineficaz con posible desregulación de los mecanismos de transporte férrico. En el futuro, la evaluación de la expresión de DMT1 mediante técnicas de biología molecular o inmunohistoquímica podría consolidarse como un biomarcador complementario en el diagnóstico diferencial de anemias refractarias o megaloblásticas.

Regulación molecular del hierro: interacción de DMT1 con hepcidina, ferroportina y HIF-2 α

El metabolismo del hierro es un proceso coordinado por una compleja red de proteínas reguladoras que aseguran el equilibrio entre su absorción, transporte, almacenamiento y utilización. Entre estas, destacan hepcidina, ferroportina y HIF-2 α , cuyos mecanismos de acción se interrelacionan estrechamente con la función del transportador DMT1. Esta interacción molecular garantiza el flujo adecuado del hierro desde la absorción intestinal hasta su incorporación al eritroblasto durante la eritropoyesis (Palomo et al., 2022).

Hepcidina y ferroportina: eje sistémico de regulación del hierro

La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos sintetizado en el hígado que actúa como el principal regulador sistémico del hierro. Se une a su receptor, la ferroportina (FPN1) la única proteína exportadora de hierro identificada hasta ahora, promoviendo su internalización y degradación lisosomal. Este proceso reduce la salida de hierro desde los enterocitos y macrófagos hacia el plasma, limitando así la disponibilidad férrica para la eritropoyesis (Arredondo & Rivera, 2022).

En condiciones de eritropoyesis activa o deficiente, la regulación de la hepcidina se ve modificada. Cuando existe eritropoyesis ineficaz, los eritroblastos secretan eritroferrona, una hormona que suprime la expresión hepática de hepcidina. Este descenso de hepcidina aumenta la liberación de hierro desde



los tejidos hacia la médula ósea, intentando compensar la anemia (Ginzburg et al., 2023). Sin embargo, en la anemia megaloblástica, esta respuesta se vuelve contraproducente: la sobrecarga férrica resultante agrava la toxicidad intracelular en los eritroblastos y eleva el estrés oxidativo, contribuyendo aún más a la ineficiencia eritropoyética (Palomo et al., 2022).

En este escenario, DMT1 actúa de manera complementaria a la ferroportina, controlando la entrada del hierro al enterocito y su transferencia intracelular en los eritroblastos. Una regulación anómala de DMT1 junto con niveles inadecuadamente bajos de hepcidina favorece un aumento descontrolado de la absorción intestinal de hierro, lo cual explica la coexistencia de anemia con depósitos tisulares elevados, situación típica de las anemias con eritropoyesis ineficaz (Qatato et al., 2022).

HIF-2 α : sensor de hipoxia y regulador transcripcional de DMT1

El HIF-2 α desempeña un papel crítico en la regulación del metabolismo del hierro, actuando como un sensor celular de oxígeno y hierro. Bajo condiciones de hipoxia o deficiencia férrica, HIF-2 α se estabiliza en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de genes implicados en la absorción intestinal y el transporte de hierro, entre ellos DMT1, Dcytb y ferroportina (Yanatori et al., 2019).

Este mecanismo permite que, durante los estados anémicos, se incremente la captación intestinal de hierro y la movilización hacia los tejidos hematopoyéticos. No obstante, en la anemia megaloblástica, la persistencia del estímulo hipóxico sin eritropoyesis efectiva lleva a una hiperexpresión crónica de DMT1 mediada por HIF-2 α , aumentando la entrada de hierro a las células sin que este sea funcionalmente utilizado. El resultado es un desequilibrio férrico intracelular, con aumento de hierro libre y daño oxidativo (Qatato et al., 2022; Ginzburg et al., 2023).

Además, se ha observado que la interacción entre DMT1 y HIF-2 α puede ser modulada por el estado metabólico del eritroblasto, particularmente por la disponibilidad de folato y cobalamina. Estas vitaminas influyen en la síntesis de SAM (S-adenosilmetionina), un donador de grupos metilo esencial para la regulación epigenética. Alteraciones en este sistema pueden afectar la metilación del promotor del gen SLC11A2, modificando la expresión de DMT1 en estados megaloblásticos (Palomo et al., 2022).



Integración molecular del eje DMT1–hepcidina–HIF-2 α

La coordinación entre DMT1, hepcidina, ferroportina y HIF-2 α constituye un sistema integrado de retroalimentación. Cuando la eritropoyesis es eficaz, este eje mantiene un equilibrio estable entre la absorción intestinal, la disponibilidad sérica y la utilización intracelular del hierro. En cambio, en la eritropoyesis ineficaz, como la observada en la anemia megaloblástica, este circuito pierde su sincronía: la disminución de hepcidina y la hiperactivación de HIF-2 α potencian la expresión de DMT1 y la entrada de hierro, sin que exista un consumo efectivo en la síntesis de hemoglobina. Este desajuste resulta en toxicidad férrica, apoptosis eritroblástica y perpetuación del ciclo de ineficiencia eritropoyética (Ginzburg et al., 2023).

Implicaciones diagnósticas y terapéuticas de DMT1 en la anemia megaloblástica

El estudio del transportador de metales divalentes 1 (DMT1) no solo tiene relevancia fisiopatológica, sino también un potencial valor diagnóstico y terapéutico dentro del contexto de la anemia megaloblástica. Su papel como modulador molecular del metabolismo del hierro ofrece nuevas perspectivas para la interpretación de parámetros de laboratorio, la comprensión del daño eritroide y la posible identificación de biomarcadores que orienten estrategias personalizadas de tratamiento (Palomo et al., 2022).

Implicaciones diagnósticas

En la práctica hematológica, la anemia megaloblástica se diagnostica tradicionalmente mediante la observación de macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados y médula ósea megaloblástica, acompañada de alteraciones bioquímicas como niveles bajos de vitamina B12 o folato sérico. Sin embargo, en los últimos años se ha reconocido que algunos casos presentan discrepancias entre la morfología y los valores del hierro sérico, con concentraciones normales o elevadas de ferritina y saturación de transferrina, indicativas de una eritropoyesis ineficaz (Moraleda, 2017).

En este escenario, la evaluación del perfil férrico ampliado (hierro sérico, ferritina, capacidad total de fijación del hierro, saturación de transferrina y receptor soluble de transferrina) puede ser insuficiente para distinguir entre deficiencia funcional y sobrecarga férrica intracelular. Por ello, la expresión o actividad de transportadores como DMT1 se ha propuesto como un biomarcador molecular complementario. Técnicas como la citometría de flujo multiparamétrica, la inmunohistoquímica en

médula ósea y los ensayos de PCR cuantitativa para *SLC11A2* han permitido observar alteraciones en la expresión de DMT1 en anemias con eritropoyesis ineficaz (Ginzburg et al., 2023).

Desde el punto de vista morfológico, la coexistencia de megaloblastos y sideroblastos anulares puede ser interpretada como una evidencia indirecta de alteración en el transporte y utilización del hierro, donde el exceso de hierro mitocondrial refleja una hiperactividad compensatoria de DMT1 no acompañada de eritropoyesis funcional (Palomo et al., 2022). De esta manera, DMT1 podría contribuir al diagnóstico diferencial entre anemia megaloblástica pura y formas mixtas con componente sideroblástico, permitiendo una mejor correlación clínico-molecular.

Implicaciones terapéuticas

El conocimiento del papel de DMT1 en la anemia megaloblástica abre la posibilidad de modular su actividad para restaurar el equilibrio férrico y mejorar la eficiencia eritropoyética. En estudios experimentales, se ha observado que algunos inhibidores de la absorción intestinal de hierro (como el quercetol o la lactoferrina) pueden disminuir la expresión de DMT1 y reducir la toxicidad oxidativa asociada al exceso férrico intracelular (Qatato et al., 2022). Sin embargo, en el contexto de la anemia megaloblástica, el enfoque terapéutico principal sigue siendo la suplementación vitamínica (B12 y folato), ya que la corrección del defecto en la síntesis de ADN restaura de manera indirecta la regulación normal del metabolismo del hierro.

La identificación de una hiperexpresión compensatoria de DMT1 podría tener implicaciones para ajustar el tratamiento, evitando la suplementación innecesaria de hierro en pacientes que no presentan deficiencia real, lo cual podría agravar el daño oxidativo medular. Además, el estudio de la vía HIF-2 α -DMT1 plantea el potencial uso de agentes moduladores de hipoxia, como los inhibidores de la prolin hidroxilasa, que en algunos modelos han demostrado corregir parcialmente la ineficiencia eritropoyética al equilibrar la homeostasis férrica (Ginzburg et al., 2023).

Desde la perspectiva del laboratorio clínico, la integración del perfil molecular de DMT1 con los parámetros hematimétricos y bioquímicos permitiría avanzar hacia una hematología de precisión, capaz de distinguir entre anemias de origen vitamínico, metabólico o mixto. Esta línea de investigación podría favorecer la personalización del tratamiento y la reducción de las complicaciones por sobrecarga férrica secundaria.



En síntesis, la comprensión de DMT1 como modulador molecular del metabolismo del hierro no solo amplía la visión fisiopatológica de la anemia megaloblástica, sino que también representa una oportunidad para desarrollar estrategias diagnósticas más sensibles y terapias complementarias dirigidas al control del hierro intracelular y la optimización de la eritropoyesis.

Discusión Integral y Perspectivas Futuras

Síntesis fisiopatológica: El "Vicioso Férrico" en la Maduración Megaloblástica

Como se resume en la Tabla 1, el desacoplamiento entre captación y utilización del hierro constituye el núcleo fisiopatológico del denominado “círculo vicioso férrico”. La evidencia analizada sugiere que la anemia megaloblástica debe dejar de ser vista únicamente como un defecto de síntesis de precursores de ADN. El papel de DMT1 como modulador secundario revela una paradoja metabólica: el eritroblasto, al censar una maduración incompleta, hiperactiva sus mecanismos de captación (vía HIF-2 α y supresión de hepcidina), pero es incapaz de canalizar ese hierro hacia la síntesis de hemo. Este exceso de hierro no utilizado se convierte en una fuente de toxicidad mediada por la reacción de Fenton, lo que precipita la apoptosis que ya estaba latente por el defecto nuclear.

Desde una perspectiva traslacional, el reconocimiento de DMT1 como nodo central abre dos vertientes:

- 1. Diagnóstica:** La expresión aberrante de DMT1 podría explicar por qué ciertos pacientes con deficiencia de B12 presentan una sobrecarga férrica intramedular desproporcionada a sus niveles de ferritina sérica.
- 2. Terapéutica:** Aunque la reposición vitamínica es el estándar, el control del estrés oxidativo inducido por la hiperexpresión de DMT1 podría ser una terapia adyuvante en casos de recuperación lenta o daño medular severo.

Futuras investigaciones deberían emplear modelos de edición génica (CRISPR/Cas9) para silenciar selectivamente las isoformas de DMT1 en modelos de deficiencia de folato y observar si la reducción de la entrada de hierro mitiga la apoptosis intramedular.

Con el fin de validar experimentalmente el modelo fisiopatológico propuesto, se plantean las siguientes aproximaciones específicas:



Análisis de expresión de SLC11A2 en médula ósea humana

Evaluar la expresión de ARNm y proteína DMT1 en aspirados de médula ósea de pacientes con anemia megaloblástica antes y después del tratamiento con vitamina B12 o folato, utilizando PCR cuantitativa, Western blot e inmunohistoquímica. La comparación longitudinal permitiría determinar si la normalización de la síntesis de ADN restaura la regulación fisiológica de DMT1.

Cuantificación de hierro mitocondrial eritroblástico

Emplear microscopía electrónica de transmisión combinada con tinción de Perls modificada para identificar y cuantificar depósitos de hierro en mitocondrias eritroblásticas, correlacionando dichos hallazgos con niveles de expresión de DMT1.

Evaluación de estrés oxidativo eritroide

Determinar niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno (ROS), glutatión reducido/oxidado y marcadores de peroxidación lipídica en eritroblastos, correlacionándolos con la expresión de DMT1 y con parámetros clínicos de severidad anemia.

Modelos in vitro de deficiencia vitamínica con silenciamiento de DMT1

Desarrollar cultivos eritroides humanos bajo condiciones de deficiencia de folato o cobalamina, incorporando técnicas de silenciamiento génico (siRNA) dirigidas contra SLC11A2. Esto permitiría determinar si la reducción experimental de DMT1 atenúa la acumulación férrica intracelular y la apoptosis eritroblástica.

Estas aproximaciones proporcionarían evidencia directa para confirmar o refutar el papel modulador de DMT1 en la eritropoyesis ineficaz megaloblástica, fortaleciendo la transición desde un modelo conceptual hacia una validación experimental traslacional.

Delimitación de la evidencia y alcance del modelo propuesto

Si bien el presente manuscrito plantea que la hiperexpresión de DMT1 podría amplificar la eritropoyesis ineficaz en la anemia megaloblástica, es necesario delimitar el alcance de la evidencia disponible. Hasta el momento, la evidencia directa que demuestre una sobreexpresión específica de DMT1 en médula ósea de pacientes con anemia megaloblástica humana es limitada. La mayoría de los estudios experimentales sobre regulación de DMT1 provienen de modelos de deficiencia de hierro, eritropoyesis ineficaz en talasemias, síndromes mielodisplásicos o modelos murinos con alteraciones en el metabolismo férrico.

En consecuencia, parte del razonamiento expuesto en esta revisión se basa en inferencias fisiopatológicas derivadas de la integración de estos modelos con el conocimiento clásico del desacoplamiento núcleo-citoplasmático característico de la anemia megaloblástica.

En este sentido, es importante distinguir tres niveles de evidencia: (1) está sólidamente demostrado que DMT1 es un regulador clave de la captación intracelular de hierro y que su expresión responde a señales mediadas por IRP/IRE y HIF-2 α ; (2) es fisiopatológicamente plausible que la eritropoyesis ineficaz induzca una regulación compensatoria de transportadores férricos, incluyendo DMT1, como ocurre en otros estados anémicos; y (3) constituye una hipótesis conceptual que, en la anemia megaloblástica humana, dicha regulación compensatoria contribuya directamente al aumento del hierro intracelular y al estrés oxidativo eritroblástico. Por lo tanto, el modelo propuesto debe interpretarse como una integración mecanística sustentada en evidencia indirecta, que requiere validación experimental específica en médula ósea megaloblástica humana. La jerarquización del nivel de evidencia disponible se resume en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Niveles de evidencia que sustentan el papel de DMT1 en anemia megaloblástica

Nivel de evidencia	de Hallazgo	Tipo de estudio	Aplicabilidad a anemia megaloblástica
Evidencia sólida	Regulación de DMT1 por IRP/IRE y HIF-2 α	Estudios moleculares en modelos celulares y animales	en Generalizable
Evidencia indirecta	Hiperexpresión de DMT1 en eritropoyesis ineficaz (talasemias, MDS)	Estudios clínicos y modelos murinos	y Extrapolable
Evidencia limitada	Alteraciones de DMT1 en médula megaloblástica humana	Reportes aislados y inferencia	/ Requiere validación
Hipótesis conceptual	DMT1 amplifica estrés oxidativo en anemia megaloblástica	Integración mecanística	Propuesta del presente trabajo

CONCLUSIÓN

El metabolismo del hierro y la eritropoyesis constituyen procesos estrechamente interdependientes cuya regulación fina es esencial para el mantenimiento de la homeostasis hematológica. En este marco, el DMT1 destaca como un componente central no sólo de la absorción intestinal de hierro, sino también de su manejo intracelular durante la maduración eritroide, al facilitar principalmente el tránsito de Fe^{2+} desde el endosoma hacia el citosol en el ciclo de la transferrina.

A partir de la revisión exploratoria realizada, se consolida que DMT1 participa como modulador molecular relevante del metabolismo férrico en la eritropoyesis, con una expresión sujeta a mecanismos dependientes del hierro (sistema IRE/IRP), a señales de hipoxia (vías asociadas a HIF, particularmente en el eje de absorción y disponibilidad) y a la regulación sistémica mediada por el eje hepcidina–ferroportina. Esta red permite ajustar la entrada, el tráfico y la utilización del hierro para sostener una eritropoyesis eficiente. Sin embargo, cuando dicho equilibrio se altera —como ocurre en la anemia megaloblástica— se instaura un escenario de eritropoyesis ineficaz con consecuencias metabólicas y oxidativas.

Es fundamental subrayar que la anemia megaloblástica no corresponde a una anemia ferropénica; aun así, la eritropoyesis ineficaz puede desorganizar profundamente la homeostasis del hierro. La expansión eritroide medular, junto con el aumento de señales eritropoyéticas, tiende a suprimir la hepcidina (a través de mediadores eritroides) y, por ende, a incrementar la disponibilidad sistémica de hierro mediante mayor liberación desde macrófagos y mayor flujo intestinal. En este contexto, DMT1 —como transportador clave de Fe^{2+} en el compartimento eritroide— puede aumentar su expresión de forma compensatoria ante una “demanda funcional” de hierro que, en realidad, no se traduce en una utilización eficaz.

No obstante, el defecto primario de la anemia megaloblástica reside en la alteración de la síntesis de ADN y en el bloqueo de la maduración nuclear, lo que condiciona un desacoplamiento entre proliferación/hemoglobinización y maduración celular. Así, aunque el hierro esté disponible e incluso aumente su entrada a la célula, los eritroblastos megaloblásticos pueden no incorporarlo de manera eficiente a la síntesis de hemo y a la producción efectiva de eritrocitos maduros. Como resultado, el incremento del influjo férrico puede favorecer acumulación intracelular —incluida la



compartimentalización mitocondrial—, potenciar la generación de especies reactivas de oxígeno, intensificar el estrés oxidativo y facilitar la apoptosis intramedular, contribuyendo al fenotipo de eritropoyesis ineficaz. En este sentido, DMT1 no constituye el factor etiológico principal de la anemia megaloblástica, pero puede actuar como modulador secundario que amplifica la disfunción al incrementar la carga férrica en un contexto donde el cuello de botella está en la maduración eritroide dependiente de la síntesis de ADN.

Desde la perspectiva del laboratorio clínico, esta integración fisiopatológica abre un campo de interés: la evaluación de la dinámica del hierro en anemias con eritropoyesis ineficaz y la potencial utilidad de DMT1 como marcador molecular complementario. Su análisis, en combinación con ferritina, hierro sérico, saturación de transferrina, receptor soluble de transferrina, reticulocitos e índices hematimétricos, podría fortalecer el diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica, anemia megaloblástica y otros estados con disregulación del hierro. Asimismo, comprender la respuesta adaptativa del eje hepcidina–ferroportina y el posible aumento de DMT1 puede ayudar a evitar intervenciones inadecuadas, como la suplementación férrica innecesaria en pacientes con anemia megaloblástica y parámetros férricos normales o elevados, situación que podría aumentar el estrés oxidativo y agravar la lesión celular.

Finalmente, este estudio subraya la necesidad de profundizar en el papel de DMT1 dentro de la hematología molecular, especialmente en trastornos caracterizados por eritropoyesis ineficaz. Integrar su evaluación en protocolos diagnósticos y en investigación traslacional puede contribuir al desarrollo de una hematología de precisión, capaz de vincular señales sistémicas del hierro con eventos intracelulares eritroides y, en consecuencia, orientar estrategias terapéuticas más racionales y personalizadas para mejorar los desenlaces clínicos y la calidad de vida de los pacientes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Camaschella, C. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
- Ginzburg, Y., Rivella, S., & colleagues. (2023). Normal and dysregulated crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *eLife*, 12, e90189. <https://doi.org/10.7554/eLife.90189>
- Li, Y., Zhao, B., & Wang, X. (2020). Regulation of iron homeostasis and related diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/8943710>



- Qatato, M., Muckenthaler, M. U., & Kühn, L. C. (2022). IRE-dependent regulation of intestinal Dmt1 prevails during iron deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(6), e151683. <https://doi.org/10.1172/JCI151683>
- Schwartz, A. J., Das, N. K., Ramakrishnan, S. K., et al. (2019). Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(1), 336–348. <https://doi.org/10.1172/JCI122359>
- Țichil, I., Tănasie, C., & Popp, R. A. (2024). A review of key regulators of steady-state and ineffective erythropoiesis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(9), 2585. <https://doi.org/10.3390/jcm13092585>
- Vallet, N., Veyssier, P., & Rondeau, E. (2021). Megaloblastic anemia-related iron overload and erythroid regulators: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 15, 454. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03065-0>
- Yanatori, I., & Kishi, F. (2019). DMT1 and iron transport. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.021>
- Palomo, I., Pereira, J., & Fuentes, E. (Eds.). (2022). *Hematología: fisiología y fisiopatología*. Editorial Universidad de Talca.
- Pregrado de Hematología* (SEHH, 2017) y *Hematología Analítica* (EDNASSS, 2016).

