

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

LA FERRITINA

INVESTIGACION DE SU SIGNIFICADO EN LOS
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

TESIS PRESENTADA POR:

CARLOS CAMPS HERRERO

VALENCIA 1983

UMI Number: U607442

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607442

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

MEMORIA PRESENTADA POR D. CARLOS CAMPS HERRERO
PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGIA.

Valencia, Enero 1983.

b 14094125

i 16307811

CB 0001066789

D. JAVIER GARCIA-CONDE BRU, Catedrático de Patología General de la Facultad de Medicina de Valencia.

D. VICENTE ALBEROLA CANDEL, Profesor Adjunto de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Valencia.

CERTIFICAMOS:



Que la presente Tesis "Investigación del significado de la ferritina sérica en los trastornos del metabolismo del hierro. Estudio en las anemias y sobrecargas, procesos inflamatorios crónicos y agudos, hepatopatías y neoplasias." Original de D. Carlos Camps Herrero, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Valencia, Enero de 1983.

Fdo: J. García-Conde Brú.

Fdo. V. Alberola Candel.

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor D. JAVIER GARCIA-CONDE BRU, por su afecto y dedicación constante, sin cuya guía sería imposible nuestra completa formación, así como la realización de la presente Tesis.

A D. VICENTE ALBEROLA CANDEL, profesor y amigo, por su extraordinaria ayuda, tanto moral como material, en la realización de esta Tesis.

A. D. MANUEL LABIOS GOMEZ, por su amistad que me honra, su interés y constante colaboración.

A los Servicios de este Hospital Clínico Universitario, que generosamente me han facilitado los medios necesarios para la consecución de este trabajo.

A D. MANUEL VALDES RUIZ, y D. RAFAEL BAGUENA CANDELA, Catedráticos de Patología Médica de la Universidad de Valencia, que me brindaron su afecto y conocimientos durante mi período de formación como especialista.

A D. ANTONIO LLOMBART BOSCH, Catedrático de Anatomía Patológica y a su colaborador D. MIGUEL MARTORELL CEBOLLADA, por su ayuda en el estudio anatomopatológico de los casos que integran este trabajo.

A D. VICENTE BELLOCH ZIMMERMANN, Catedrático de Terapéutica Física y Radioterapia, y a su colaborador D. JOSE MORENO FRIGOLS, que me ofrecieron generosamente los medios necesarios para los estudios radioinmunoanalíticos.

A D. JOSE MANUEL BERNARDO HERRANZ, Agregado de Bioestadística y a su colaborador D. JUAN FERRANDIZ FERRAGUD, por su eficaz rigurosidad en el manejo estadístico de los resultados.

A D. EUSEBIO MARQUES RUIZ, por sus consejos técnicos de Laboratorio.

A todos mis compañeros y amigos del Hospital Clínico Universitario de Valencia, especialmente del Servicio de Hematología y Oncología Médica, -- por su interés y colaboración, en el cordial ambiente que siempre me han brindado.

Y a TERESA PEREZ TORREGROSA, por su comprensión y calidad en el trabajo.

A mis padres.

ANTONIO



L. H. P.

A María Dolores



INVESTIGACION DEL SIGNIFICADO DE LA
FERRITINA SERICA EN LOS TRANSTORNOS DEL METABOL
LISMO DEL HIERRO.

ESTUDIO EN LAS ANEMIAS Y SOBRECARGAS,
PROCESOS INFLAMATORIOS CRONICOS Y AGUDOS, HEPA-
TOPATIAS Y NEOPLASIAS.

A B R E V I A T U R A S

Å	= Angstrom.
Ac	= Anticuerpo.
Acl	= Aclaramiento.
APC	= Anemia Procesos Crónicos.
AR	= Artritis Reumatoide.
ATP	= Adenosin Trifosfato.
CEA	= Antígeno Carcinoembrionario.
CFU-E	= Unidades formadoras de Colonias Eritrocitarias.
CHCM	= Concentración Corpuscular media de Hemoglobina.
CPK	= Creatin-Fosfoquinasa.
cpm	= Contaje por minuto.
DNA	= Acido desoxirribonucleico.
EIT	= Turnover hierro Eritrocitario.
Fe	= Hierro.
Ferr	= Ferritina.
GOT	= Glutamino Oxalacetato Transaminasa.
GPT	= Glutamino Pirurinato Transamina.
H	= Hígado.
Hb	= Hemoglobina.
HCG	= Hormona Gonadotrofin Coriónica.
HCM	= Hemoglobina Corpuscular Media.
HI	= Hemocromatosis Idiopática.
Hti	= Número Hematíes.
Hto	= Hematocrito.
IAM	= Infarto Agudo de Miocardio.
Ig	= Inmunoglobulina.
IRC	= Insuficiencia Renal Crónica.
LA	= Leucemia Aguda.
LDH	= Láctico deshidrogenasa.
LLA	= Leucemia Linfoide Aguda.

LMA = Leucemia Mieloide Aguda.
LMC = Leucemia Mieloide Crónica.
LMMA = Leucemia Mielomonocítica Aguda.
ME = Microscopio Electrónico.
Mo = Médula.
N. Blastos = Porcentaje células blásticas.
N. Leucos = Recuento leucocitario.
N. Trans. = Número transfusiones.
pH = Logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno.
pI = Punto Isoeléctrico.
PIT = Turnover de Hierro Plasmático.
RE = Retículo Endoplásmico.
Ret = Reticulocitosis.
RIA = Radioinmunoensayo.
RNA = Acido Ribonucleico.
rpm = Revoluciones por minuto.
%Sat = Porcentaje Saturación Transferrina.
SDS = Sulfato Dodecil Sódico.
SRE = Sistema Reticular Endoplásmico o Histiocitario (SRH)
St = Estadio.
% T = Porcentaje Saturación Transferrina.
TI = Transferrina Inmunodifusión.
TIBC = Capacidad Total de Transferrina.
TPFe = Turnover Plasmático de Hierro.
UCI = Unidad Cuidados Intensivos.
VCM = Volumen Corpuscular Medio.
VSG = Velocidad Sedimentación Globular.
♂ = Varón.
♀ = Hembra.
1 = Varón (en tablas)
2 = Hembra(en tablas)

I N D I C E G E N E R A L
=====

(TOMO I)

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION Y ACTUALIZACION DEL TEMA.	7
A) METABOLISMO DEL HIERRO.	8
A-1: Compartimentos del hierro en el orga nismo.	9
A-2: Absorción intestinal del hierro. . .	28
A-2-1: Disponibilidad del hierro ali mentario.	28
A-2-2: Mecanismo de absorción. . . .	32
A-2-3: Regulación de la absorción in testinal de hierro.	40
A-2-4: Transferencia de hierro desde la serosa al plasma	50
A-3: Movimientos del hierro	51
A-3-1: Transporte del hierro extrace lular por la transferrina . .	51
A-3-2: Movimiento a través de la mem brana celular	55
A-3-3: Transporte intracelular del - hierro.	63
A-3-4: El hierro en el Normoblasto. Captación mitocondrial de hie rro	65
B) LA MOLECULA DE FERRITINA.	73
B-1: Estructura de la ferritina	74
B-2: Biosíntesis de la ferritina e induc ción de la apoferritina por el hie-- rro.	82

	Pág.
B-3: Ferritina; absorción y liberación del hierro.	94
B-4: Isoferritinas; ferritina en los tejidos	102
B-4-1: Bases estructurales para las isoferritinas.	112
B-4-2: Relaciones estructurales de las subunidades	115
B-4-3: Isoferritinas y enfermedad	119
C) FERRITINA SERICA. SU ORIGEN Y METABOLISMO.	121
D) LA ANEMIA EN LOS PROCESOS CRONICOS	138
E) USO CLINICO DE LA ESTIMACION DE LA FERRITINA.	153
E-1: Ferritina, su relación con los depósitos de hierro	154
E-1-1: Técnicas de valoración de los depósitos de hierro.	157
E-1-2: Ferritina en la población normal	174
E-2: Deficiencia férrica y ferritina	194
E-3: Estados de sobrecarga de hierro y ferritina	218
E-4: Ferritina sérica en las Hepatopatías crónicas	248
E-5: Ferritina sérica durante la inflamación.	260
E-5-1: Inflamaciones agudas y ferritina.	280
E-6: Insuficiencia renal crónica: anemia y ferritina	288
E-7: Ferritina sérica en las leucemias y transtornos linforeticulares.	316
E-8: Ferritinemia en el cáncer	339

(TOMO II)

	Pág.
III. MATERIAL Y METODOS	364
III-A) MATERIAL. POBLACION ESTUDIADA Y METO <u>DOS</u> DE SELECCION	365
III-A-1: Grupo control	366
III-A-2: Estados ferropénicos.	368
III-A-3: Estados de sobrecarga de hierro	370
III-A-4: Hepatopatías crónicas	371
III-A-5: Inflamación e infecciones	374
III-A-6: Infarto Agudo de Miocardio: Mo- delo de inflamación aséptica -- aguda	376
III-A-7: Insuficiencia renal crónica	378
III-A-8: Enfermedades proliferativas, me- dulares y ganglionares.	380
III-A-9: Tumoraciones sólidas y malignas	383
B) DETERMINACIONES ANALITICAS Y ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS	386
C) TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESUL <u>TADOS</u>	419
IV. RESULTADOS	421
IV-1: Grupo control.	422
IV-2: Grupo anemia ferropénica	424
IV-3: Grupo sobrecarga de hierro	429
IV-4: Insuficiencia renal crónica.	431
IV-5: Inflamaciones crónicas	433
IV-6: Proceso crónico y pérdida de hie- rro.	436
IV-7: Grupo hepatopatía crónica y anemia	
IV-8: Hepatopatías crónicas	443

	Pág.
IV-9: Grupo mieloma	446
IV-10: Grupo Leucemias Crónicas.	448
IV-11: Grupo Leucemias Agudas.	450
IV-12: Grupo Linfomas.	453
IV-13: Grupo Neoplasias sólidas.	456
IV-14: Grupo Infarto Agudo de Miocardio. . .	459
V. DISCUSION.	461
V-1: Grupo control	462
V-2: Grupo anemias ferropénicas.	466
V-3: Ferritina sérica en la sobrecarga férrica	471
V-4: Ferritina sérica en la insuficiencia re-	
nal crónica	478
V-5: La ferritina en la anemia de los procesos	
crónicos.	482
V-6: Ferritina sérica en el Infarto Agudo de -	
Miocardio	489
V-7: Ferritina sérica en las hepatopatías cró-	
nicas	493
V-8: Ferritina sérica en los tumores hematoló-	
gicos	499
V-9: Ferritina sérica en las neoplasias sóli-	
das	509
VI. CONCLUSIONES	514

(TOMO III)

VII. TABLAS Y FIGURAS	519
VIII. BIBLIOGRAFIA	709
IX. ICONOGRAFIA.	749

I. INTRODUCCION

[Faint, illegible handwriting, possibly bleed-through from the reverse side of the page]

La ferritina es una proteína de elevado peso molecular cuya función tisular es la de constituir un depósito de reserva del hierro.

Gracias a su existencia queda asegurada la síntesis de hemoglobina ante situaciones de exceso de demanda.

El hierro ya sea exógeno o extraído de los depósitos circula en su mayor parte unido a -- una proteína de transporte, la transferrina, medio por el cual es ofrecido al eritroblasto.

Recientemente se ha comprobado que la ferritina circulante en plasma no es una proteína transportadora de hierro (118, 119) lo que le confiere otras propiedades que la simple de almacenamiento.

En el estudio del metabolismo del hierro se acostumbra a valorar los niveles de sideremia, así como la capacidad total de transferrina y su índice de saturación para intentar descifrar -- sus trastornos; sin embargo estas técnicas sólo -

valoran los depósitos de una manera indirecta por lo que se impone en circunstancias dudosas la obligatoriedad de practicar biopsias de tejidos para una correcta apreciación de tales depósitos.

Ello significa por un lado la realización de una técnica cruenta, dolorosa por lo tanto, y no exenta de riesgos, unido a que en su valoración uno de los defectos primordiales es su subjetividad, y por lo tanto de ello se deriva la variabilidad y escasa fiabilidad de las interpretaciones (29).

Otras técnicas como las flebotomías repetidas o los estudios ferroquinéticos, ofrecen un mayor grado de precisión, pero como contrapunto son también cruentas (la primera) y muy costosas (la segunda) y por tanto no aplicables a la población general.

Existe una variedad de anemia, por lo demás muy común, la Anemia de los Procesos Crónicos, descrita por CARTWRIGTH (43) que se caracterizan fundamentalmente por ser hiposiderémicas, con capacidad total de saturación de transferrina normal o

descendida y un índice de saturación también normal o bajo, con índice reticulocitario pequeño, todo -- ello producido por un bloqueo del hierro en el SRE, que se traduce en la biopsia de los depósitos y su tinción de hierro como un aumento de los mismos.

En estos casos no es infrecuente encontrarnos con -- cuadros mixtos en los que existe concomitantemente un proceso crónico de pérdidas hemáticas que confieren un mayor grado de complejidad en la caracterización de estos procesos, a no ser que realicemos -- biopsias de los tejidos de depósito.

Investigaciones recientes han demostrado que la ferritina sérica, en ausencia de otras enfermedades, es un fiel reflejo del estado de los depósitos de hierro en situaciones de déficit o sobre--carga marcial (118, 247).

A partir de ese momento otros investigadores han intentado utilizar esta técnica, de diseño sencillo y relativo bajo coste, en la caracterización de las anemias de los procesos inflamatorios crónicos, de tal manera que también en estas situaciones la ferritina se relaciona con los depósitos férricos evidenciando un bloqueo de los mismos (29, 47, 58, 136, 151, 157, 228).

Sin embargo no siempre la ferritina se halla en relación con estos depósitos; se han realizado variados ensayos que demuestran que esto es -- así, por ejemplo, en las flebopatías (187, 193) parece depender también de la liberación a partir de las células hepáticas lesionadas; en leucemias agudas puede significar una secreción específica tumoral (128), mientras que en Linfoma de Hodgkin (122) y Neoplasias Sólidas (95, 124), podría relacionarse con los depósitos y con mecanismos secretorios.

Es por ello, por lo que nos proponemos en este trabajo de investigación clínica y teniendo en cuenta que el conocimiento práctico de los depósitos totales de hierro corporales es la forma más consecuente de estudiar los trastornos del metabolismo del hierro, investigar la significación de la ferritina sérica en las situaciones planteadas anteriormente.

Así los objetivos prioritarios de este trabajo serán:

- 1) Correlacionar la ferritina sérica con los depósitos de hierro en trastornos puros del metabolismo del hierro (Déficit y Sobrecarga).

2) Valorar la eficacia de la ferritina sérica en el diagnóstico de las anemias de los procesos crónicos. Determinar su valor predictivo cuando además se asocian pérdidas crónicas hemáticas.

3) Estudiar el comportamiento y la significación biológica de la ferritina, en las inflamaciones agudas, para lo que escogemos un modelo de inflamación aséptica aguda de fácil evaluación como es el Infarto Agudo de Miocardio.

4) Determinar el valor de la determinación de la ferritina sérica en los enfermos renales crónicos sometidos a hemodiálisis y con, por tanto, frecuentes pérdidas férricas. Demostrar su eficacia para evitar tratamientos marciales innecesarios o para localizar eficazmente aquellos que lo precisen.

5) Encontrar el verdadero significado de la ferritina sérica, en aquellas situaciones en que los distintos factores patológicos hacen que la ferritina sérica tenga una relación incierta con los depósitos de hierro. Así estudiaremos:

a) Hepatopatías crónicas con y sin --
anemia.

b) Neoplasias hematológicas:

- Leucemias Crónicas.
- Mieloma.
- Leucemias Agudas.
- Linfomas.

c) Neoplasias sólidas.

II. REVISION Y ACTUALIZACION DEL TEMA

A) METABOLISMO DEL HIERRO



A-1) COMPARTIMENTOS DE HIERRO EN EL ORGANISMO:

En el organismo se distinguen dos tipos - de compuestos de hierro: a) Los compuestos Hemínicos que contienen hierro ferroso (divalente) y que incluyen productos tales como la Hemoglobina, Mioglobina, Citocromos, Catalasas y Peroxidasas, que forman el - compartimento funcional; b) Los compuestos no-Hemínicos como la Transferrina, Ferritina y Hemosiderina, que contienen hierro férrico (trivalente) (188, 189), que forman fundamentalmente el compuesto de depósito (52).

En el cuerpo humano existen entre 3.000 - y 5.000 mg. de hierro (48, 138, 246); es decir, unos 50 mg/Kg. de peso corporal (41). El 80% es de categoría funcional y el 20% está en la forma de almacenamiento. (Fig. I).

Según WORWOOD (246), la distribución corporal sería:

PROTEINA	TEJIDO	Fe TOTAL (gr)	%
Hemoglobina	Hematíes	2'60	57'6
Mioglobina	Músculo	0'40	8'9
Citocromos mitocondriales		0'017	0'4
Catalasas		0'005	0'1
Fe no Hem	Hígado	0'35	7'8
(incluye Ferritina y Hemosiderina)	Bazo	0'02	0'4
	Medual ósea ..	0'26	5'8
	Músculo	0'86	19
Transferrina	Plasma	0'004	0'1

Según BROWN (41) la distribución del Fe sería (dependiendo del factor sexo).

COMPARTIMENTO	VARON	HEMBRA	VARON	HEMBRA
	Fe (gr)	Fe (gr)	Fe %	Fe %
<u>FUNCIONAL</u>				
Hemoglobina ...	3'050	1'700	71'8%	73'5%
Mioglobina	0'430	0'300	10'1%	13'0%
Enzimas	0'010	0'010	0'2%	0'4%
Transferrina ..	0'008	0'006	0'2%	0'2%
<u>DEPOSITO</u>				
Ferritina-Hemosiderina	0'750	0'300	17'7%	12'9%
TOTALES	4'248	2'316	100 %	100 %

Las mujeres poseen una masa de glóbulos rojos menor y unas reservas ferruginosas más bajas, por lo que su contenido en hierro es de aproximadamente - 40 mg/Kg. de peso corporal (41).

HEMOGLOBINA:

El compartimento más grande en Fe es la Hemoglobina, que contiene aproximadamente 3 grs. El porcentaje de Fe por mol de Hb es del 0'34 %, lo que representa que en 1 ml. de concentrado de hematíes posee alrededor de 1 mgr. de hierro (41, 240).

Su peso molecular es de 64500 y está constituido por cuatro grupos Hem ligados a cuatro cadenas polipeptídicas, cada una pudiendo captar una molécula de Oxígeno de forma reversible para llevarlo a los tejidos, gracias al hierro divalente de cada uno de los grupos Hem. fijados a las cadenas en espiral de la globina (41, 246).

MIOGLOBINA:

Es una molécula de peso molecular 17000, - que consiste en una cadena polipeptídica única con un grupo Hem; posee una alta afinidad por el Oxígeno, lo que la convierte en el reservorio de Oxígeno para el

metabolismo celular (246).

Aproximadamente contiene el 8, 9-10% del --
hierro total corporal (41, 138).

TRANSFERRINA:

Constituye el compartimento de transporte,
uno de los más pequeños en cuanto a la totalidad del --
hierro, pero sin embargo cineticamente es el más acti--
vo, debido a que el hierro que contiene es renovado --
por lo menos 10 veces cada 24 horas (116).

Es una Beta-1-globulina sintetizada en el
hígado (91) con un peso molecular entre 76.000 y 80.000
(246). La molécula posee dos lugares para captar cada
uno un átomo de hierro (91). La PROTEINA está consti--
tuída por una única cadena polipeptídica cuya secuen--
cia de aminoácidos no se conoce en su totalidad (116);
parece tratarse de una glicoproteína que contiene apro--
ximadamente un 6% de carbohidratos en forma de dos ca--
denas ramificadas, idénticas y que terminan con el áci--
do Siálico (116, 246), conteniendo 4 moléculas del mis--
mo por molécula de transferrina.

La pérdida del ácido Siálico no afecta sus
propiedades de ligadura con el hierro ni su vida media

en la circulación (116). La naturaleza de los lugares de fijación del hierro ("locus") no está esclarecida. Cada locus parece ser que implica dos grupos imidazol y tres grupos tiroxilo y la unión del átomo de hierro depende de un anión que normalmente es el bicarbonato (116).

A la concentración de bicarbonato y pH normal de la sangre, la constante de estabilidad para la ligadura del ión férrico en ambos lugares es alrededor de 10^{23} M^{-1} (4).

Aproximadamente de 3 a 4 mg. de hierro se hallan en plasma vehiculados por la transferrina - (82, 91).

Algunos datos sugieren que los locus de hierro de la transferrina tienen distinta significación funcional. Según FLETCHER y HUENHS (85), el locus A cede el hierro a los eritroblastos, mientras que el locus B lo hace en los receptores de las células parenquimatosas hepáticas (116).

De ser cierto tendríamos que modificar el concepto de la transferrina como molécula de transporte pasivo de hierro y considerarla como una substan-

cia que controla de forma activa la distribución del hierro en la economía. Sin embargo, la existencia de estos locus con carácter funcional específico, no es admitida por todos. Así AISEN (4) no lo confirma en estudios realizados en el hombre.

Se ha sugerido que al estimularse la oxidación por el ATP del ácido ascórbico, el hierro unido a la transferrina se reduce formándose el hierro ferroso que así se libera de su unión con la proteína para incorporarse a la Ferritina (138).

El principal lugar de síntesis de la proteína es el hígado, aunque también se ha demostrado que los linfocitos son capaces de producirla en mucha menor proporción. Es probable que sea sintetizada en los ribosomas del Retículo Endoplásmico (RE) - rugoso; su tiempo de tránsito a través del hepatocito es más largo que el de la albúmina, siendo el factor regulador importante para su síntesis el estado de los depósitos de hierro (91, 246). MORTON ha de--mostrado que además de los depósitos de hierro, in--terviene en la síntesis las concentraciones de Ferritina hepática (165).

La liberación de hierro a partir de hígado de rata perfundido, depende de la saturación de la -- transferrina y parece probable que este proceso implique la presencia de lugares específicos en la superficie de la membrana celular (165).

Experimentalmente se ha visto que el fenobarbital, un inductor enzimático desciende los nive-- les de ferritina hepática y ello se sigue de un aumento de la producción hepática de transferrina, sin embargo los niveles de ferritina sérica no producen cambios de retroalimentación en la síntesis de transfe-- rrina (116).

Existen 21 variantes de transferrina, sin evidencia de diferencias funcionales entre ellas, ni diferencias en su medida por inmunodifusión radial -- (4, 156, 246).

La transferrina se distribuye por el fluido extracelular mediante una circulación constante desde el plasma al espacio intersticial y vasos linfáticos. La cifra de recambio entre el plasma y el espacio extravascular es similar al de la albúmina. La distribución en los diferentes tejidos depende de la estructura de los capilares que determinan la permeabilidad -

hacia esta molécula; como resultado de este hecho la transferrina plasmática tiene el acceso limitado fundamentalmente a las células hepáticas, esplénicas y de la médula ósea y en mucha menor proporción a músculo y piel. Esto implica diferencias funcionales obvias en estos tejidos.

Aproximadamente el 15-16% de la transferrina es catabolizada diariamente; el lugar donde se realiza nos es desconocido, aunque se piensa -- que debe tratarse del hígado. Así mismo el mecanismo de catabolización no ha sido aclarado.

LACTOFERRITINA

Es una proteína captadora de hierro en la leche, mucosas y neutrófilos; tiene una estructura muy similar a la de la transferrina, pero al parecer funciona en los procesos de defensa contra infecciones bacterianas agudas al captar el hierro esencial para el crecimiento bacteriano -- (246). Su disminución en las ferropenias quizás -- explique alteraciones en el metabolismo de bacteriolisis (214, 215).

HEMOPEXINA

Constituye una de las proteínas de transporte plasmático del hierro, se conoce poco su función, excepto que liga el hierro Hem y lo transporta al hepatocito (91, 246).



ENZIMAS CON CONTENIDO DE HIERRO:

Existen en el organismo gran número de --
compuestos de hierro que no tienen relación con la --
eritropoyesis. Muchos son los compuestos Hem y algu-
nos están relacionados con la respiración celular, --
así el 0'19% del hierro total se halla en los Cito--
cromos, Catalasas y Peroxidasas y el 10% como hie--
rro de los enzimas no hemínicos. Estos metaloenzi--
mas regulan una amplia variedad de procesos oxidativ
vos, hidrolíticos y de transferencia. Así el hierro
se halla incriminado en la respiración tisular, fos-
forilización oxidativa, metabolismo de las porfiri--
nas, síntesis del colágeno, en la función de los leuc
ocitos, en el crecimiento de los tejidos y en la --
síntesis y catabolismo de los neurotransmisores (48).

Las mitocondrias que contienen los cito--
cromos a, b y c, en todas las células animales, const
ituyen una ruta de transporte electrónico que permi
te la eventual oxidación de substratos orgánicos in-
tracelulares con el oxígeno y la generación ATP. Es-
ta ruta contiene un número de compuestos de hierro -



que transmiten electrones por medio de cambios reversibles de valencia de sus átomos de hierro. El fallo de este sistema por falta de oxígeno, escasez del enzima o por bloqueadores metabólicos lleva al fallo de la producción de energía, a la acumulación de metabolitos y a la eventual muerte celular (41, 48, - 116, 246).

El citocromo P⁴⁵⁰ o hidroxilasa microsomal, se encuentra en el RE y desempeña un papel importante en las reacciones de hidroxilación para la detoxicación de las drogas en el hígado (47). En la mucosa intestinal de la rata, el citocromo P⁴⁵⁰ se halla en mayor cantidad en los tramos superiores y las células vellosas más maduras (116). El enzima se encuentra también en las mitocondrias adrenales para la hidroxilación de los esteroides (246).

El citocromo b₅ en los hematíes cataliza la reducción de la metahemoglobina y a nivel del retículo-endoplasmático provee energía para la síntesis proteica (48).

La catalasa se encuentra en gran cantidad en los hematíes y en el hígado, su función consiste

en reducir el peróxido de hidrógeno generado endógenamente. La función de la peroxidasa es muy similar a la de la catalasa, esta enzima se encuentra en los granulocitos en forma de mieloperoxidasa y en los hematíes como glutathion-peroxidasa unida a la membrana (48).

El segundo grupo de enzimas que contienen hierro (que no está en forma Hem) es el del hierro-sulfuro proteínas y metalo-flavo-proteínas. Su acción metabólica está peor caracterizada, aunque se conoce que se hallan implicadas en el metabolismo oxidativo. En este grupo se incluyen la NADH-deshidrogenasa, la Succinato-deshidrogenasa, la Monoaminooxidasa, y la Aldehído-deshidrogenasa (246).

Y por fin, el tercer grupo de enzimas está formado por sustancias que no contienen hierro, pero que lo necesitan como cofactor. En este grupo se incluye la Aconitasa, enzima del ciclo del ácido tricarbóxico y la Triptofano-pirrolasa (116, 246).

También el hierro es necesario para la hidroxilación de la prolina y de la lisina en el protocolágeno, paso esencial para formar el colágeno.

no. Este proceso puede inhibirse utilizando quelantes del hierro (48).

Por último es necesario hacer referencia a los procesos mitóticos que dependen del hierro. Parece ser que este metal es necesario para la mitosis -- normal, incorporándose a los cromosomas.

FERRITINA Y HEMOSIDERINA:

La ferritina es fundamentalmente una proteina intracelular, que aparece en todas las células del organismo, para el almacenamiento intracelular del --hierro en forma no tóxica. Los principales órganos de depósito son las células del Sistema Retículo Endoplásmico (SRE) (bazo, médula ósea, células de Kupffer) y el parénquima hepático; en las demás células la cantidad de hierro no es significativa (189). La estructura, función y bioquímica serán revisadas en otras secciones, de forma más extensa.

La ferritina consiste en una cubierta proteica hueca esférica (apoferritina) que en su interior contiene el hierro, que cuando está totalmente saturada puede llegar a ser el 23% de la molécula conteniendo hasta 4.000 átomos, aunque lo habitual sean 2.500. Su Pm es de aproximadamente 450.000, componiéndose en 24 subunidades de Pm 18.500. Existen grandes controversias sobre si la ferritina de los diferentes tejidos consiste en una mezcla de isoferritinas en diferentes proporciones (102).

La ferritina es una ferroxidasa, catalizando la oxidación del Fe^{++} a Fe^{+++} durante su incorpo-

ración a la molécula (101). Los mecanismos de liberación y ligazón del hierro por la molécula serán discutidos más adelante, así como su biosíntesis y función.

La Hemosiderina consiste probablemente en agregados de ferritina y puede representar la forma más estable del hierro almacenado, más difícil de movilizar que el de la ferritina para la síntesis de hemoglobina (100). La Hemosiderina representa usualmente el hierro que aparece como gránulos azules (246) - después de teñir con Ferrocianuro potásico especímenes de hígado o médula ósea, u otros tejidos. El origen de la Hemosiderina, su función en los depósitos y su relación con la ferritina no están absolutamente esclarecidos (126).

La Hemosiderina posee un contenido proteico menor y férrico mayor que la ferritina (35% frente a 23%), aunque el estado molecular del hierro es similar. Cuando la carga intracelular de hierro es alta - se inicia la aparición de gránulos de hemosiderinas, existiendo dos propiedades que la diferencian de la ferritina; por un lado su insolubilidad en el agua, - lo que indica que parte de su proteína se ha desnaturalizado y por otra parte la mayor accesibilidad del hierro hemosiderínico a los colorantes histológicos - (189).

La ferritina se encuentra en el citoplasma y en los lisosomas de la célula, mientras la hemosiderina sólo en el compartimento intralisosómico; es posible que la hemosiderina proceda de la degradación lisosomal de las moléculas de ferritina ricas en hierro (126). En el hombre con unos depósitos férricos normales, dos tercios del hierro almacenado está en forma de ferritina y un tercio como hemosiderina.

La síntesis de ferritina es estimulada por la administración de hierro, pero su formación se compensa con la degradación a hemosiderina (189).

No hay duda respecto a la identidad de la ferritina o de los agregados de hierro insoluble con una relación alta hierro/proteína, llamada hemosiderina; pero entre los dos hay una cantidad de polímeros ferritínicos, acumulaciones de ferritina en estructuras cristalinas y agregados pigmentarios que pueden constituir componentes intermedios (102, 126).

Lo más probable es que la hemosiderina se forme por desnaturalización y proteólisis de la ferritina. En la hemosiderina los núcleos de hierro están mucho más juntos por la pérdida proteica; y el diámetro interno de la molécula pasa de 70 \AA a 50 \AA (126).

Los factores que controlan la formación de hemosiderina son desconocidos y aunque se ha considerado, como el "cementerio" del hierro dentro de las células, la experiencia clínica demuestra que su hierro puede ser movilizado a pesar de su insolubilidad (189); por ejemplo en la hemocromatosis mediante sangrías repetidas hasta agotar los depósitos (91).

Se ha comprobado como el hierro provoca un aumento en la síntesis de la ferritina (58, 102), después de unas horas de la ingestión picnótica de complejos de hierro por los macrófagos, las moléculas de ferritina se han visto esparcidas en el citoplasma, incrementándose la cantidad durante siete días. Después de este tiempo la mayoría de la ferritina se encuentra en vacuolas membranosas y si se inyectan grandes cantidades de hierro podría haber agregados de partículas amorfas densas a los electrones tras la ingestión por los macrófagos. Los eritrocitos captan inicialmente ferritina en su citoplasma por un proceso de autofagocitosis y puede existir una gran concentración de hierro. La limitación de la captación de hierro por las células depende de la capacidad de sintetizar ferritina como respuesta secundaria, lo que forma parte de un mecanismo de protección existiendo en los diferentes tejidos grados distintos de capaci-

dad de ingestión de hierro (99). Los bajos niveles de síntesis de ferritina en los leucocitos polinucleares y linfocitos no se sigue de toxicidad férrica ya que la absorción de hierro también es baja (214, 215). Es interesante que los fagocitos mononucleares que tienen una obligada saturación férrica debido a su participación en el catabolismo de la hemoglobina, tienen una capacidad de síntesis elevada de ferritina (214).

En los leucocitos aislados humanos la absorción del hierro de la transferrina está relacionada con el grado de saturación de la molécula -- (116, 215).

En el caso de los monocitos la síntesis continúa aumentando hasta $700 \mu\text{mol/l}$, siendo éste el nivel máximo (214). Si aumenta la concentración de hierro se produce la muerte celular (126).

Experimentos con células Chang en cultivos muestran que concentraciones altas de hierro - conducen a la aparición de la ferritina esparcida por el citoplasma seguida de acumulaciones en los ribosomas, algunos de los cuales pueden ser lisosomas. Estos procesos no interfieren con los mecanis

mos normales de multiplicación celular. En el cont
nuo proceso de síntesis de ferritina parece que --
existe un mecanismo de equilibrio con su conversión
en hemosiderina (126).

El estudio de la sobrecarga crónica de --
hierro en los animales demuestra que el contenido -
total de hierro de las células aumenta en función -
del tiempo y paralelamente tiene lugar un incremen-
to del contenido de hemosiderina, en cambio con la
ferritina ocurre que su concentración intracelular
crece rápidamente y luego tiende a estabilizarse --
(101, 150, 189). Estos hechos se interpretan en el
sentido de que la síntesis de ferritina es estimula
da por la administración de hierro, pero su forma-
ción se compensa con la degradación a hemosiderina
cuyo contenido sigue experimentando un aumento con-
tínuo.

Se cree que la sobrecarga de hierro se --
produce fácilmente en el hígado porque su considera
ble capacidad para sintetizar ferritina no está pro
porcionada con su capacidad para producir lisosomas
secundarios para su excreción (126).

A-2) ABSORCION INTESTINAL DE HIERRO.

A-2:1) DISPONIBILIDAD DEL HIERRO ALIMENTARIO:

La cantidad de hierro disponible para su absorción depende de factores, como la cantidad y tipo de hierro presente en el intestino, existencia o no de alimentos en el tubo digestivo, tipo de alimentos, nivel del hierro almacenado, actividad eritropoyética medular, secreciones pancreáticas, estado de la mucosa intestinal, pH y potencial redox intestinal (41, 54, 117).

Existen dos vías para la absorción del hierro: una para el hierro unido al Hem y otra para el hierro que se encuentra en forma de ion ferroso (o posiblemente quelatos ferrosos solubles) (241).

El hierro de la dieta debe convertirse en una de estas dos formas para absorberse. El hierro - Hem procede de la hemoglobina, mioglobina y otras proteínas Hem que se encuentran en los alimentos de origen animal. La exposición al ácido clorhídrico y a las proteasas del jugo gástrico liberan el Hem de su

apoproteína, después de lo cual, el hierro es oxidado al estado férrico, formando Hemina. Esta molécula penetra íntegra dentro de la célula intestinal, donde una enzima, oxigenasa del Hem, la Xantino-Oxidasa, abre el anillo de la porfirina y se libera el hierro, el cual sigue las mismas vías que las utilizadas por el hierro iónico (54).

Una pequeña proporción del hierro Hem pasa íntegro al plasma, uniéndose allí a la proteína de enlace del Hem, la hemopexina (241).

La absorción de esta forma de hierro no se ve influenciada por la composición de la dieta (41).

Aproximadamente menos de la mitad del hierro total de los alimentos se libera por medio de la digestión péptica en el estómago, en su mayoría como hierro inorgánico ionizable (forma que constituye la otra vía de absorción (116)).

Los iones férricos sufren polimerizaciones progresivas a medida que el pH sube hacia la neutralidad y forman un precipitado de hidróxido férrico. Los iones ferrosos no sufren esta polimerización tan acén-

tuada y su solubilidad es mayor que la de los iones férricos, lo que explica su mayor disponibilidad (138).

El jugo gástrico contiene mucoproteínas de alto Pm que pueden unirse al hierro ionizado de manera que permanezca soluble a pH neutro (117).

La absorción parece ser máxima en el duodeno y disminuye progresivamente en los tramos distales (31, 138).

Otros factores intraluminales también ejercen influencia sobre la absorción del hierro no-Hem; estos factores actúan facilitando o no que el hierro no-Hem se convierta al estado ferroso o se mantenga en forma férrica (241). Así tanto el fitato como el fosfato, disminuyen su absorción mediante la formación de complejos insolubles, aunque esto puede obviarse al aumentar el hierro de la dieta (117). Sin embargo agentes reductores, como el ácido ascórbico, favorecen la absorción del hierro, mediante la reducción a la forma ferrosa más soluble y la formación de quelatos de ascorbato de hierro solubles (54).

También hay que considerar otros factores, como las secreciones gastrointestinales; el hierro --

llega al duodeno-yeyuno en la forma de complejo hierro-mucopolisacárido, sin embargo probablemente este hierro penetra en las células epiteliales intestinales, mediante la formación de quelatos ferrosos solubles de bajo Pm, con cetoazúcares y aminoácidos disponibles en el yeyuno después de la digestión pancreática (241).

Dada la alta concentración de estas sustancias en las vellosidades intestinales, se produce una situación ideal para la quelación y absorción del hierro (117), aunque la manera para la que el hierro no-Hem penetra en las células epiteliales intestinales nos es desconocida (246).

A-2-2) MECANISMO DE ABSORCION:

La absorción de Fe comprende su incorporación a la mucosa y posterior transferencia desde la célula intestinal hacia la lámina propia desde donde penetra en el plasma. Esta absorción se realiza en dos fases; una rápida que se inicia a los pocos segundos de alcanzar las vellosidades, llegando a un máximo a los 30-60 minutos, y una fase lenta que se extiende hasta las 24 horas, en relación con la movilización del Fe del depósito celular ferritínico. Tanto la absorción como su paso al plasma, representan procesos activos dependientes de energía, aunque pudiera existir otro mecanismo independiente mediado por un transportador - (241, 246).

La absorción del hierro del Hem es más lenta (117). El hierro Hem entra en la mucosa unido al anillo porfirínico, allí se produce la rotura de este anillo y la liberación del hierro por la acción de una Xantina-Oxidasa. La cantidad de hierro Hem absorbido está limitada más por la capacidad de transporte celular que por la capacidad de captación. En situaciones de déficit de hierro,

la rotura del anillo y la absorción del hierro iónico liberado se acelera (246).

En la incorporación del hierro por las microvellosidades no se ha demostrado ningún mecanismo de Endocitosis (28) sugiriéndose por GREENBERGER (93) que se trata de un mecanismo pasivo.

Existe una clara evidencia de que hay receptores específicos de hierro en la superficie de las células mucosas. Las microvellosidades de las células yeyunales tienen mayor capacidad de captación que las ileales, lo que está en relación con estos receptores específicos (93).

Los receptores son capaces de incorporar otros metales como el cobalto y el manganeso, pero su especificidad es mucho mayor para el hierro, de tal manera que siempre que éste alcance unas concentraciones mínimas intestinales, no se produce competencia de absorción con estos metales (246).

La absorción de hierro por las microvellosidades varía con el estado del hierro corporal;

en animales con sobrecarga de hierro se produce -- una menor absorción, aumentando ésta en las situaciones de deficiencia en las cuales además el ileon aumenta su capacidad absorptiva (93, 241).

El hierro incorporado en la célula epitelial, se encuentra, o bien, unido a los componentes metabólicamente activos celulares, o unido a -- proteínas intracelulares.

Se ha visto que después de la administración de Fe^{59} , una parte de la radioactividad de la pared intestinal se detecta en una fracción soluble que corresponde en forma mayoritaria a la ferritina, en los estados de sobrecarga férrica, y a una proteína de alto Pm, semejante a la transferrina en los estados de deficiencia férrica. Esta última proteína difiere de la proteína plasmática en su pI, en su capacidad para unirse al hierro y en su composición de aminoácidos; aunque no se descarta la posibilidad de que se trate de una transferrina extracelular que haya captado Fe^{59} de quelantes de bajo Pm, durante el proceso de homogeneización de los tejidos. Se ha señalado que esta pro

teína tipo transferrina, es un transportador intracelular de hierro en su camino hacia el plasma -- (246), ya que cuando el hierro deja la célula epitelial, no se detectan tales compuestos no ferritínicos (31, 149).

A este transportador proteico tipo transferrina se le ha denominado Hierro portador C, o Depósito de Hierro Lábil Intermediario (117, 246).

Parece que la mayor concentración de hierro se encuentra en las mitocondrias, como han demostrado algunos autores tras la homogeneización y centrifugación diferencial del epitelio intestinal de rata (246) y esto ocurriría tanto en el animal con sobrecarga de hierro como con déficit.

Sin embargo BEDARD (27, 28) examinando la absorción experimental en ratas, de grandes dosis de Fe^{59} , encuentra que la mayor concentración de hierro en las primeras horas se localiza en las zonas ricas en RE rugoso y en los polisomas libres, existiendo poca cantidad de mitocondrias, núcleo, aparato de Golgy, y citosol en forma de ferritina.

HUMPHRYS (108) llega a conclusiones diferentes atribuyendo a las mitocondrias, por su riqueza en hierro, un papel fundamental en el metabolismo intracelular del hierro, aunque probablemente ninguno en su absorción. En la ferropenia, las mitocondrias se hayan carentes de hierro, existiendo poca actividad de los enzimas que contienen este metal (117).

WORWOOD (246) confirma igualmente la importante actividad del hierro en la fracción mitocondrial, atribuyendo a las mitocondrias funciones de regulación del paso intracelular del hierro.

Posiblemente las divergencias de resultados entre las experiencias previas, en lo que hace referencia al papel de las mitocondrias, reside en la pureza de las fracciones mitocondriales, ya que durante la técnica de fraccionamiento y separación esción es posible la absorción de Fe por las membranas de estas organelas (28).

Hasta aquí hemos analizado la incorporación del hierro al epitelio intestinal desde la luz, pero sabemos que también puede penetrar en es

tas células desde el torrente circulatorio.

En este sentido, el epitelio se comporta como todas las células del organismo, que cuando necesitan hierro lo obtienen desde la transferrina extracelular (4, 117, 165). Parte de este hierro es llevado al compartimento C y dependiendo de la carga celular tras estimular la síntesis de Apoferritina, depositarse en forma de ferritina -- (208), otra parte importante se incorpora a las mitocondrias, donde interviene en la síntesis proteica. Es interesante señalar que el Fe en forma de depósito en la célula intestinal, va a permanecer allí hasta la descamación intestinal celular, constituyendo éste uno de los mecanismos de pérdida de hierro (31, 40).

Las necesidades de hierro de la célula epitelial intestinal parecen ejercer de alguna manera un control sobre la tasa de absorción de Fe - por ésta (208). La captación de hierro depende así mismo de la concentración del mismo en la superficie celular (93).

Como hemos visto y a modo de síntesis - podemos señalar que los movimientos del hierro en la célula epitelial se realizan en tres sentidos:

- 1 - Transferencia hacia el plasma a través de la membrana serosa.
- 2 - Incorporación a enzimas celulares.
- 3 - Incorporación a la ferritina.

La vía 1 depende de las necesidades del hierro del organismo, y así en el animal deficiente el hierro recientemente absorbido pasa a la Citolinfa y desde allí rápidamente al plasma, detectándose en muy pequeña cantidad en forma de ferritina, cuando se estudia la fracción soluble.

La vía 2 es función del estado del hierro intracelular.

La vía 3 depende de la estimulación de la síntesis de apoferritina que llega a su punto máximo a las 3-4 horas de la entrada del hierro en la célula, según SMITH (208) y BRITTIN y RAVAL -- (40), este lapso de tiempo dá lugar a que las vías

1 y 2 sean las primeras en actuar sobre cualquier hierro disponible. (Fig. III).

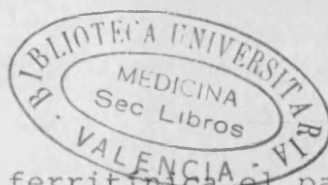
En la ferropenia existe poco hierro para su transferencia del plasma a las células intes tinales y éstas poseen el hierro para sus necesidades disminuído o agotado, las exigencias en hierro de las mitocondrias para la síntesis enzimática au mentan, con lo que el hierro del pool lábil inter- mediario disminuye en tanto no se satisfagan las - necesidades de las mitocondrias. Esto conduce a un aumento de la absorción rápida del hierro, que si- gue fundamentalmente las vías plasmática y mitocondrial, no alcanzando el pool lábil intermediario - una concentración suficiente para la formación de ferritina. En estos casos la descamación exfoliativa de las células del epitelio intestinal no con- lleva apenas pérdida de hierro, lo que supone un - evidente mecanismo de ahorro (117, 246).

A-2:3)

REGULACION DE LA ABSORCION INTESTINAL DE HIERRO:

La absorción de hierro está influenciada por muchos factores, algunos de los cuales, tal como el aprovechamiento del hierro alimentario, ya han sido comentados anteriormente.

El papel primordial en la regulación de la absorción de hierro está a cargo de la célula parietal intestinal. Se ha comprobado con hierro administrado parenteralmente que éste entra en las células del epitelio intestinal a través del polo seroso (208). En los estados de ferropenia, las células captan débiles cantidades de hierro, mientras que en -- los estados de sobrecarga las células aceptan cantidades importantes del plasma. Así SMITH (208) administrando hierro parenteral, observó que se producía un aumento en la síntesis de ferritina en el intestino delgado, sugiriendo que las células epiteliales -- intestinales de nueva formación contienen una cantidad mayor o menor de ferritina que sirve para rete--ner el hierro ingresado y que posteriormente se excreta como ferritina hacia la luz; por lo que en el exceso de hierro el aumento de síntesis de ferritina imposibilitaría la transferencia del hierro al plasma, -- mientras que en el epitelio ferropénico en el que fai



taría esta "barrera" ferritínica el paso del hierro a través de las células epiteliales hacia el plasma se vería facilitado.

El papel de la ferritina en este control fué sugerido por GRANICK (12) en 1946, señalando - que suponía un bloqueo en el paso del Fe por la célula epitelial.

Si esta hipótesis fuera correcta el contenido de hierro de la mucosa intestinal estaría en razón inversa a la cantidad de hierro absorbido.

GREENBERGER (73) indicó que las células epiteliales del intestino delgado no eran muy sensibles a los cambios del hierro total orgánico y que un cambio de la absorción de hierro en los animales con ferropenia o con exceso de hierro no estaría -- obligatoriamente relacionado con la concentración - de hierro en dicha célula epitelial intestinal aunque no excluía que alguna localización particular - de hierro dentro de una célula epitelial pudiera -- desempeñar un papel regulador.

En experimentos posteriores BRITTIN y RAVAL (40) midieron la síntesis de la proteína ferri-

tina en las células epiteliales intestinales de rata y mostraron que cuando administraban una dosis oral de hierro, la mucosa duodenal de ratas ferropénicas sistetizaba tanta ferritina como la mucosa de ratas saturadas de hierro, teniendo un papel de destoxicación de la mucosa duodenal, después del paso a su través del hierro.

BEDARD (28) demostró que el hierro que pasa a la célula intestinal no se incorpora a la ferritina más que de una manera tardía y en cantidad escasa (5 %). SMITH (208) en un estudio de incorporación a la ferritina de aminoácidos marcados han mostrado que el nivel de síntesis de ferritina hasta las dos horas y media después de la administración de hierro, es idéntico en los animales sometidos o no a sobrecarga de hierro.

Todos estos resultados indican que la ferritina intraepitelial intestinal no es de importancia en cuanto a la regulación de la absorción y que su síntesis es resultado de la desviación del hierro de la vía de transporte rápido por otro mecanismo.

BERNIER (31) demostró que la síntesis de ferritina intraepitelial estaba directamente relaciona

nada con la dosis de hierro oral administrada, dándole el papel de excreción del Fe no transferido.

CAVILL y cols. (45) han sugerido que el hierro transferido al plasma por el epitelio intestinal guarda relación con el hierro que a su vez es cedido por la transferrina a los tejidos, el cual es directamente proporcional al Turnover plasmático de -- hierro (TP Fe) e inversamente proporcional a la -- magnitud del hierro de depósito y por otro lado la - cesión de hierro enterocitario al plasma aumenta al aumentar el "pool" lábil intermediario de la mucosa intestinal.

El hierro intercambiable es definido como el hierro aprovechable para unirse a la transferrina; el hierro total intercambiable se refiere a la cantidad de hierro almacenado en el organismo; de esta manera el nivel de hierro almacenado está relacionado - con el nivel de absorción de hierro.

Si quisiéramos expresar en una fórmula matemática las variaciones a la absorción de Fe, ésta - guardaría relación con la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Hierro Intestinal Intercambiable}}{\text{Hierro Total Intercambiable}} \times \text{TP Fe}$$

Así la posibilidad de que un átomo de hierro de un tejido cualquiera sea adquirido por una molécula de transferrina es proporcional a la cantidad de hierro intercambiable en aquel tejido y al hierro intercambiable en todo el organismo.

BEDARD y cols. (28) ha demostrado en sus trabajos que el hierro en la fase de transferencia -- desde la luz intestinal y en la fase de retención celular intestinal, se localiza esencialmente a nivel de ergatoplasma y en las regiones ricas en ribosomas, lo que indica según estos autores un papel predominante de estas organelas en la absorción; sus resultados muestran que el hierro administrado por la vía endovenosa se fija en las primeras cuatro horas en el ergatoplasma y en las regiones ricas en ribosomas de las células crípticas inmaduras. A las veinticuatro horas estas células se encuentran en la parte superior de las vellosidades duodenales; esta experiencia muestra que el hierro se incorpora a las células inmaduras -- que al madurar ascienden hasta el borde penicilado de la mucosa. A la vista de estos datos, BEDARD sugiere el siguiente mecanismo de regulación: el hierro circulante incorporado a las células epiteliales intestinales crípticas indica a estas últimas el estado de las reservas de hierro y cuando estas células alcanzan el

borde penicilado de la mucosa no permiten más que el paso de una cantidad de hierro inversamente proporcional a la cantidad de hierro circulante incorporado.

Sin embargo esta teoría es difícilmente sustentable por cuanto los niveles de hierro sérico, no están en absoluto relacionados con los depósitos de hierro. Así ocurre en muchas situaciones patológicas del organismo, como por ejemplo, en la anemia de los procesos crónicos (43, 52, 137).

Otra teoría (4, 246) propone que el control está en función de las diferentes características de los dos lugares de fijación del hierro a la molécula de transferrina plasmática. El número de moléculas saturadas con dos átomos de hierro refleja el nivel de los depósitos de hierro y su concentración en la mucosa duodenal o intestinal, pudiendo regular la transferencia desde la mucosa al plasma. Se ha sugerido que uno de los lugares de fijación tiene especificidad medular y un alto grado de avidez por el hierro. Esto presupone un segundo control relacionado con las necesidades de la eritropoyesis. La transferrina con dos átomos de hierro es la que en mayor grado cede el hierro a la célula intestinal y el nú-

mero de moléculas que tienen esta cantidad depende de la actividad eritropoyética y el estado de las reservas del cuerpo. De esta manera se facilita información a la célula intestinal de la actividad eritropoyética y estado de las reservas. (AISEN (4); JACOBS (117) y WORWORD (246)).

Otras hipótesis hacen intervenir a factores humorales que estarían en relación directa o inversa con la cantidad de hierro total y que influirían de forma positiva o negativa en la absorción de hierro.

MENDEL en 1961 (199) sugirió que sería la eritropoyetina un factor regulador de la absorción férrica, encontrando un mecanismo similar que interveniría en los casos de hipoxia.

Un factor plasmático fué aislado por APTE en 1969 (12) en embarazadas; producía un aumento de la absorción de Fe, cuando se les administraba por vía oral, pero su efecto era nulo por vía parenteral.

No existe evidencia experimental de que la transferrina constituya uno de estos factores con actividad de tipo humoral (28, 149).

Desde el conocimiento por AISEN y cols. (2) de la existencia de ferritina circulante, numerosos trabajos indican que su concentración está directamente relacionada con los depósitos de hierro (52, 53, 84, 114, 115, 119, 151). Las principales excepciones a esto se encuentran en las hepatopatías, leucemias y otras enfermedades tumorales (118).

En los sujetos normales existe una estrecha relación entre los depósitos de hierro movilizables por flebotomía y la concentración de ferritina sérica (229).

BENTLEY (29) confirma que la ferritina sérica es el método cuantitativo más exacto para la medición de los depósitos medulares de hierro.

Volviendo a la conocida relación entre los depósitos de hierro y la absorción intestinal, a que ya hemos hecho referencia y a la relación entre ferritina y depósitos, sería fácil involucrar a la ferritina como factor humoral sérico regulador de la absorción (52, 94, 117).

WALTERS y cols. (229) estudiaron 52 adultos sanos en concentraciones de hemoglobina normales, con

centraciones de hierro sérico por encima de 70 $\mu\text{g/ml}$ y saturaciones de transferrina por encima del 16% no encontrando correlación entre la absorción de hierro y ninguno de estos parámetros. Tampoco estos valores en ningún caso guardan relación con el nivel de los depósitos de hierro. Sin embargo encontraron una cierta correlación inversa entre la tasa de ferritina sérica y absorción.

En una situación patológica como la hemocromatosis se ha visto que la absorción está aumentada en relación con los niveles de ferritina sérica -- (230). Sin embargo las variaciones en estos niveles conllevan cambios en la absorción lo que indica que, aunque perturbadas se mantiene cierto grado de correlación. Así pues la relación entre ferritina sérica y absorción de hierro sugiere que tal vez la ferritina podría jugar un papel por determinar aún en su importancia y en su mecanismo en la regulación de la absorción.

De todas formas no todos admiten este papel. Así GREENMAN y JACOBS (94) comparan la absorción en ratas normales y en ratas cuya ferritina se incrementó cien veces no encontrando diferencias absortivas entre los dos grupos, concluyendo los autores, -

que mientras la cantidad de hierro en los depósitos regula la absorción de hierro, no lo realiza tan simplemente como podría parecerlo a través de las variaciones en la concentración de la ferritina -- circulante.

Podríamos resumir indicando que la absorción de Fe es una variable que depende del estado -- de los depósitos y de la cantidad eritropoyética.

Sin embargo la manera como llega esta información a la célula epitelial intestinal y el modo como se elabora, nos es desconocido, si bien una proteína sérica, como la ferritina, podría jugar -- ese papel de mensajero humoral, aunque el mecanismo por el que actuaría no es desconocido.

A-2:4)

TRANSFERENCIA DE HIERRO DESDE LA SEROSA AL PLASMA:

El paso de hierro de las células epiteliales del intestino al plasma no se comprende bien. En algunos aspectos es similar al paso del hierro de -- las células reticuloendoteliales al plasma; el hie-- rro de la proteína transportadora de las células epi-- teliales tiene algunas de las características del re-- servorio "preliberación" descrito en las células re-- ticuloendoteliales (117). Este reservorio aumenta -- con el aporte de hierro y estimula la síntesis de fe-- rritina (205). El paso de hierro de este reservorio al plasma, proceso análogo a la transferencia serosa de hierro en el intestino, está aumentada por la ve-- nosección y disminuída por las reposiciones sanguí-- neas (229).

La transferencia de hierro del polo seroso al plasma parece que es regulada por la cuantía del reservorio soluble no ferritínico (117).

A-3)

MOVIMIENTOS DEL FE.

A-3:1)

TRANSPORTE DEL HIERRO EXTRACELULAR POR LA TRANSFERRINA:

El intercambio de hierro entre los te ji do s se produce gracias a la transferrina que fluye - por los líquidos extravasculares y el plasma. La trans ferrina se distribuye en igual concentración en el -- plasma y los fluídos extravasculares (4).

La transferrina circula a través de los espacios intersticiales en el hígado, bazo y médula ósea, y también de manera más lenta por el músculo y la piel, regresando a la sangre por la vía del sistema linfático (246).

La transferrina sérica está normalmente saturada con hierro en un tercio de su capacidad total, representando el total de hierro plasmático unos 4 mgr. aproximadamente y siendo el recambio diario total de 30 mgr (82).

Una vez que un átomo de hierro penetre en - el organismo, se integra en un sistema virtualmente ce

rrado, que se mueve de forma constante desde el plasma al normoblasto que madura, permanece durante cuatro meses en sangre circulante y posteriormente es fagocitado por las células reticulares, donde se separa de la hemoglobina y retorna al plasma o se incorpora como hierro de depósito a la ferritina (205). (Fig. II).

La transferrina pues actúa como mediadora - de los intercambios internos del hierro. Las células - retículoendoteliales no son capaces de captar hierro - de la transferrina y en esto se diferencia el SRE del otro órgano importante del depósito de hierro, el pa--rénquima hepático, ya que este toma el hierro de la -- transferrina plasmática, en tanto que el retículoendo- telio sólo lo adquiere de los eritrocitos senescentes o de la fagocitosis de macroagregados férricos (189). Cuando los hematíes finalizan su existencia son fagoci- tados por las células SRE las cuales catabolizan la he- moglobina y liberan el hierro de la misma, o bien lo - cedan a la transferrina del plasma o lo incorporan co- mo hierro de depósito en forma de ferritina (189).

Los diferentes medios de adquisición de hie- rro que poseen el parénquima hepático y el SRE expli-- can la diferente patogenia de la sobrecarga férrica pa

renquimatosa y reticuloendotelial (189, 240).

En la transferrina parece que hay dos locus funcionales diferentes de hierro.

Mientras el locus A cede el hierro a los eritroblastos, el locus B lo hace a las células parenquimatosas hepáticas. De esta manera el hierro - de la transferrina es cedido al compartimento de la eritróna que lo utiliza para la síntesis de la hemoglobina (85).

Este hecho se pone en evidencia en la -- anemia aplásica donde el Fe^{59} unido a la transferrina se deposita en tejidos no eritroides (principalmente en las células parenquimatosas hepáticas) y -- no se detecta radioactividad ni en las células del SRE del bazo ni en las de la médula ósea (85).

El ritmo de penetración del hierro desde la transferrina a las células eritroides se modifica por varios factores; uno es la edad de las células ya que las más jóvenes tienen un mayor número de lugares de fijación del hierro unido a la transferrina y otro es la concentración absoluta del complejo --

transferrina-hierro, puesto que la captación aumenta cuando este complejo también lo hace (248). Además - se supone que la cantidad de Hem en los reticulocitos también interviene de alguna forma en la regulación de la captación del hierro (47).

A-3:2)

MOVIMIENTO A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR:

La incorporación del hierro a partir de la transferrina por las células ha sido estudiado - en profundidad aunque no absolutamente esclarecido.

La membrana del eritroblasto contiene receptores que se unen a la transferrina, liberándose el hierro a partir de esta molécula y desprendiéndose la proteína. La incorporación de hierro a partir de la transferrina por los reticulocitos requiere - que la célula esté intacta, es un proceso termodependiente y es inhibido por el tratamiento celular con tripsina y quimotripsina (246). El hierro liberado se une a sustancias intracitoplasmáticas de bajo peso molecular y pasa a formar parte de un "pool" lábil intracelular (189).

El diferente comportamiento de los dos - lugares de combinación de hierro por la transferrina y su transporte hasta el endoblasto ha sido bien estudiado por AISEN (4) ; FLETCHER y HUENHS (85) y revisado en otra sección.

Otra forma de adquirir el Fe es que la molécula de transferrina sea llevada al interior de la célula por un proceso de ENDOCITOSIS conocido como -- PINOCITOSIS (212) y después de la liberación del hierro la proteína abandone la célula.

El mecanismo de entrada posiblemente implique un proceso de Oxido-Reducción (189), reduciéndose el Fe^{+++} a Fe^{++} ó de la disminución del pH alrededor del complejo Fe-Transferrina (4).

La unión de la transferrina a la membrana celular y la liberación del hierro sucede de forma similar tanto si el fenómeno ocurre de forma exclusiva en la membrana celular o si ocurre en vesículas intracelulares de la membrana plasmática (246).

La transferrina se fija a la célula eritroide durante unos diez minutos (47).

El hierro fijado por el eritroblasto se incorpora rápidamente a la síntesis del Hem. Al cabo de una hora se ha comprobado que el 90% del hierro se encuentra en el Hem (47). Una pequeña parte del hierro perdido lo hace por la hemoglobina contenida en la fi...

na película citoplasmática expulsada con el núcleo del normoblasto durante la maduración del mismo (32).

YAMADA y GABUZA (248) demostraron que la síntesis de apoferritina ocurre en los primeros estadios de la maduración eritroblástica desapareciendo con la progresiva maduración de las células hasta el estadio del reticulocito, evidenciando que la ferritina eritroblástica poseía poca cantidad de hierro; la relación hierro/proteína es de 0'116, comparada con 0'234 y 0'272 para la ferritina hepática y esplénica, explicando esta baja proporción de hierro por su Turnover acelerado.

La ingestión de hierro por las células parece que está relacionada con las necesidades de síntesis de Hem. Eritroblastos deficientes en hierro, -- tienen una avidez aumentada de hierro, lo mismo sucede en los hígados deficientes en hierro (165) epitelio intestinal (90) y linfocitos deficientes de hierro -- (214, 215).

La mayor parte del hierro es captado por los pronormoblastos y normoblastos basófilos, menos por las células más maduras y una pequeña parte es fijada por los reticulocitos (138).

TANAKA (218) confirma que el proceso inverso a la Endocitosis, la Exocitosis puede ser utilizado para eliminar del normoblasto el exceso de hierro.

Parece probable que el hierro que ha cruzado la membrana celular ingresa en un almacén "pool" - lábil intermediario a partir del cual está disponible para la síntesis del Hem, para volver al plasma combinándose con la transferrina extracelular o para incorporarse a la ferritina (116, 126).

Cuando la ingestión de hierro excede la capacidad de utilización, se incrementa la formación de ferritina, a partir de la cual puede movilizarse el - hierro hacia el "pool" lábil para la síntesis del Hem en una fase posterior (47).

LIPSCHITZ (151) sugiere que este almacén - de hierro lábil en las células del SRE es la principal fuente de hierro quelable del organismo. Incluyendo - este "pool" el Fe de todos los procesos metabólicos - que transcurran desde su incorporación a la célula a su depósito en la ferritina.

Varios trabajos han sido realizados para - aislar los complejos transferrina-receptor de la mem-

brana de los reticulocitos mediante disolución de dicha membrana con detergentes después de incubar las células con Fe^{59} -Tranferrina y I^{125} -Transferrina separando la fracción que contiene ambos isótopos (4), sugiriendo que la transferrina es reciclada al plasma inmediatamente después de liberar el hierro (4, 212).

La incorporación de transferrina y hierro estudiada en las células de la médula ósea del conejo, muestra un mecanismo similar a los reticulocitos, pero la tasa es mayor y el proceso es más rápidamente inhibido por los inhibidores metabólicos (colchicina) (212). Lo mismo sucede con las células hepáticas (116) y las células del parénquima cardíaco, así como los monocitos que en los estados de exceso de hierro se encuentran saturados del mismo, no ocurriendo esto en los linfocitos (126).

El microscopio electrónico ha demostrado que los pronormoblastos y normoblastos contienen ferritina y BESSIS (32) ha demostrado otra posibilidad de adquirir hierro por la célula eritroide y es que cierta cantidad de ferritina pasa directamente de la célula reticular del islote eritroblástico a los normoblastos vecinos, llamando al proceso Rofeocitosis, para indicar que el material es transferido más por -

aspiración que por micropinocitosis. El autor postula que el hierro de las células eritroides es principalmente aportado por la transferrina y en menor grado proviene de eritrofagocitosis en la médula y por lo tanto de la célula histiocítica. Todo ello fué -- confirmado por GABUZDA (86).

La ferritina que se aprecia en la superficie del normoblasto no se ha observado nunca que se origine en el espacio intercelular (entre la célula reticular y el normoblasto); la relación íntima entre las moléculas de ferritina y la membrana del eritroblasto llevó a TANAKA (218) a la hipótesis de que la ferritina se puede sintetizar en la superficie -- del normoblasto o que el hierro se puede acoplar con un receptor de la apoferritina en la membrana celular, incorporándose por un proceso de invaginación celular, apareciendo en su citoplasma en vacuolas de 0'05 - 0'5 μ m. En ocasiones se puede encontrar la ferritina en vesículas lisosomiales y algunas moléculas dispersas por el citoplasma.

Asímismo encontró dos tipos de ferritina en las células eritroides, la parenquimatosa y la micropinocítica, la parenquimatosa en los eritroblastos contribuye directamente o indirectamente en la -

síntesis de hemoglobina, mientras que la micropinocítica puede ser eliminada rápidamente por las células eritroides.

Sin embargo, es posible que este autor no reconociese que las imágenes dadas por el microscopio electrónico son estáticas y que sólo gracias a la imaginación se reconstruyen los acontecimientos, pudiéndonos preguntar si las moléculas de ferritina van del exterior al interior del eritroblasto o al revés.

Una de las razones a favor de la primera posibilidad es la experiencia obtenida con los fenómenos de pinocitosis, siendo las imágenes de expulsión de material celular discretamente diferentes.

No se ha establecido bien el papel del islote eritroblástico en el metabolismo del hierro. El examen al microscopio electrónico (32) muestra en el histiocito central, hemosiderina y moléculas libres de ferritina, proviniendo el hierro de la transferrina y de los eritrocitos senescentes fagocitados; en el interior de los eritroblastos se encuentran siderosomas (acúmulos de ferritina) y moléculas dispersas de ferritina; alrededor de los eritroblastos se

encuentran moléculas de ferritina muy próximas a la membrana eritroblástica, siendo más abundantes entre dos eritroblastos adyacentes. El origen de esta ferritina es muy discutido pudiendo provenir del plasma, del histiocito central o bien sintetizadas por la membrana del eritroblasto; cualquiera que sea su origen aparecen abundantes fenómenos de rafeocitosis que logran la interiorización de estas moléculas.

A-3:3)

TRANSPORTE INTRACELULAR DEL HIERRO:

Las rutas metabólicas entre la captación de hierro en la membrana celular y su incorporación a la ferritina o al Hem son desconocidas, pero ha sido aceptado que debe existir un "pool lábil" de hierro que permite la transferencia entre membranas y proteínas. Tal "pool lábil" debe consistir en hierro quelado por aminoácidos, azúcares y nucleótidos; el estado de oxidación del hierro depende del potencial reducción-oxidación celular, siendo lo más habitual en la célula la producción de Fe^{++} (246). La concentración de hierro en el "pool lábil" debe ser pequeña, desplazándose el equilibrio entre hierro unido a las proteínas y hierro lábil, en favor de las primeras. Sin embargo, no es fácil demostrar las propiedades físicas y químicas de este producto. En la célula epitelial intestinal, se han encontrado complejos de hierro de bajo peso molecular -- (189). Esta célula es muy interesante ya que parece poseer una transferrina intracelular que transporta el hierro absorbido a través de la célula (117). En

la serie eritroide existen complejos hierro-nucleótidos, pero estos se producen al parecer durante la extracción de nucleótidos con ácido (246).

WARKMAN (242) ha publicado datos de un quelante de peso molecular 5.000 que puede extraer el hierro del reticulocito tratado con Fe^{59} ; este complejo parece contener Fe^{59} .

A-3:4)

EL HIERRO EN EL NORMOBLASTO - CAPTACION MITOCONDRIAL
DE HIERRO:

El hierro aparece en el interior de las -
mitocondrias (242). Este hierro mitocondrial se pue-
de observar fácilmente en el aspirado de médula ósea
normal como gránulos sideróticos. Los normoblastos -
que contienen tales gránulos se denominan sideroblas-
tos y representan del 20 al 50% de los precursores -
eritrocitarios medulares (240).

La captación por las mitocondrias no es -
un proceso totalmente de energía dependiente (246).

Es probable que las mitocondrias reduzcan
el Fe^{+++} a Fe^{++} y la reducción tendría lugar en la
membrana mitocondrial interna en la proximidad de la
ferroquelatasa. La mitocondria posee lugares de fija-
ción de alta y baja afinidad, es energía independien-
te y capta complejos azucarados; la acumulación de -
hierro por el mecanismo de energía dependiente se --
produce en la matriz soluble y en el espacio de la -
intermembrana, mientras que el de energía independien

te se localiza fundamentalmente en la membrana interna, aunque también en menor intensidad en la membrana externa (246).

La acumulación de hierro es muy rápida en las mitocondrias de los reticulocitos (117).

Después de la captación por las mitocondrias y su reducción, el Fe^{++} es incorporado a la -- Protoporfirina IX para formar el Hem. Esta reacción está catalizada por la Ferroquelatasa que se encuentra en el interior de las mitocondrias (32, 117).

Al final de la vida de la célula roja -- (120 días) circulante la hemoglobina se degrada y el hierro es liberado, pero el lugar de la destrucción depende del tipo de Hem. La hemoglobina de los hematíes es captada por el SRE (histiocitos de médula -- ósea, hígado y bazo); mientras que la hemoglobina-haptoglobina, hemoglobina libre, Hem-hemopexina o la metahemoglobina son captadas por las células parenquimatosas del hígado (47).

Cuando la hemoglobina libre está presente en el plasma como resultado de procesos hemolíticos, además de los hepatocitos están también células im-

plicadas parenquimatosas renales (246).

Existen pues dos tipos de tejidos diferentes que intervienen en la cinética del hierro de reserva. Por un lado el SRE que tiene por misión eliminar de la circulación los hematíes envejecidos y liberan el hierro al plasma, que de nuevo está disponible para la eritropoyesis o queda depositado en el SRE.

El circuito Eritrocito-SRE representa el 80% del recambio del hierro plasmático (82). Y por otro lado el hígado, órgano con el mayor depósito de hierro, fundamentalmente en el hepatocito (148), y lo liberan al plasma, que recibe el hierro de la transferrina, y se constituye en una vía metabólica de doble sentido conectada en derivación sobre el plasma, sólo representa el 10% el turnover plasmático, estando directamente relacionada el grado de captación con la sideremia (47).

Desde la llegada del hematíe al SRE transcurre un lapso de aproximadamente 40 minutos hasta que el hierro contenido en ellos aparece ligado a la transferrina. Este lapso de tiempo es preciso para la fagocitosis y degradación del Hem. Tras este período de tiempo del 43 al 89% del hierro es liberado al plasma

(pool lábil) en un tiempo medio de 30 minutos (47) -- de tal manera que alrededor del 40% del hierro de la hemoglobina de los eritrocitos no viables reaparece en la circulación en nuevos hematíes al cabo de 12 -- días (240).

La fagocitosis de los glóbulos rojos comienza por un acoplamiento de los mismos en un punto de la membrana del macrófago, éste envía pseudopodos que encierran a la totalidad del hematíe, convergiendo -- los lisosomas formando una vacuola de digestión, produciéndose la degradación de las proteínas en aminoácidos y péptidos, el hierro es liberado del Hem y el Hem es degradado a Biliverdina y CO por un enzima Hem oxigenasa (189, 240, 246), que se encuentra en el RE.

Esta enzima oxida el Fe^{++} y separa el Hem de su proteína, siendo dependiente de la existencia de Oxígeno molecular y NADPH (246). La Hem-oxigenasa no parece asimilable al Citocromo P⁴⁵⁰, siendo su relación incierta. Las actividades mayores de la enzima se encuentran en los tejidos implicados en la degradación de la hemoglobina, hígado y bazo, pero puede ser estimulada su actividad en otros tejidos por la administración de hierro (138, 246).

La Biliverdina IX alfa está formada por -- la Hem-oxigenasa, es reducida a Bilirrubina IX alfa por la Biliverdina-reductasa (246).

A partir de este momento el hierro liberado está en forma disponible para incorporarse a las moléculas de apoferritina o para liberarse a la transferrina circulante. Probablemente estos procesos se corresponden a nivel cinético con el "pool lábil" (47). Para ser liberado y atravesar la membrana y unirse como hierro férrico a la transferrina precisa ser oxidado, interviniendo en ello la CERUPLASMINA o FERROXIDASA plasmática. Para que el hierro se libere de la ferritina precisa de una enzima llamado FERROREDUCTASA, enzima que sólo se halla en las células parenquimatosas hepáticas, pero no en las células del SRE, donde tiene que intervenir el ácido ascórbico (189).

Este hierro ferritínico es un hierro de reserva ("pool tardío") que se intercambia lentamente con un T 1/2 de seis días (82). La Hemosiderina quizás constituya un tercer pool que sólo sería movilizado por la eritropoyesis en caso de necesidad, hecho comprobado tras la práctica de flebotomías repetidas y el agotamiento de los depósitos (47).

En el sujeto normal, la cantidad de hierro de los eritrocitos que ingresa diariamente en las células del SRE equivale a 0'41 mg/100 ml. de sangre, - en tanto que sólo una quinta parte de esta cantidad - es el hierro transferrínico que penetra diariamente - en los depósitos parenquimatosos. El Turnover (recambio) del hierro depositado en las células del SRE es más alto que el del hierro atesorado en las células - parenquimatosas, de modo que la cantidad de hierro liberado diariamente del SRE es cinco veces superior al cedido por los depósitos parenquimatosos al plasma - (189).

La transferencia de hierro reticuloendotelial al plasma siguiendo los principios de CAVILL (45) sería directamente proporcional al TP Fe (determinado por la actividad eritropoyética) y al hierro reticuloendotelial intercambiable (hierro de los depósitos del SRE) e inversamente proporcional al hierro total intercambiable (ya que los depósitos parenquimatosos competirían con la cesión de hierro al plasma). El gran consumidor de hierro es la médula ósea, precisando diariamente unos 30 mgr. (51).

El ingreso de hierro en el SRE aumentará en circunstancias en que aumente el catabolismo hemoglobíni

nico (hemolisis, anemias arregenerativas...) o por la administración de hierro que puede ser fagocitado por el reticuloendotelio. La cesión de hierro al plasma aumenta por la activación de la eritropoyesis y cuando se hayan agotado los depósitos. Por el contrario con la saturación de estos, disminuirá la liberación (189). Este comportamiento se altera en la Hemocromatosis Idiopática (20).

La incorporación de hierro a los depósitos parenquimatosos está en relación directa con la concentración sérica de hierro y el hierro sérico aumenta cuando la absorción intestinal o la liberación de hierro del reticuloendotelio supera las necesidades medulares. La liberación del hierro de los depósitos parenquimatosos está en función de factores análogos a los que rigen la liberación y movilización del hierro del SRE; será directamente proporcional al hierro parenquimatoso intercambiable y al TP Fe e inversamente proporcional al hierro total intercambiable (189).

Frente a un proceso crónico el hierro que deriva de la degradación de la hemoglobina por el SRE se reutiliza con una intensidad menor de lo normal, por una liberación menor del SRE, aumentando de esta manera el hierro reticuloendotelial, conduciendo a una disminución del suministro al normoblasto que madura

y una eritropoyesis por tanto menos eficaz (240).

En estos casos aparecen partículas electrodensas de hierro que se acumulan en los espacios intercristalinos de las mitocondrias, llamadas MICELAS FERRUGINOSAS (32).

B) LA MOLECULA DE FERRITINA

B-1)

ESTRUCTURA DE LA FERRITINA:

Podríamos describir las propiedades fundamentales de la molécula de ferritina como (102):

- Gran capacidad de almacenamiento y reserva del hierro.
- Posibilidad de incorporación y liberación del - hierro.

El hierro férrico tiene tendencia a formar agregados micelares que pueden agruparse empaquetando los átomos de hierro en un espacio pequeño; estos agregados tenderían a unirse y precipitar si no fueran cubiertos por una capa hidrofílica. La molécula de ferritina tiene una configuración polinuclear recubierta por una unión de cadenas de proteínas. La Hemosiderina parece que es hierro de una forma similar al de la ferritina, pero que carece de la cubierta de proteínas solubles (6, 58, 102, 118). Por lo tanto se aísla como gránulos no solubles, los cuales pueden ser productos de la degradación de la ferritina (102).

Las cadenas de proteínas son de longitud determinada genéticamente y las moléculas constituidas por varias cadenas son de configuración regular formadas por uniones entre sí de un número de subunidades fijas. Las moléculas de ferritina compuestas de una cubierta de proteínas multinómicas (apoferritina) tienen una capacidad limitada para el hierro en agregados (102) de microcristales de hidróxido férrico (155).

La capacidad de reserva del hierro se regula por un mecanismo de control de la síntesis de la proteína de tal manera que el hierro que entra en la célula estimula la producción de apoferritina: por el contrario la cubierta de proteínas podría en cambio intervenir en el control del depósito de hierro por modulación de la cantidad de absorción o liberación (101).

La arquitectura básica de la molécula, según los diferentes estudios realizados (6, 58, 79, 80, 101, 102, 116, 118, 167, 237) parece ser la siguiente:

A) El núcleo central de hierro ocupa un espacio - de un diámetro según FAGARD (79, 80) y CRICHTON (58) de 70-75 Å, según HARRISON (102) de 60 Å, encerrada dentro de una estructura de diámetro entre 120 á 130 Å (58, 80, 102, 125) que constituye la corteza proteica.

Este núcleo central de hierro, consiste en un polímero complejo de Oxihidroxifosfato férrico, que contiene de 1 á 1'5% de fosfato. La siguiente fórmula $(\text{Fe OOH})_8 (\text{Fe OPO}_3\text{H}_2)$ se propuso - en base a análisis de composición elemental pero aún es hipotética (80, 155).

El contenido de hierro de las moléculas de ferritina puede variar desde aproximadamente 0 - (apoferritina) hasta un contenido máximo de -- 4.500-5.000 átomos de hierro por molécula (80) aunque según HARRISON (102) éste suele ser inferior a los 3.000 átomos, de tal manera que - se mantiene por este mecanismo una capacidad - de reserva fija; así mismo la molécula puede - llegar cuando está completamente saturada, a - alcanzar los 900.000 daltons de peso molecular (Pm) y esto nos explica la diversidad de Pm de la ferritina (80).

La forma del núcleo de hierro pudo ser estudiada por exámenes micrográficos-electrónicos de preparaciones de tejidos no teñidas (80, 101, 102) -- mostrando imágenes no homogéneas, de formas muy variables: los núcleos de hierro aparecen como esferas rugosas y los núcleos de las moléculas no saturadas tienen formas variables; fundamentalmente aparecen cuatro imágenes densas a los electrones compatibles con un progresivo depósito del hierro en uno o varios puntos de la cubierta (102).

La fina estructura del núcleo de hierro ha sido estudiada mediante difracción de rayos X y difracción de electrones y comparándolos con los oxihidratos férricos obtenidos "in vitro" o con el polímero sintético del núcleo de hierro obtenido "in vitro" se demostró que los núcleos de hierro estaban formados por material cristalino, que se adhieren al interior de la superficie de la proteína, aunque no estén relacionados estructuralmente con ella (58, 102).

Como se puede colegir todavía permanece sin aclarar definitivamente su configuración ya que di--

fiere de todos los óxidos e hidróxidos férricos -
conocidos. Hoy en día sólo pueden ser propuestos
modelos hipotéticos para la estructura atómica --
del núcleo de la ferritina.



B) Cubierta de Apoferritina:

Tiene un peso molecular de aproximadamente 460.000 daltons. Consiste en una cubierta hueca con un diámetro externo de aproximadamente 120 \AA (125). La apoferritina es una proteína que contiene altas cantidades de ácido aspártico y glutámico, así como aminoácidos sulfídricos, con algunos grupos del SH libres (80).

La apoferritina del bazo de caballo, la más estudiada, tiene su N-terminal acetilado y el N-acetilserina ha sido detectado en enzimas digestivos. La secuencia N-terminal ha sido estructurada como: Ser-Glu-Asn-Ala-Leu-Lys-Arg (80).

La ferritina es una proteína multisubunitaria, hecho demostrado mediante estudios de difracción por rayos X y confirmado químicamente por cromatografía electroforética de compuestos trípticos de apoferritina (80).

La apoferritina es estable en grado extremo entre un pH de 2 y 3, pero puede ser disociada por exposiciones a pH extremos o por el tratamiento con --

sulfato de sodio o por guanidina hidrociorada (58), descubriéndose de esta manera que la apoferritina está compuesta de 24 subunidades idénticas (58, 80, 102) en una ordenación de gran simetría, casi un cubo (118). El peso molecular de la subunidad es de 18.500 daltons y el de la molécula de apoferritina es de 445.000 daltons (59) á 60.000 (58, 125).

Las moléculas de apoferritina son esféricas de forma grosera, existiendo 6 canales entre las subunidades (102), como se demuestra por densidad a los electrones, que permite el paso de hierro y también otras moléculas pequeñas como la glucosa (58, 80, 102).

La disociación con sulfato de sodio demostró (169) que podían aparecer subunidades de diferentes pesos moleculares desde 19.000, 10-11.000 y 7 á 8.000 daltons. En el hombre han sido identificadas tres ferritinas electroforéticamente: hepática, esplénica y reticulocitaria (posteriormente han sido identificadas también las renales y cardíacas) (148). La ferritina de la médula ósea tiene dos componentes; uno correspondiente a la ferritina esplénica, y el otro a la ferritina reticulocitaria (80). Las

isoferritinas aisladas difieren significativamente en su composición de aminoácidos y patrones de tripletes de aminoácidos, pero no existe evidencia de que esta distinta estructura refleje diferencias funcionales en los tejidos (58, 68, 107, 148).

B-2)

BIOSINTESIS DE LA FERRITINA E INDUCCION
DE LA APOFERRITINA POR EL HIERRO:

Una de las propiedades más destacadas de la ferritina es que su síntesis es estimulada por el hierro (Fe). Este hecho fué observado por vez -- primera por GRANICK en 1946 (92), quien tras dar -- a cobayas una dieta enriquecida en Fe, comprobó que existía un incremento en el número de microcrista-- les de ferritina en la mucosa intestinal de estos -- animales.

Muchos investigadores han confirmado esta observación (79, 80, 100, 102, 250) en varias es pecies de animales en todos los órganos, cortes de tejidos y cultivos celulares, tales como las célu-- las Hela y sistemas libres de células (239).

En leucocitos de sangre humana periféri-- ca ha sido demostrada una aparente falta de respues-- ta a dosis crecientes de Fe; pero estudios indivi-- duales de polimorfonucleares y linfocitos han demos-- trado que la síntesis de ferritina puede ser dismi--

nuída por la adición de desferrioxamida en el medio de incubación y en los monocitos se ha observado un aumento de la síntesis de ferritina por el hierro - (152, 214, 215, 239, 248). La aparente insensibilidad al hierro podría traducir la existencia de una respuesta ya máxima en las concentraciones más bajas de hierro empleado (119, 239), con lo que dosis progresivas de este metal ya no suscitarían respuesta alguna.

El aumento en la concentración de ferritina después de la administración de Fe podría responder a dos mecanismos:

- a) Disminución del catabolismo por estabilización de la molécula.
- b) Aumento de la síntesis.

a) El aumento en la concentración de ferritina después de la administración de Fe puede ser causado por la combinación del Fe administrado con apoferritina ya presente en la célula, protegiendo a esta proteína de su destrucción proteolítica (118, 119).

Existen evidencias de que la ferritina rica en Fe ("in vitro") es más resistente a la degradación enzimática que la apoferritina (158, 166, 167) y ciertamente la ferritina es muy resistente a la digestión por enzimas lisosomales (47).

Se ha visto que la administración continuada de Fe seguido de aminoácidos marcados se sigue de una disminución de la destrucción de la proteína marcada con C^{14} . Para explicar este fenómeno DRYSDALE y MUNRO (66) sugirieron que la administración de Fe no sólo inducía la síntesis de apoferritina, - si no que también estabilizaba la ferritina que forma por aumento en su contenido en Fe.

CHU y FINEBERG (48) concluyeron que el Fe no parece inducir un aumento de la ferritina por estabilización de la proteína rica en Fe. En efecto, - el aumento de la ferritina tras la administración de Fe, es mucho más rápida de lo que podría explicar un descenso del catabolismo que daría lugar a un proceso más lento. Sin embargo, es cierto que la vida media de la ferritina C^{14} en hígados de ratas se encontró por DRYSDALE y MUNRO (66) que era de 70 horas, de 50 á 60 según LINDER (147) mientras que la máxima absorción de C^{14} - leucina tiene lugar a las 5 horas después de la administración de Fe.

b) En 1955 FINEBERG y GREENBERGER (84) demostraron que el Fe aceleraba la síntesis "de novo" de ferritina. En todos los órganos y cultivos celula

res el incremento de la síntesis proteica es proporcional al Fe aportado y la capacidad máxima de síntesis varía según los diferentes tejidos (208). Estos autores utilizaron la ultracentrifugación para demostrar esta estimulación y confirmaron que el -- producto inicial parecía ser la apoferritina.

Esta observación fué confirmada por DRYSDALE y MUNRO (66).

Los acontecimientos bioquímicos que resultan en una síntesis aumentada de ferritina, está todavía lejos de ser completamente entendidos, aunque algunos puntos han sido bien establecidos:

I.- El Fe no actúa por un mecanismo de -- inducción mediado por la neosíntesis de RNA_m .

Este hecho se demostró mediante la utilización de la Actinomicina D (inhibidor de la síntesis de RNA_m - DNA dependiente), dosis capaces de -- disminuir la incorporación de ácido Orótico al RNA en un 90%, dejan absolutamente intacta la síntesis de ferritina (80, 215).

Estos datos sugieren que el efecto estimulador del Fe se produce en un estadio post-transcripcional (58, 66, 80, 102, 118).

II.- Experimentos utilizando Cordycepin mostraron que el Fe no actúa a través de una estabilización Poli-A del RNA_m ferritínico endonuclear.

Es conocido que el Cordycepin, impide la sumación de una secuencia particular Poli-A para -- las moléculas del RNA_m. Este antibiótico no impide la estimulación en la síntesis de ferritina por el Fe (80, 250).

III.- No estando pues la clave en la neosíntesis del RNA_m ni en la estabilización nuclear - del Poli-A del RNA_m, se llega al concepto de la acción citoplásmica directa del Fe.

El Fe podría actuar a través de una modificación del equilibrio entre RNA_m activo-inactivo induciendo la unión del RNA_m en los lugares específicos de los polisomas, probablemente modificados - por el Fe, o bien sobre la liberación de polipéptidos ferritínicos o su estabilización después de la síntesis (80).

FAGGARD y SADDI (79, 80) estudiaron la síntesis de ferritina en un sistema libre de células de hígado de rata y encontraron que la estimulación "in vitro" no apareció tras la administración de Citrato Amónico Férrico (36 á 390 mol/l) en el medio de incubación; sin embargo después de la administración "in vivo" de Fe, la estimulación de la síntesis de ferritina puede ser demostrada en la preparación celular y parecía deberse a un aumento en la velocidad de traslación más que por el número de polirribosomas involucrados.

CHU y FINEBEY (50) mostraron que la ciclohexamida (bloquea la síntesis de proteína en los mamíferos, por bloqueo de la traslación del RNA_m) abolía el efecto estimulante del Fe, concluyendo de esta manera que el Fe actuaba estimulando la síntesis de ferritina a nivel de traslación de un RNA_m estable. Estos datos fueron confirmados por FAGGARD y SADDI en 1976 (77, 80).

Sin embargo, DRYSDALE y cols. (90) fué capaz de estimular la síntesis de apoferritina con Fe en sistemas libres de células de hígado de rata y conejo, aún después de inhibir la síntesis de prote

teínas con Ciclohexamida; sugiriendo que el Fe no te
nía efecto sobre la cantidad de moléculas de apofe-
rritina sintetizadas "de novo", pero que aumentaba -
el número de moléculas completas de apoferritina, --
bien actuando sobre la liberación de subunidades a -
partir de los polisomas o estabilizando las molécu--
las ya formadas. Sin embargo estas conclusiones se -
apoyaban en escasas evidencias.

Más recientemente se ha demostrado que --
los microsomas de animales tratados con Fe tienen ca
pacidad de estimular la síntesis de ferritina; de --
tal manera que la capacidad sintética depende del nú
mero de polisomas involucrados (79).

Esto ha sido demostrado en ratas tratadas
con Fe tras efectuar una extracción, con ClK de alta
osmoralidad, de estas subestructuras celulares (79).

Hay que concluir por tanto que existen -
factores específicos ribosomales de la síntesis de
ferritina, aunque se desconoce su naturaleza.

Los polirribosomas libres, se ha comproba
do que sintetizan proteínas endógenas, como la ferr
tina, mientras que los polirribosomas adheridos al -
R.E. están más especializados en la producción de --

proteínas como la Albúmina y la Transferrina (80).

Se ha demostrado que entre los polisomas adheridos existen dos subtipos diferentes:

- a) Polisomas fuertemente adheridos (únicamente sintetizan proteínas de excreción, como la ferritina).
- b) Polisomas adheridos de forma ligera (sintetizan otras proteínas)

Aunque la cantidad de ferritina sintetizada por estos polisomas es escasa, se ha demostrado que contienen RNA_m ferritínico (12, 80, 118). Sin embargo, éste estaría bajo una forma especial bloqueante o RNA_m - inactivo que actuaría como un inhibidor citoplásmico de la síntesis de ferritina.

Esto se comprueba, ya que después de la extracción por fenol de este RNA_m ferritínico inactivo se produce una síntesis de ferritina diez veces mayor, lo cual demuestra que este RNA_m de los polisomas adheridos es una forma especial inhibida (80).



El Fe podría actuar desplazando el equilibrio entre ambas formas activa e inactiva, en favor de la primera (79).

ZHRINGER y cols. (250) han comparado -- las cantidades de apoferritina sintetizadas por los polisomas y el RNA_m de ratas normales y tintadas -- con Fe, incubadas en sistemas libres de células.

El 2% de aumento en la cantidad de RNA_m ferritínico no se correspondía con el gran incremento en la síntesis de ferritina, observada después de la administración de Fe; concluyendo que parte de la estimulación se debe a la cantidad y/o eficacia del RNA_m ferritínico en los polisomas y no a un aumento en la síntesis de dicho RNA_m .

En definitiva que aunque la ferritina se considera generalmente como una proteína sintetizada en los polisomas libres, la síntesis también tiene lugar en los adheridos al R.E., que tienen menor posibilidad de acceder al Fe; a pesar de ello ambos responden proporcionalmente a la cantidad de Fe (148, 167).

Ello explica la gran relación cuantitativa entre la ferritina sérica (proteína de excreción por los polisomas adheridos, equivalente a la apoferritina por su escaso contenido férrico al no tener acceso al Fe intracelular) y los depósitos de Fe (12).

PURO y RICHTER (191) observaron el mismo fenómeno, de tal manera que las moléculas de ferritina que contienen Fe pueden ser visualizadas, por el microscopio electrónico, en las células hepáticas de rata, pero no en las cisternas del R.E., deduciendo los autores, que la síntesis en este lugar estaba confinada a la apoferritina, incorporándose el Fe en otro lugar, desconociendo la contribución de los polisomas adheridos en la síntesis de ferritina intracelular y la secretada, existiendo para los autores una evidente relación entre ambas.

Los polisomas libres y adheridos sintetizan diferentes subunidades de las moléculas de ferritina (146, 148) las primeras subunidades de Pm entre 10.000-11.000 y 7.000-8.000 y las segundas de Pm 19.000, probablemente las subunidades de

los polisomas libres se unen para dar subunidades de Pm 19.000. Aunque según NIITSU (169) es posible que estas subunidades aparezcan simplemente como resultado de degradación proteolítica.

Parace que el Fe estimula la síntesis de las subunidades más pequeñas, de una manera más acentuada. LEE y cols. (139) utilizando técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos, han demostrado que las subunidades son sintetizadas antes de que se encuentren moléculas de apoferritina.

Los resultados revisados, algunos de los cuales son contradictorios, nos dan una idea de la complejidad del efecto del Fe y la pobreza de conocimientos que sobre el tema se posee.

Ello se evidencia claramente de las siguientes consideraciones:

Si el hierro actúa a nivel citoplásmico, tendría entonces un efecto estimulador directo en un sistema libre de células (que es "in vitro" la maqueta de la maquinaria biosintética del citoplas

ma); sin embargo, esta acción no ha podido ser demostrada claramente hoy en día.

Aunque algún autor (90) ha sido capaz de demostrar este efecto estimulante, lo ha logrado usando micelas de Fe obtenidas por neutralización de una solución salina de Fe; mientras que -- utilizando otras formas químicas, no se han conseguido los mismos efectos.

En la actualidad no conocemos con total claridad si el Fe actúa estimulando la unión del RNA_m con los polisomas; sobre la traslación de las subunidades; sobre la liberación de la cadena proteica a partir de los polisomas, o bien sobre la unión de las subunidades (116, 119).

B-3)

FERRITINA; ABSORCIÓN Y LIBERACIÓN DEL HIERRO:

Los datos revisados en el apartado anterior sugieren que después de la administración de hierro, se forma apoferritina inicialmente y sólo después acumula hierro formando ferritina.

Se propuso un mecanismo alternativo por PAPE y cols. (177) basándose en los estudios de la química del hierro en soluciones acuosas. PAPE sugirió que después de la formación de micelas de aproximadamente 7,5 nm. de diámetro, compuestas de complejos de hierro de bajo peso molecular, las subunidades de apoferritina se agregaban a su alrededor formando la ferritina. Esta hipótesis se apoya en varios factores: la ferritina no cristaliza completamente en presencia de cadmio, siempre permanecen pequeñas cantidades de ferritina no cristalina y la adición de esta ferritina amorfa a una preparación de apoferritina cristalina resulta en la formación de ferritina cristalina implicando reorganizaciones intermoleculares posiblemente envolviendo a las subunidades (177).

Este hallazgo está en contradicción con:

- a) La apoferritina es el primer producto de la biosintesis (80, 102, 169, 191).
- b) Procede a la formación de ferritina "in vivo" (66).
- c) La acumulación de hierro "in vivo" es un proceso gradual (66, 80) ya que a pequeños intervalos de tiempo se forma ferritina de bajo contenido en hierro y sólo al cabo de un tiempo se satura la ferritina (58, 168).

Se acepta en la actualidad que la formación primaria de una cubierta de apoferritina se sigue de la absorción de hierro a través de los canales entre las subunidades hasta el núcleo central (58, 79, 80, 101, 102, 118, 155).

Los autores generalmente aceptan (58, 80, - 168) que la incorporación de hierro "in vivo" sólo se produce con hierro ferroso, pero no con hierro férrico. La oxidación del hierro ferroso aumenta con la concentración de apoferritina, mientras que poca o ninguna oxidación ocurre en su ausencia (58). Esto indica que el hierro se deposita en moléculas preformadas de apo-

ferritina. Este efecto estimulador de la oxidación - del hierro ha sido bien estudiado.

MACARA y cols. (155) encontraron que a pH de 7'4 las reacciones eran complejas y que la secuencia ocurría en dos fases, una con una formación del núcleo de Fe inicial baja seguido por un estadio rápido de crecimiento. En contraste, con un pH de 5-6 donde la cantidad de oxidación del hierro es mucho - más baja (en ausencia de apoferritina), su cinética era normal.

En ausencia de apoferritina la oxidación del hierro resulta de la formación de un oxihidroxiférrico insoluble, mientras que en presencia de apoferritina el hierro férrico es solubilizado y atrapado por la apoferritina (58).

Cuando el hierro férrico es incubado con apoferritina no es absorbido, debido a la conocida - hidrólisis espontánea y polimerización de sales férricas dando grandes agregados micelares (177).

Es decir que la apoferritina tiene actividad ferroxidasa para catalizar la formación de óxido férrico desde el hierro ferroso (155, 168).

Para explicar esta acción catalítica de la apoferritina NIEDERER (168) sugirió la hipótesis "de penetración": la molécula de apoferritina contiene canales a través de los cuales los iones ferrosos pueden entrar y en el interior de la superficie proteica el hierro se oxida (Fe II - Fe III) (101). Los iones férricos producidos forman una micela de hidróxido férrico que llega a ser demasiado grande para escapar - por los canales de la cubierta de apoferritina.

NIEDERER (168) propuso que los residuos de histidina en el interior de la cubierta de apoferritina eran responsables de la oxidación del hierro ferroso.

Varios iones divalentes, particularmente - el zinc (168) inhiben la incorporación del hierro ferroso a la apoferritina. Esta es una de las observaciones que confirman la hipótesis anterior ya que se sabe que el zinc forma complejos con péptidos de histidina.

HARRISON (101, 102) y MACARA (155) han defendido estas ideas para considerar no sólo el efecto de la cubierta de apoferritina en la incorporación de

hierro, sino también el desarrollo del núcleo de --
hierro.

Sus estudios experimentales apoyan la hi
pótesis de que los iones ferrosos entran en la molé-
cula de apoferritina a través de los canales entre -
las subunidades donde se reproduce la oxidación a --
hierro férrico (101, 102, 155).

El núcleo de hidróxido férrico comienza
a crecer en sitios casuales en el interior de la pro
teína. Una vez se ha comenzado la formación de este
cristal el Fe ferroso puede ser oxidado en la super-
ficie del cristal, ya que en la fase de crecimiento
el área de superficie del cristal controla la cantiu
dad de hierro aceptado por la molécula de ferritina
(101, 118). (Figura V y VI).

Se considera que "in vivo" el hierro puede ser extraído de la ferritina para su participación en reacciones metabólicas; pero mucha de la información que de ello tenemos se debe a investigaciones "in vitro".

La reducción del hierro ferritínico conduce a su liberación de la proteína (58). Utilizando -- agentes reductores biológicos como el ácido ascórbico, cisteína, glutatión reducido, o el ácido tioglicólico, se observa una movilización escasa del hierro de la ferritina, de tal manera que no parecen ser suficientes para atender las demandas fisiológicas de movilización de hierro (58).

PAPE y cols. (177) encontraron que el hierro podía ser extraído de la ferritina en cantidades fisiológicamente significativas empleando como agente quelante el ácido nitrilotriacético en ausencia de -- otros agentes reductores. HOY y cols. (107) y HARRISON y cols. (101) refieren que la proporción de hierro liberado de la ferritina por medio de la 1,10-Fenantrolina, varía directamente con la concentración de ferritina y que la cantidad de hierro que se libera depende de su contenido en hierro (el hierro más rápidada

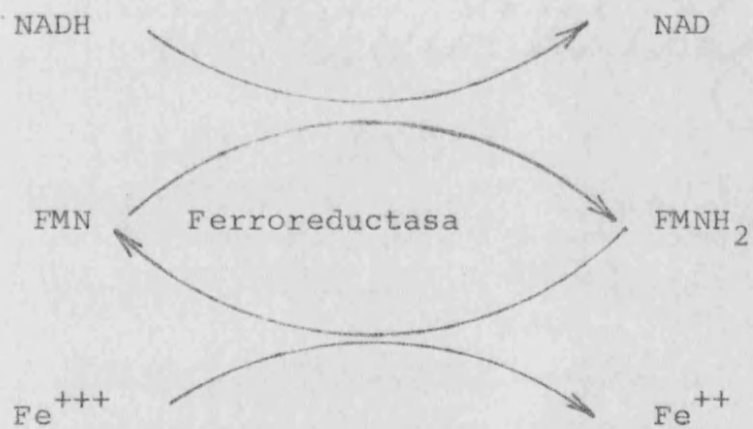
mente liberado es el de la ferritina de bajo contenido en hierro, ya que pequeños cristales con un área de superficie relativamente alta liberarían hierro más rápidamente que la ferritina saturada con un área de superficie relativamente baja).

Ha sido publicado por OSAKI (177) que una enzima de la fracción soluble de las células hepáticas de mamíferos es activa en la reducción y movilización del hierro ferritínico. La enzima para la que se le ha propuesto el nombre de "Ferroreductasa" requiere NADH. Ha sido purificada y se demostró que se trataba de una flavoproteína (FMNH₂; FADH₂).

En principio parece descartada la importancia de otra enzima reductasa, la xantino-oxidasa, gracias a la observación de que la reducción no se inhibe en presencia de alopurinol (177).

En suma se considera que las riboflavinas son capaces de liberar de forma cuantitativamente importante el hierro ferritínico. Siendo pues liberado por un sistema complejo de agentes reductores biológicos y quelantes, y por tanto nos encontramos con que el mecanismo de incorporación y liberación del hierro son diferentes, lo que implica que puedan ser sometidos

das a regulaciones diferentes y que por lo tanto el -
equilibrio entre hierro iónico y ferritínico no es
un proceso evidentemente sencillo.



B-4)

ISOFERRITINAS; FERRITINA EN LOS TEJIDOS:

Isoferritina es un término empleado para describir las ferritinas que difieren en una o más - de sus propiedades,

Uno de los primeros investigadores que refirió esta característica fué RICHTER (193) quien demostró que la ferritina de las células neoplásicas - hepáticas humanas tenían una movilidad electroforética mayor que la ferritina de los tejidos normales. - Estos resultados se atribuyeron a diferencias en la superficie de la cubierta proteica y no a diferencias en el contenido de hierro.

ALFREY y cols. (6) encontraron diferencias electroforéticas (isoferritinas) en las ferritinas de varios tejidos humanos. Demostraron que una proteína que contenía hierro procedente de extractos de médula ósea y eritrocitos y reticulocitos, poseía una movilidad electroforética mayor sobre acetato de celulosa - que la ferritina de hígado o bazo. También encontra--ron diferencias aunque más pequeñas entre las bandas

electroforéticas de hígado o bazo. En la médula ósea en la que existe una población mixta de células reticuloendoteliales y eritrocítica se encontró una forma mixta de ferritina esplénica y reticulocitaria.

Datos confirmadores de estas experiencias han sido referidos por multitud de autores, entre los que cabría destacar a ADELMAN (3), ALPERT (8), AROSIO (11), CRICHTON (59), DRYSDALE (67, 68, 69), GABUZDA y PEARSON (86), HARRISON (102), HAZARD (104), JACOBS (118), LEE (139, 140), LINDER (146, 147, 148), NIITSU (169, 170) y WORWOOD (244).

YAMADA (248) confirmó la presencia de ferritina en los reticulocitos mediante radioinmunoanálisis.

GABUZDA y PEARSON (86) marcaron por un lado células reticuloendoteliales de conejo gracias a la incorporación por fagocitosis de hematíes desnaturalizados marcados con Fe^{59} por el calor; y por otro los eritroblastos medulares con $\text{Cl}_3\text{Fe}^{59}$ inyectado en el plasma. Después de cromatografía de intercambio iónico encontraron que los dos isótopos eran fácilmente separados tendiendo el Fe^{59} una afinidad mayor para el anión cambiador. En esta experiencia y la de

YAMADA (248) se confirmó la existencia de una ferritina eritroblástica, concluyéndose que existían dos isoferritinas, una que ellos llamaron "anabólica" que recibiría el hierro de la transferrina (diferiendo en su capacidad de incorporación de hierro) y la "catabólica" que recibiría el hierro de la sangre fagocitada.

El estudio de los péptidos y los análisis de aminoácidos indican que algunas ferritinas tisulares difieren en su estructura primaria (3, 59, 140, 148, 183).

LINDER (148) en el corazón de la rata demostró que contenía dos isoferritinas, una que poseía una movilidad similar a la ferritina hepática y otra de actividad electroforética más alta. También aparecían esas ferritinas en los músculos, deduciéndose de ello que las ferritinas tienen una función específica de donación de hierro para la síntesis de mioglobina. La ferritina real tenía una movilidad intermedia.

Hallazgos similares han sido publicados -- por POWELL (183) en humanos. Ambas ferritinas del corazón de la rata parecían contener cantidades similares de hierro aunque se comportaban de manera diferente respecto a su respuesta al hierro (148).

Las diferencias electroforéticas no parecen deberse a diferencias en el contenido de hierro, aspecto en el microscopio electrónico o por su capacidad para cristalizar (140).

Se han referido sin embargo diferencias en la composición de aminoácidos por LEE y RICHTER (140) para el hepatoma de rata H-35 y la apoferritina normal de hígado de rata. CRICHTON y cols. (59) encontraron diferencias en la composición de aminoácidos entre las ferritinas de hígado humano y de caballo y la esplénica, aunque tenían subunidades de peso molecular idéntico después de disociarlas con sulfato dodecil de sodio (SDS).

Estas diferencias estructurales y metabólicas conducen al concepto de "ferritinas tisulares específicas". cada una de las cuales se pensaba que estaba formada por una sola clase de subunidades (59). Lo mismo ocurre con las diferentes formas de ferritina en un mismo tejido, tal como el cardíaco y el riñón (148). Esta explicación le pareció inverosímil a DRYSDALE (9) ya que la mayoría de los tejidos contenían múltiples tipos celulares, muchos de ellos comunes a varios tejidos; además parecía difícil de justificar conociendo las funciones específicas de la ferritina una tal diver

sidad genética y por último muchos de los análisis es tructurales con homogeneizados de tejidos eran inco-- rrectos.

CRICHTON (59) encontró que las preparacioo nes de ferritina de hígado humano y de caballo y es-- plénicas no tenían motilidades idénticas sobre gel de poliacrilamida.

Sin embargo las evidencias que existen pa-- recen convincentes sobre la existencia de las diferenu tes formas de ferritina, en el corazón de la rata y - en el humano (148), aunque algunas de las diferencias entre las ferritinas hepáticas y esplénicas no sean - tan significativas. La presencia de péptidos comunes y antígenos determinantes entre diferentes ferritinas tisulares sugiere que muchas son mezclas de moléculas relacionadas estructuralmente (6, 145).

Los cambios durante el desarrollo del hígu do de la rata en las propiedades de la ferritina han sido estudiados en profundidad por LINDER (148). Desde los cuatro días antes del nacimiento hasta los 21 después del parto, se detecta una ferritina de una moo vilidad electroforética similar a la del riñón de ra-- ta adulta; cuando se inyectaba hierro a los 21 días,

apareció una nueva ferritina con emigración idéntica - a la ferritina del hígado adulto. LINDER y cols. (145) sugiere que el hierro induce un tipo adulto de ferritina que se encontraría sólo normalmente en hígados de ratas adultas.

Cuando se utiliza la floculación isoeléctrica se describe una nueva heterogeneidad (8, 69, 183). Este método es más sensible, ya que sólo se influye por el estado de las cargas eléctricas superficiales y no por el tamaño de las moléculas. Por medio de este método se observa que las ferritinas tisulares no son poblaciones homogéneas si no familias de isoferritinas, algunas de las cuales son comunes a varios tejidos. El hígado y el bazo generalmente dan modelos similares y contienen los componentes más básicos; el corazón y el riñón también comparten isoferritinas comunes con las ferritinas hepática y esplénica, pero contienen mayor proporción de isoferritinas más ácidas.

Esta técnica nos explica las dificultades en la separación de las ferritinas hepática y esplénica por técnicas electroforéticas convencionales y la más rápida emigración de las ferritinas cardíaca y renal (69, 183).

Estas múltiples formas de ferritinas son estables y no se redistribuyen cuando se aislan ni se refloculan bajo condiciones no naturales (69). Muchas de estas isoferritinas pueden ser también parcialmente separadas por intercambio cromatográfico de hierro, lo - que confirma los anteriores resultados por la otra técnica (3, 67). La heterogeneidad no se debe a las poblaciones mixtas de células, cada una con un tipo único - de ferritina, ya que las múltiples ferritinas se encuentran en tipos simples de células como pueden serlo las hepáticas tipo Hela (68).

Tampoco se debe a la extracción de la ferritina a 80° (69). Parece demostrado que la microheterogeneidad no se debe a artefactos de las técnicas.

Finalmente la heterogeneidad tampoco puede atribuirse a diferencias en el contenido de hierro (183) o formas oligoméricas. La ferritina monomérica o la -- que ha perdido el hierro después de reducción con ácido tioglicólico dan la misma heterogeneidad (69).

Un total de veinte isoferritinas han sido demostradas en los tejidos humanos pero sólo unas cuantas de ellas con carácter predominante (69, 118). Cada tejido dá un perfil característico.

Los puntos isoeléctricos de las isoferritinas humanas se clasifican desde pH 4'8 para las isoferritinas más ácidas en el corazón hasta un pH de 5'8 para las más básicas en el hígado o bazo (12, 68). Es de particular interés que la apoferritina flocula en el espectro de las isoferritinas más básicas (12).

Aunque se ha sugerido por CRICHTON (59) -- que cada ferritina tisular es homogénea con respecto a la composición de subunidad; los resultados de POWELL (83) afirman que cada ferritina tisular contiene más de un tipo de subunidad existiendo pues un espectro de moléculas híbridas que consisten en proporciones diferentes de más de una clase de las subunidades.

Por métodos inmunológicos (183) se comprueba como existe una reactividad cruzada entre las diferentes ferritinas tisulares.

Según POWELL (183) la variación tisular en la distribución de isoferritinas y en su contenido en hierro se puede referir a las diferencias metabólicas en las ferritinas tisulares. Por ejemplo la isoferritina que contiene mayor cantidad de hierro en el bazo puede ser duplicado de la "ferritina catabólica" de -

GABUZDA y PEARSON (86), mientras que el componente más ácido en el hígado podría representar la "ferritina - anabólica" de las células parenquimatosas hepáticas.

Las diferencias en el contenido de hierro - en las isoferritinas comunes a diferentes tejidos puede reflejar el contenido de diferentes poblaciones celulares en un tejido y variaciones en el metabolismo - del hierro. Es de destacar que el exceso de hierro hepático tras transfusiones repetidas da unas ferritinas con unos perfiles similares a las del hígado normal, - excepto que todas las isoferritinas contienen gran can tidad de hierro (desaparecen las bandas ácidas y todos los órganos dan modelos de isoferritinas similares a - las del hígado) (102, 183).

La ferritina eritroblástica del conejo posee una proporción hierro/proteína de 0'116 en compara ción con los valores de 0'234 y 0'272 para el hígado y el bazo (248).

MUNRO y cols. (166, 167) demuestran que las isoferritinas de corazón y riñón humanos tienen muy ba jo contenido en hierro comparadas con las del hígado y bazo.

POWELL (183) no encuentra hierro en las -
isoferritinas pancreáticas, aunque sí en los compo--
nentes ácidos de la ferritina cardíaca humana.

Quizás todos estos datos quieran insinuar
que el papel metabólico de la ferritina no se limita
sólo al metabolismo del hierro, si no que posee im--
plicaciones importantes en el metabolismo celular.

B-4:1)

BASES ESTRUCTURALES PARA LAS ISOFERRITINAS:

El análisis de la subunidad de ferritina en gel ácido de urea por ADELMAN (3) demuestra como las aproximadamente 20 isoferritinas humanas derivan sólo de dos, ó quizás tres tipos comunes de subunidad. Un tipo H es característico de las isoferritinas más ácidas cardíacas aunque también se encuentra en menor cantidad en el hígado y el bazo. Otro tipo HL es también común al corazón e hígado, mientras un tercer tipo, L, se encuentra en gran cantidad en las isoferritinas más básicas de hígado y bazo; H y HL probablemente representan diferentes estructuras primarias, mientras que L puede no ser una entidad diferente, ya que la reducción con ditiotreitól coemigra con la subunidad HL.

La relativa proporción de estas subunidades en las diferentes isoferritinas varía según su pI (3, 68). Por ejemplo las ferritinas cardíacas contienen por encima del 70% de la subunidad H y el 30% del tipo HL, mientras que la ferritina hepática o esplénica contiene menos del 30% de H y casi el 70% de HL. (Figura VII).

DRYSDALE (68) ha elaborado el siguiente -
esquema:

- HeLa H (70%) HL (30%)
- Hígado HL (90%) H (10%)
- Bazo HL (90%) H (10%)
- Corazón. Es una mezcla de H (40%) HL y L (60%)
- Riñón. Misma proporción que el corazón
- Apoferritina . HL (98%)

Este descubrimiento conduce a proponer la estructura de la ferritina como una familia de moléculas híbridas que se forman en diferentes proporciones de algunos o de todos estos tipos de subunidades.

Este modelo ofrece pues una solución sencilla para las múltiples formas de ferritina. Explica las poblaciones de ferritina con diferente composición de aminoácidos y con péptidos comunes. También explica la gran variabilidad de ferritinas del mismo tejido y la existencia de ferritinas cristalinas con un sólo tipo de subunidad que corresponde a las isoferritinas - más básicas hepáticas que pueden llegar a contener un 90% de la subunidad HL (68).

Aunque este modelo justifica la mayoría - de las heterogeneidades de las ferritinas, es posi-- ble que otras formas de heterogeneidad queden por ex plicar. Así DRYSDALE (66) observa como muchas ferri- tinas tisulares tienen vidas biológicas más largas y con diferentes distribuciones intracelulares. ARSTILA (14) observa como cantidades substanciales de ferri- tina aparecen en los lisosomas y están expuestas a - modificaciones postsintéticas tales como la desamina ción o parcial proteolisis.

No se conoce todavía si tales ferritinas modificadas sobreviven a los procedimientos de puri- ficación (69).

Cuando se estudian inmunológicamente las iso-ferritinas (11, 68, 195) son idénticas a la ferri- tina hepática. Sin embargo cuando se estudia de for- ma cuantitativa su precipitación la ferritina hepáti- ca es más reactiva frente a la ferritina anti-hepáti- ca que la cardíaca o la ferritina HeLa. La reactivi- dad de las diferentes ferritinas tisulares está corre lacionada con su contenido en la subunidad HL, indi- cando que los anticuerpos del antisuero de conejo es tán determinando de forma primaria la subunidad HL - (104).

B-4:2)

RELACIONES ESTRUCTURALES DE LAS SUBUNIDADES:

Experimentos iniciales de ADELMAN (3) con técnicas electroforéticas en gel SDS convencional, - indicaron que el peso molecular de las subunidades - era aproximadamente 19.000.

Análisis bidimensionales de DRUSDALE (69) indicaron que la subunidad H tenía un peso molecular de aproximadamente 21.000 y que la subunidad HL de - 19.000. La subunidad L tenía un Pm de 15.000, lo que está de acuerdo con su movilidad electroforética.

A lo anterior habría que añadir que las - subunidades H y HL tienen diferentes determinantes - antigénicos. Por ejemplo los anticuerpos antimoléculas híbridas pueden distinguir entre la apoferritina natural y las isoferritinas híbridas, como las cardíacas o renales (11, 12).

Debemos recordar a CRICHTON (59) que pensaba en una sólo subunidad idéntica de 18.500 de Pm con un Pm total para la molécula de 450.000, existien

do grandes controversias sobre el tamaño y variedades de las subunidades encontradas en ferritinas de mamíferos por electroforesis en gel de SDS. Así varios grupos han encontrado partículas más pequeñas de 14.000, 10-11.000 y 7-8.000 daltons (148, 170).

POWELL (183) demostró que si se acepta un promedio en el contenido de metionina de la ferritina hepática humana de 3/subunidad, si tuviera un Pm de 18.500 se esperarían 4 péptidos de CNBr, sin embargo hay un mínimo de 8 péptidos de CNBr en la ferritina esplénica y renal, lo que sugiere que la ferritina tiene más de una secuencia primaria.

Según DRYSDALE (69) esta discrepancia está en relación con la gran resistencia a la desnaturalización que posee la ferritina.

Muchas ferritinas no se disociarán en subunidades con SDS a temperatura ambiental ya que requiere un calentamiento a 80° para su total disociación; este procedimiento genera componentes de Pm de 11.000 y 7.000 de la ferritina esplénica de caballo. DRYSDALE (69) considera que estos componentes son productos de la degradación por medio de una proteólisis o como resultado del tratamiento de SDS y altas temperaturas.

Las consecuencias que de todo ello se derivan es que si consideramos 24 subunidades compuestas de dos diferentes tipos de subunidad H y HL, tendríamos un total de 23 heteropolímeros diferentes y dos homopolímeros. Si se consideran las substituciones posicionales, el número puede llegar a ser de 2^{24} según DRYSDALE (69) y según ADELMAN (3) 2^{20} combinaciones considerando 20 á 24 subunidades con un Pm medio de tres subunidades de 19.000.

Estando pues claro que no todas las posibles formas se demuestran por las técnicas actuales (con variaciones pequeñas de su pI) (3, 69).

La apoferritina natural es un homopolímero (69) y la formación de híbridos parece un requisito para la incorporación de hierro.

Aún se conoce poco la ordenación de estas subunidades en la molécula, así como los mecanismos reguladores de la síntesis de las diferentes subunidades (69).

DRYSDALE (66, 67) afirma que en la sobrecarga de hierro se produce una síntesis aumentada de la

subunidad HL. Este mecanismo no se puede aplicar a las células cancerígenas, que aún en situaciones de sobrecarga férrica sintetizan la subunidad H -- preferentemente (50, 68).

Aunque parece que la síntesis de H y HL es regulada independientemente, la subunidad H parece estar sintetizada preferentemente en los polisomas libres y la HL en los polisomas adheridos a membrana (59, 102).

Debemos indicar que AROSIO y cols. en 1978 (13) han simplificado el problema reduciendo el número de subunidades en sólo 2; las isoferritinas más ácidas estarían compuestas de subunidades H y las más básicas de subunidades L.

B-4:3)

ISOFERRITINAS Y ENFERMEDAD:

Diferencias en las cubiertas proteicas -- han sido demostradas en varios estudios patológicos (69). Por ejemplo corazón normal, riñón y páncreas -- se caracterizan por perfiles de isoferritinas más -- ácidas que hígado y bazo normales. Sin embargo en -- la hemocromatosis idiopática primaria estas caracte-- rísticas desaparecen y las distribuciones de isofe-- rritinas en todos los tejidos se igualan a las del -- hígado (185, 186).

Cambios similares ocurren en la siderosis Bantu (69), regresando a la normalidad los patrones de ferritina cuando el exceso de hierro en los tejidos se corrige. Un fenómeno similar sucede en el desarrollo humano; los hígados fetales tienen un per-- fil de ferritina más ácido hasta el último trimestre del embarazo en que son normales, demostrando LINDER (145, 148) que la administración de hierro produce -- una inducción precoz del modelo adulto en el hígado fetal de la rata.

Situación opuesta ocurre en muchos cánceres. Estudios en tejidos humanos y animales indican que muchos cánceres se caracterizan por isoferritinas más -- ácidas que las del hígado normal adulto (8, 68, 69, -- 140, 193).

DRYSDALE (68, 69) en sus estudios sobre hepatomas humanos demuestra que se producen isoferritinas similares a las hígado fetal, describiéndolas como isoferritinas carcinofetales.

Sin embargo AROSIO y cols. (11) indican que estas formas no son específicas para el cáncer y células fetales, si no que corresponden a las formas más - ácidas del corazón humano normal. Estos estudios reflejan que las isoferritinas en el cáncer contienen poblaciones con gran proporción de la subunidad H.

C) FERRITINA SERICA. SU ORIGEN Y METABOLISMO

La ferritina es una proteína ampliamente distribuída en los tejidos del organismo donde constituye la mayor forma de depósito de hierro. Se pensó primariamente que la ferritina estaba confinada a los compartimentos intracelulares (92, 195). Sin embargo, se ha demostrado recientemente que pueden ser detectadas mínimas cantidades de ferritina en el suero humano mediante técnicas de radioinmunoanálisis, demostrándose por vez primera este hecho en sujetos normales - por ADDISON y cols. (2) en 1972 y verificado posteriormente como índice verídico de los depósitos de hierro (1, 8, 52, 53, 115, 119, 151, 158, 229) y como posible marcador tumoral (128, 156, 183); hasta entonces se había supuesto que la ferritina sólo existía en el líquido extracelular en casos anormales, fundamentalmente necrosis celulares hepáticas (195), hecho ya reseñado en 1950 por MAZUR y SHORR (158). Posteriormente la técnica se mejoró gracias a MILES y cols. (160) que consiguieron acortar el tiempo de realización de la prueba y utilizar un antisuero en fase sólida, más fácil de conservar y de manejar en el laboratorio.

ORIGEN DE LA FERRITINA SERICA:

El Sistema Reticulado Endotelial (SRE) - localizado en hígado, bazo y médula ósea, podrían ser el mayor compartimento precursor, basándose esta afirmación en las medidas de marcado radiactivo en la rata (205) y en las correlaciones clínicas en el ser humano (151, 223).

Quizás la cuestión más difícil de dilucidar, sea si la ferritina sérica representa una liberación NO-ESPECIFICA desde este compartimento por lesión celular, o bien la secreción de una población seleccionada de isoferritinas. Los datos actuales - permiten afirmar que se trata de ambas situaciones.

JACOBS (118) sugiere que si la ferritina se libera en el plasma por la destrucción de las células del SRE al final de su existencia, serían posibles modificaciones en su molécula que explicasen las diferencias encontradas por DRYSDALE (69).

DRYSDALE y cols. (69) encuentran que la ferritina sérica de los individuos normales es hete

rogénea, conteniendo isoferritinas características de hígado y bazo. Esta ferritina sérica tanto en los cuadros de sobrecarga de hierro parenquimatoso (hemocromatosis) como de sobrecarga reticuloendotelial difiere de las ferritinas tisulares normales. Esta ferritina corresponde a la banda más básica de las isoferritinas hepáticas, casi similar a la banda de la apoferritina natural (12, 69); WORWOOD (245) observa las mismas características. Su estructura es parecida a la de un homopolímero de la subunidad HL, siendo su contenido en hierro muy bajo. La proporción Hierro/Proteína de la ferritina sérica es de 0'06 comparado con 0'25 para la ferritina de preparación esplénica del mismo sujeto (12, 102, 118, 245). WORWOOD (245) y AROSIO (12) obtienen una relación de 0'023, frente a 0'25 de la ferritina hepática o esplénica. YAMADA (248) demuestra como la ferritina eritroblástica de los conejos posee una relación hierro/proteína de 0'116, frente a 0'234 y 0'272 de hígado y bazo respectivamente.

No se puede deducir por tanto que se trate de una proteína transportadora de Fe.

POWELL (183) demostró que se trata de una proteína fundamentalmente alcalina con pI de 5'5.

Si todo ocurre como sugiere DRYSDALE (69) se puede argumentar que la ferritina sérica deriva - de la síntesis de subunidades HL en los polisomas ad heridos a las membranas del retículo endoplásmico - (RE); si la proteína es secretada directamente a la luz del sistema canalicular del RE, no puede tener - acceso al hierro intracelular (118, 119); esta protefí na difiere de manera significativa de la sintetizada en las polirribosomas libres (subunidad H) (191).

Tal mecanismo es inusual ya que implica - que la subunidad HL puede ser dirigida bien a la luz del RE para secretarse como un homopolímero o bien - dirigirse al citoplasma para formar moléculas híbri- das (69). Su mecanismo de liberación no está aclara- do (245). Por otro lado la población restringida de isoferritinas en el suero de sujetos con sobrecarga de hierro puede representar la acumulación selectiva de esta forma particular.

AROSIO (12) especula sobre su mecanismo - de liberación (considerando que se trata de una protefí na similar a la apoferritina) y recordando que las - subunidades de la ferritina pueden ser designadas co mo H, HL y L y que el tipo HL predomina como forma -

más básica en hígado y bazo, y que en corazón, riñón y células tumorales la proporción HL se reduce, aumentando el tipo H (más ácida); y si la ferritina sérica es equivalente a la apoferritina natural y es producida por los polisomas adheridos a la membrana del RE, siguiendo una vía de secreción idéntica para él a la descrita por DRYSDALE (69).

POLLOCK (181) confirma que el SRE es -- el inmediato precursor de la ferritina sérica. La repentina reducción de hierro en los depósitos del SRE que sucede a flebotomías, se refleja por la disminución de la ferritina sérica (151).

SIIMES y DALMAN (205) indican que la ferritina sérica de la rata se origina parcialmente de la degradación de la hemoglobina en las células del SRE, teniendo un recambio mucho más acelerado que el del hierro adherido a la transferrina que se emplea de forma prioritaria para la síntesis de la hemoglobina.

SIIMES y DALMAN (205) administraron en ratas hematíes dañados por el calor y marcados con Fe^{59} , en estos animales apareció la ferritina en plasma a los 20-40 minutos; por el contrario no apareció esta

ferritina tras la administración de hierro oral o complejo hierro-haptoglobina-hemoglobina que atrapado -- por las células del parénquima hepático, de esta manera parece claro que aunque otros tejidos también pueden aportar algo, la mayor fuente de ferritina sérica es el SRE, es decir aquellas células comprometidas en la destrucción de los hematíes. Su observación está en concordancia con las de UNGER (223) en el sentido de que predomina la liberación de la ferritina sérica por las células del SRE sobre las del parénquima hepático. Sin embargo SIIMES y DALMAN no pueden excluir la posibilidad de otras fuentes para la ferritina sérica, aunque confirman la relación existente entre ferritina sérica y nivel de los depósitos de hierro, sugiriendo que su liberación estaría en relación con la cantidad total de ferritina tisular o con la ferritina del SRE.

Clínica y experimentalmente parece suficientemente demostrado que la ferritina sérica proviene fundamentalmente del SRE (118, 119, 120).

METABOLISMO DE LA FERRITINA SERICA:

Existen datos importantes en relación con el intercambio de la ferritina en el plasma; así -- UNGER y HERSHKO (223) demuestran un muy rápido aclaramiento de la ferritina por parte de las células parenquimatosas hepáticas; estos autores observan que después de la administración endovenosa de la ferritina purificada marcada con Fe^{59} , el 50% de la dosis abandona el plasma a los 40 minutos y el 78% lo hace a las 24 horas, posteriormente existe un descenso en el recambio de Fe^{59} de un 4'3% al día. La acumulación hepática fué retardada en su experiencia por las sangrías y acelerada por la inflamación sugiriendo que las condiciones en que se hallan cantidades elevadas de ferritina sérica, traducían un aumento del hierro de las células del parénquima hepático.

En experimentos similares SIIMES y DALMAN (205) encuentran que la ferritina abandonaba el plasma un poco más rápidamente, con un tiempo medio de desaparición de 4 minutos. El Fe^{59} se acumulaba en hígado y apareció gradualmente en los hematíes durante 5 días el 70-80% de las dosis administradas.

Las condiciones que aumentaron o disminuyeron la eritropoyesis alteraron el porcentaje de Fe^{59} proveniente de la ferritina que más tarde fué encontrado en la hemoglobina, pero estos factores no alteraban las tasas de acumulación hepática de la ferritina.

Estos autores, a partir de esta experiencia señalan que aunque el contenido en hierro de la ferritina es escaso, se puede transportar en gran cantidad debido a un recambio acelerado. Si en un varón adulto el promedio de ferritina sérica es de 50 á 140 ng/ml; si esta ferritina contiene la misma proporción de hierro que la ferritina tisular y si el recambio de esta ferritina en el hombre es idéntico que en la rata, entonces unos 18 mg de hierro/día podrían transportarse a través del depósito de ferritina sérica en un adulto de 70 Kg., lo cual es casi equivalente a la cantidad total de hierro liberado diariamente de la degradación de la hemoglobina por el SRE.

Esta hipótesis que está en contraposición con la afirmación previa de que la ferritina sérica no puede considerarse como una proteína de transporte, utiliza una premisa que no es cierta y es la de suponer que la relación Fe/proteína de la ferritina circ

culante es idéntica a la de la ferritina tisular, por lo que pueden considerarse como muy dudosas -- las afirmaciones de estos autores.

POLLOCK (181) estudió la cinética de la ferritina en el perro, demostrando que el $T_{\frac{1}{2}}$ fué -- invariablemente menor de 10 minutos, con una dosis de proteína administrada de 3'5 $\mu\text{g.}$ á 5'2 $\mu\text{g.}$; en comparación con dosis superiores a 200 $\mu\text{g.}$ con un $T_{\frac{1}{2}}$ de 30 - 40 minutos, mientras que dosis más pequeñas de 1 $\mu\text{g.}$ se transportan más rápidamente, -- con un $T_{\frac{1}{2}}$ inferior a 5 minutos. Según el mismo autor no hay transferencia directa del hierro ferritínico a la transferrina.

A pesar de los datos anteriores, el autor concluye que el aclaramiento "in vivo" de la ferritina sérica natural debe ser más bajo, que el observado con la ferritina utilizada en su estudio (ferritina recristalizada según el método de MAZUR y SHORR) (158) y por lo tanto lo más probable es -- que no constituya un medio de transporte de hierro apreciable. Según el autor el método de MAZUR y -- SHORR (158) altera tanto las propiedades de la fe-

rritina que ninguna consecuencia debería extraerse de su trabajo sobre la cinética de la ferritina.

La ferritina sérica es pues una proteína con una concentración bastante constante (119) y con un recambio rápido (205).

RELACION CON EL METABOLISMO DEL HIERRO:

Es conocido que en los sujetos normales - la absorción de hierro, está inversamente relacionada con los depósitos del mismo (102), esta relación está bien demostrada por la intensa correlación negativa entre ferritina sérica y absorción de hierro en sujetos cuya hemoglobina y hierro son normales (151, 230). Cuando los depósitos aumentan la absorción disminuye, y a la inversa, pero el mecanismo que afecta a este sistema de regulación, ya revisado, es desconocido, aunque se ha sugerido que la ferritina circulante pudiera actuar como un mensajero con efecto humoral sobre la mucosa del intestino delgado (45, 119, 149) lo cierto es que experimentos en ratas en las - que una infusión continua de ferritina intravenosa - elevaba la concentración circulante de esta proteína, 100 veces, no se demostraba alteración alguna en la cuantía de la absorción del hierro (102).

Se ha propuesto que sería una reguladora de la síntesis de transferrina (119) dado que la ferritina marcada e inyectada en las ratas es rápidamente aclarada por las células del parénquima hepático

co (el mayor lugar de síntesis de transferrina) (223). Sin embargo estos experimentos se han realizado con ferritina hepática purificada y es concebible que la ferritina plasmática por sí misma se conduzca de manera diferente.

AROSIO (12, 13) estudió la ferritina sérica en sujetos hemocromatósicos y en la siderosis posttransfusional, en el primer caso se produce un aumento de la ferritina tisular hepática y en el segundo - en las células del SRE; en ambos casos la ferritina tiene un alto contenido en hierro, mientras que la ferritina sérica es en ambos casos también contenía muy poca cantidad de hierro, comportándose como un homopolímero básico.

Por ello, concluye que la ferritina sérica en estos trastornos representa la liberación de una iso-ferritina similar a la apoferritina constituida -- fundamentalmente por la iso-ferritina HL, lo cual está en concordancia con los datos de POWELL (183).

Si se produce un aumento de la ferritina, tanto en la hemocromatosis (aumento de hierro en los hepatocitos) como en la siderosis postransfusional - (aumento de hierro en las células del SRE) es posible

que ambos tipos celulares contribuyan al aumento de la ferritina.

Se conoce que las isoferritinas hepática y esplénica no cambian con la sobrecarga de hierro (183) consecuentemente esto pudiera suponer que el aumento de la ferritina no se debe a la liberación por necrosis celular. Sin embargo y como se ha demostrado que la ferritina de alto contenido en hierro es rápidamente aclarada del plasma (205), es posible que la ferritina sérica no represente la población original liberada por las células dañadas (12).

Finalmente debemos recordar que existen otras fuentes de ferritina sérica en la enfermedad, y a este respecto vale la pena mencionar a las enfermedades tumorales, cuyo aspecto isoferritínico se asemeja a la del corazón (acídicas) (11, 12, 69) y que su concentración es anormalmente elevada (157, 173, 178), lo cual puede constituir quizás un marcador tumoral (12).

La mayoría de los ensayos de ferritina sérica implican procedimientos inmunológicos en los que se asume que todas las moléculas de ferritina se conducen de la misma manera, esta tesis es una supo-

sición no válida, ya que las ferritinas tisulares como hemos visto reiteradamente no son poblaciones homogéneas, si no familias de moléculas relacionadas estructuralmente (isoferritinas) que poseen una distribución tisular específica (69). El aparente nivel de las ferritinas humanas depende de sus isoferritinas y de la composición de la subunidad y de la naturaleza de la ferritina utilizada para la producción de anticuerpos, utilizada como parámetro del test.

Así HAZARD (104) demuestra que la ferritina sérica en el R.I.A. depende de cuatro factores:

- La población de isoferritina sérica.
- La especificidad del antisuero antiferritina.
- El carácter de la ferritina iodinizada.
- El tipo de ferritina empleada como standar.

La mayoría de los ensayos de RIA están -standarizados con una mezcla de isoferritinas hepáticas y esplénicas; si como parece que la ferritina sérica en la sobrecarga de hierro o en el estado normal es en gran medida una isoferritina básica, asimilable a la apoferritina natural (12) es probable que muchos ensayos pueden sobreestimar el nivel de la proteína - (69), mientras que si es muy heterogénea, como señala POWELL (183) daría cifras adecuadas.

Si la composición de la ferritina sérica es similar al espectro de la ferritina hepática como puede ser el caso de enfermedades que interesen al parénquima hepático, sus niveles estarían bien estimados. Por otra parte si la ferritina consiste en las formas más acídicas no hepáticas encontradas en algunos tumores (8), con baja reactividad con los anticuerpos de la ferritina hepática, los valores actuales podrían ser poco exactos. Además esta ferritina es muy heterogénea, ya que puede provenir de varias fuentes (tejidos dañados no tumorales...) esta posibilidad es sugerida ya que en la ferritina sérica del hepatoma aparecen cantidades importantes de isoferritinas acídicas tumorales y de células fetales (8, 68, 69, 131, 193). MARCUS y ZINBERG (157) han encontrado que los niveles de ferritina sérica en el cáncer de mama se relacionan con el estadio de la enfermedad aunque las diferencias no son lo suficientemente significativas como para que tengan utilidad pronóstica.

Consecuentemente es de gran interés examinar el cáncer con un ensayo específico para estas isoferritinas, con lo que se lograría una mayor utilidad en la serodiagnos^{is} de algunos tumores. Este tipo de ensayo también podría tener aplicación en la serodiagnos^{is} de estados patológicos de corazón, riñón, pán--

creas e incluso testículo, cuyas isoferritinas tienen las proporciones más elevadas de la subunidad H.

Se debe mencionar aquí, que han aparecido grandes dificultades (104) en iodinizarse la ferritina HeLa a la misma reactividad específica que la hepática. Mientras que la ferritina hepática es fácilmente iodinizada por el método estándar de la cloramina T, o la ferritina HeLa no es identificable o su identidad inmunológica es destruida, tendiendo a formar -- agregados. Por tanto en los estudios clínicos del estado de hierro, es la ferritina hepática o esplénica humana cristalina, la que debe emplearse como antígeno inmunizante, antígeno marcado y referencia estándar.

En este punto de la exposición sería conveniente señalar que HARRISON (102) indica que la heterogeneidad de las moléculas de ferritina en su capa proteica no conlleva graves alteraciones estructurales, siendo muy evidente para él la similitud de las moléculas de ferritina, y por tanto la existencia de híbridos.

D) LA ANEMIA DE LOS PROCESOS CRONICOS

CARTWRIGTH (43) sugiere el término "Anemia Sideropénica con Siderosis Reticuloendotelial" para - calificar un tipo de anemia al que posteriormente se aplicó la denominación de "Anemia de los procesos crónicos", de significado más amplio, y que representa - una de las formas más comunes de anemias, incluyendo la consecuente al cáncer, linfomas no-Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, colagenopatías, hepatopatías crónicas, insuficiencia renal crónica, infecciones e inflamaciones crónicas.

Formas más agudas del trastorno pueden -- aparecer en enfermos con infecciones agudas, infarto de miocardio o tras cirugía (43).

El trastorno hematológico característico es una anemia que se acompaña de una concentración de hierro sérico disminuída pero con unos depósitos - corporales de hierro normales o aumentados (137).

La anemia se desarrolla generalmente en el primer mes de la enfermedad y permanece entonces constante, variando sólo según la evolución del proceso - causal (89). La anemia es poco frecuente que provoque

sintomatología, soliendo encontrarse la hemoglobina - entre 7 y 11 gr.% (41).

Tradicionalmente la anemia se describe -- como normocítica y normocrómica (43). Sin embargo recientes trabajos (49) sugieren que muchos de estos pacientes tienen hematíes hipocrómicos con una concen-- tración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) infe-- rior al 31% y también microcitosis con un volumen cor-- puscular medio (VCM) menor de $80 \mu\text{m}^3$.

Es posible que la causa de ello sea un su-- ministro de hierro disminuído a la médula ósea por -- una liberación inadecuada desde las células del sistema reticuloendotelial (SRE) y un hierro sérico dismi-- nuído consecuencia de lo anterior (116).

La cantidad absoluta de reticulocitos está dentro de la normalidad o ligeramente elevada, es pues arregenerativa. La hiposideremia se puede afirmar que es constante (16, 137, 240). La concentración de transferrina está disminuída o es normal, dando lugar a un aumento de la saturación de transferrina. Esto resulta beneficioso para el enfermo ya que intensifica la transferencia de hierro desde un hierro sérico dismi-- nuído a las células eritroides inmaduras (137, 240).

Un aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre es otra de las características. Este hecho es similar en las anemias ferropénicas (64). Los datos que aporta el exámen de la médula ósea son de difícil interpretación ya que el transtorno subyacente que condiciona la anemia puede ser el responsable de alteraciones de los patrones celulares. Sin embargo y en general, la médula ósea es normal. La relación mieloide-eritroide es de 4:1 (240). No existe correlación entre depósitos de Fe y niveles de Fe sérico -- Tranferrina total o su capacidad de saturación (137) ni relación entre sideremia/Hto. El hierro suele hallarse como hierro de depósito en el citoplasma de -- las células reticuloendoteliales o como hierro funcional en los hematíes nucleados. En los sujetos normales pueden hallarse escasas partículas teñidas por el azul de Prusia en el interior o adyacente a muchas células reticuloendoteliales y cerca de un tercio de -- los hematíes nucleados contienen cuerpos azules de inclusión y son llamados sideroblastos. En estos procesos el hierro reticuloendotelial está aumentado, pero existe una disminución del número de sideroblastos -- (32), con signos de eritropoyesis defectuosa (41).

La patogenia es compleja y poco aclarada, -- coexistiendo varios factores que pueden contribuir con

diferente intensidad.

Se puede resumir como que existe una disminución de la vida media celular que no es compensada adecuadamente mediante un aumento de la eritropoyesis, resultado de un déficit de suministro de hierro por la incapacidad para la liberación del hierro por las células SRE, estimulación inadecuada de la eritropoyesis o a través de una incapacidad intrínseca del eritron para responder (116).

Una disminución de la vida media eritrocitaria está bien demostrada en pacientes con infecciones crónicas, artritis reumatoide y cáncer (116).

De todos modos esta disminución es leve, reduciéndose de 30 ± 3 días a 20-25 días la vida media de hematíes marcados con Cr^{51} ; en términos absolutos la sobrevivencia de los hematíes es de 80 días en vez de 120 de los estados normales (41).

En la enfermedad de Hodgkin la supervivencia de los hematíes va disminuyendo conforme progresa la enfermedad y se reduce en general independientemente del estadio (24).

Existen datos que sugieren que los glóbulos rojos de las sujetos normales transfundidos a enfermos tienen una vida media disminuída, mientras que si se transfunden los hematíes del enfermo a un sujeto sano poseen una vida media normal (43). Es posible pues la existencia de un factor extracorpúscular. Un factor extracorpúscular común a infecciones, inflamaciones, neoplasias y resto de enfermedades es difícil de ser imaginado, aunque es posible que estos tejidos liberen -- factores que actúen sobre la membrana del hematíe, o -- bien que los hematíes se dañen al atravesar un tejido lesionado. Por lo tanto ambos mecanismos, el celular y extracelular, aunque no perfectamente dilucidados pueden ser los responsables de este acortamiento de la vida eritrocitaria.

Es difícil valorar hasta qué punto la hemólisis contribuye a la anemia de los procesos crónicos, ya que en estos enfermos no suelen encontrarse manifestaciones biológicas de hemólisis (17) y ésta podría -- ser fácilmente compensada por una médula normofuncional.

Puede que el factor más importante sea una hiperplasia del SRE en pacientes con enfermedad crónica, originando una ligera pero persistente secuestración y destrucción de los hematíes (17, 116).

En los pacientes con enfermedad de Hodgkin no hay correlación entre la hemoglobina y la vida media de los hematíes marcados con Cr^{51} , pero sí existe una correlación negativa significativa entre la vida media con Cr^{51} y el turnover plasmático de hierro (24) y entre el hierro sérico y el turnover (82).

Esto sugiere que el alto turnover plasmático de hierro refleja la proliferación eritroidea como compensación medular de la hemolisis.

De ordinario y como antes se ha señalado, - este grado ligero de hemolisis sería compensado por - una actividad eritropoyética mayor de la médula ósea - que puede aumentar la producción de hematíes de 5 á 8 veces (251), con tal de que la producción de eritropoyetina aumente proporcionalmente y la respuesta medular a la hormona persista; sin embargo, la eritropoyesis en pacientes que se hallan afectos de padecimientos crónicos rara vez aumenta más de dos veces, en consecuencia no llega a compensar esta destrucción hemática (116), es decir, no se produce un aumento de la diferenciación de las stem cells, y en consecuencia la respuesta de la médula ósea es inadecuada a la demanda (17).

Las posibles causas de ello son:

- a) Una producción menor de la eritropoyetina (137).
- b) Respuesta deficiente de la médula ósea (64, 251).
- c) Presencia de inhibidores de la eritropoyetina - (17, 116).

Una disminución de los niveles de eritropoyetina ha sido encontrada en estos pacientes (116).

ZUCKER (251) realizó un estudio en 6 sanos, 13 pacientes con anemia por infección o inflamación y 18 con cáncer en estado avanzado. Los resultados mostraron que en los sujetos afectados de neoplasias existe un defecto en la respuesta medular a la eritropoyetina, mientras que en la anemia por infección-inflamación, la respuesta medular a la eritropoyetina es normal, pero los niveles séricos de eritropoyetina estaban muy disminuídos y no relacionados con el grado de anemia.

Sin embargo en las anemias por pérdida de hierro los niveles de eritropoyetina sérica están aumentados y relacionados con el grado de anemia (116).

Cabe deducir que los niveles disminuídos = de eritropoyetina eran el principal factor en la patogenia de esta anemia. Aunque según ZUCKER (251) la --

ineficaz respuesta medular a la eritropoyetina es uno de los principales mecanismos patogénicos, fundamentalmente en las anemias asociadas a neoplasias, la razón por la que se produce este fenómeno en los tumores se nos escapa y sólo pueden avanzar algunas conjeturas.

La producción de catabolitos tumorales, la secreción de inhibidores de la eritropoyesis o alguna forma de competición han sido postulados (116), aunque ZUCKER en su estudio no encontró inhibidores de la eritropoyetina (251). Los estados nutricionales también deben ser considerados a la hora de evaluar la eritropoyesis en las neoplasias, dado que la inanición proteica, complicación frecuente de las neoplasias en estadios avanzados, puede por sí mismo dar una depresión de la producción de la eritropoyetina.

DOUGLAS y ADAMSON (64) no encontraron diferencias entre los pacientes con infección y los pacientes con neoplasias en relación con la producción de eritropoyetina, aunque no hallaron de forma constante valores bajos de esta sustancia. Estos autores consideran que en muchos casos la escasa disponibilidad -

del hierro es un factor significativo limitante de - las respuestas medulares a la eritropoyesis y que es esta falta de respuesta medular el factor más importante de la patogenia de esta entidad.

Todo parece indicar que los valores bajos de hierro sérico probablemente dependen más de una - disminución de transporte del hierro desde las células SRE al plasma, que de una aceleración de la salida del hierro desde el plasma hacia las células de almacenamiento; así la utilización del hierro que ha conseguido llegar al plasma no parece perturbada -- (138).

Puesto que el hierro es un componente necesario para varios enzimas tales como el citocromo-catalasa, citocromo-oxidasa y succinico-deshidrogenasa (48) es posible que el déficit de hierro afecte a la actividad proliferativa de las células eritroides, además de privar a los hematíes de un compuesto necesario para la síntesis de la hemoglobina (240) ejerciendo pues la hiposideremia un papel muy importante en la patogénesis de este tipo de anemia.

La tercera anomalía básica común a las -- anemias de los procesos crónicos es la alteración en la

liberación del hierro, a partir de las células reticuloendoteliales. Los eritrocitos seniles son extraídos de la circulación por las células reticuloendoteliales que digieren la hemoglobina, separan el anillo Hem y lo incorporan a la transferrina plasmática que lo transporta a la médula donde es utilizado en la eritropoyesis (205). Al poco tiempo de ocurrir infección o lesión se produce un bloqueo de la liberación de hierro a partir de las células reticuloendoteliales hacia la transferrina circulante, como se hace patente por el descenso de las concentraciones plasmáticas de hierro (41).

Se ha demostrado como en perros afectados de abscesos producidos por trementina, la utilización eritroidea de hierro radiactivo derivado de los glóbulos rojos senescentes está disminuída, éste es un fenómeno demostrado tanto en animales como en seres humanos y se le conoce como "bloqueo del SRE" (116).

BEAMISH (24) muestra que en pacientes con enfermedad crónica, el hierro ligado a la transferrina es mejor utilizado que el hierro dextrano cuando ambos se dan simultáneamente; dedujeron un índice de liberación del SRE y en su estudio sobre pacientes afec

tos de enfermedad de Hodgkin todos los enfermos estudiados tenían una liberación defectuosa. Un modelo -- más sofisticado del transporte del hierro del SRE fué demostrado por COOK (51) que analizó la reaparición -- del hierro del SRE de la transferrina circulante en -- perros, tras la administración de Fe^{59} marcando hematiés dañados; parecía haber, un período inicial en -- la célula reticuloendotelial tras el cual o bien volví rápidamente a la circulación con un $T_{\frac{1}{2}}$ de 34 minutos o era transferido a un conjunto de almacenamiento de intercambio lento que libera el hierro al plasma -- con un $T_{\frac{1}{2}}$ de 7 días. Tras la administración endovenosa de endotoxina hay una disminución en la concentración del hierro sérico con casi completa inhibición -- de la fase inicial y más del 90% de liberación de la fase tardía y encontró que el turnover del hierro -- plasmático disminuía al 28% de lo normal en pocas horas, tras la administración intramuscular de trementina. La liberación temprana de hierro desde el SRE, -- tras la administración de los glóbulos rojos no viables (116), se redujo de 72 al 38%.

El concepto del bloqueo del SRE en la liberación del hierro al plasma encaja bien con el aumento observado del almacenamiento del mismo y con la --

disminución del hierro ligado a la transferrina. La -
cuantificación del hierro de almacenamiento por la es
timación de la ferritina sérica ha confirmado este fe
nómeno apareciendo un aumento de la ferritina y de la
hemosiderina de los depósitos (117, 229).

Tanto en el Hodgkin (128) como en la artritis
reumatoide (29) la alta concentración de ferritina sé
rica está asociada con una saturación de la transfe--
rrina disminuída.

Existen evidencias de que otros factores -
pueden ayudar a derivar el hierro del plasma, dificult
tando la normal utilización por la médula ósea eritroi
dea.

Se ha postulado que la lactoferrina, pro
teína cuya afinidad por el hierro es parecida a la de
la transferrina, pudiera contribuir a la anemia en la
inflamación; la lactoferrina se liberaría en mayores
cantidades por los polinucleares neutrofilos en los -
procesos inflamatorios y entraría en competición con
la transferrina plasmática o a nivel del SRE (47).

Los macrófagos pueden ingerir el complejo
hierro-transferrina en los pacientes afectos de proceu

sos crónicos, lo que unido a la degradación de la proteína contribuye a la disminución de la concentración sérica de hierro y transferrina. El secuestro del hierro en el lugar del trastorno primario es otro posible factor que contribuye a la anemia (lesiones tuberculosas, sinovia articular, en la artritis reumatoide etc.) (116).

La incorporación de hierro por células malignas ha sido demostrada en los pacientes afectos de leucosis agudas (214, 215, 243).

Quedan algunos fenómenos por explicar. La capacidad de transferrina está generalmente disminuída y ello condiciona que a pesar de la hiposideremia sus niveles de saturación sean normales o poco bajos. Por lo que existe una competencia por el hierro entre la transferrina no saturada y la membrana de los hematíes inmaduros, la transferencia de Fe a las células eritroides es más eficaz en los procesos crónicos que en el déficit de hierro (240) y por tanto éste es un factor de escasa importancia en la génesis de este tipo de anemia.

Otra cuestión a discutir es el por qué de esta capacidad de transferrina normal o baja. Podría

ser una concentración de los siguientes factores:

- a) Turnover aumentado.
- b) Síntesis disminuída por catabolismo - en los tejidos lesionados.
- c) KURNICK (137) encuentra una correlación entre la albúmina y el hematocrito, correlacionándola con el grado de actividad de la enfermedad de base, - destacando que los bajos niveles de transferrina, quizás signifiquen el mismo proceso, probablemente relacionado con una disminución de anabolismo (por deficiencia férrica).

E) USO CLINICO DE LA ESTIMACION DE LA FERRITINA
SERICA.

E-1)

FERRITINA: SU RELACION CON LOS DEPOSITOS
DE HIERRO.

El contenido de hierro del cuerpo humano en un adulto varón normal es de 50 mg/Kg. de peso corporal mientras que, el de una mujer es cercano a 35 mg/Kg. (117). Esta diferencia explica la elevada incidencia del déficit férrico en la mujer y no se debe a diferencias fundamentales en el metabolismo del hierro entre ambos sexos (241).

De este hierro corporal, sólo una pequeña proporción se encuentra en el plasma (menos de 0'1%) transportado por la transferrina constituyendo el hierro de depósito en forma de ferritina o hem siderina un 30%, del cual el 65% está en forma de ferritina en sistema reticuloendotelial y médula ósea. En las circunstancias en que el balance de su metabolismo se negativiza (requerimientos/absorción) el compartimento de depósito se depleciona en un intento de mantener valores normales de hierro del compartimento funcional; de la misma manera cuando el balance se positiviza, este compartimento de depósito se repleciona. Por tanto, el estudio del es-

tado de los depósitos férricos provee el clínico - una información detallada del estado del balance - entre la absorción férrica y los requerimientos -- corporales de hierro.

Según PRIETO y cols. (189) el hierro de depósito muestra variaciones geográficas en relación con el contenido y disponibilidad del hierro de la sieta y según la edad y el sexo; el varón -- adulto posee por término medio unos 1.000 + - 300 mg. de hierro, mientras que la mujer menstruante es de unos 400 mg. De los 4.000 mg. de hierro corporal, sólo 1 mg. es intercambiado con el exterior diariamente, lo cual quiere decir, que un átomo de hie--rro permanece durante 10 años en el organismo inte--grando diferentes compartimentos (116).

En nuestro país y según RODRIGUEZ PEREZ (198) se encuentra ferropenia (con o sin anemia) - en mujeres en los siguientes porcentajes:

- 6'8% entre 14 y 20 años.
- 13'5% entre 20 y 30 años.
- 4'7% entre 30 y 40 años.

No detectando ferropenia en varones --
adultos normales, ni mujeres premenáurquicas ni --
postmenopaúsicas.

Según WALTERS (229) los depósitos de -
hierro en el varón adulto serían de 765 mg. y en
la mujer de 232 mg.; según JACOBS (117) correspon
dería a 980 y 450 mg. respectivamente. COOK (53)
dá valores de 900 y 300 mg. En términos medios y
haciendo acopio de los distintos datos de la lite
ratura, pueden definirse los valores de 750 mg. y
300 mg. respectivamente (35, 41, 52, 53, 83, 115,
118, 119, 126, 229) para estos depósitos.

E-1:1)

TECNICAS DE VALORACION. DEPOSITOS DE HIERRO.

Destacada la importancia de este compartimento vamos a describir los diferentes modos para su medición haciendo hincapié de manera especial en la determinación de la ferritina sérica mediante el radioinmuno análisis.

Existen varias técnicas cuya fiabilidad - debe ser comprobada con la ferritina sérica. Así la utilización de flebotomías repetidas supone el método más directo para la determinación del Fe movilizable para la síntesis de Hb, pero ésta es una técnica aplicable a un número restringido de sujetos y no -- distingue entre Fe movilizable de los depósitos en - los tejidos y aquel que es absorbido (2 á 3 mg.) durante el período flebotómico; esto se intenta obviar realizándolas a intervalos semanales, hasta que la - Hb desciende de 11 gr.% y el % de saturación de 16% indicando depleción de los depósitos.

Estudios realizados por BIRGEGARD (34); - COOK (53); FINCH (83) y WALTERS (229) han demostrado

que la ferritina se relaciona de una manera casi exacta con las mediciones del Fe movilizable mediante flebotomías.

Este método no es útil para su utilización rutinaria con fines ni siquiera epidemiológicos, aunque tiene el valor de ser lo suficientemente objetivo como para ser utilizado como modelo de comparación de los métodos indirectos de estimación de los depósitos.

Una investigación mucho más simple pero menos cuantitativa es la excreción urinaria de Fe quelato-reducido tras la administración de desferroxiamina o DTPA (ácido dietilen-triamino pentacético), existiendo una elevada correlación entre esta determinación y los depósitos de Fe (58). Sin embargo este método no evalúa los depósitos de Fe del SRE y existe una marcada diferencia en los valores entre sujetos normales y sujetos con déficit de Fe, estando este Fe quelable - de excreción urinaria más relacionado con el Fe parenquimatoso (hepático) que con el Fe del SRE, como lo demuestra la relación lineal entre Fe urinario/Fe no-Hem hepático obtenido mediante biopsia de la glándula (18). Además este método está sujeto a variables como el grado de función renal, utilización del Fe quelado

para la eritropoyesis, patología de vías excretoras y los problemas prácticos de recogida de orina que requieren un alto grado de colaboración del paciente (116). En pacientes con cirrosis la excreción de Fe tras desferroxiamina es mayor que en los pacientes normales, con concentraciones similares de Fe hepático (116).

Es también posible valorar los depósitos mediante la tinción de Fe de SRE y la determinación química (18) del Fe no-Hem en médula o hígado biopsiados.

El hígado y la médula ósea poseen una gran cantidad de Fe almacenado. Al estudio de la médula ósea dada su simplicidad, se le ha considerado como el mejor método para el diagnóstico de la ferropenia; sin embargo para el descubrimiento del exceso de Fe los preparados de la médula no son tan satisfactorios. Aunque existe una buena relación entre la concentración de Fe medular total no procedente del Hem y la intensidad en la tinción del Fe al intentar establecer diferentes grados histoquímicos, éstos se superponen parcialmente respecto al nivel de la reserva medular. Al intentar establecer una valoración cuantitativa

va del hierro por el estudio de la tinción medular - nos servimos fundamentalmente de la mayor o menor coloración de las células del SRE y del porcentaje de sideroblastos. Varias causas de error hacen objetable este método. En primer lugar el que los sideroblastos sean más o menos aparentes depende mucho más de su % respecto a la totalidad celular que el número global y absoluto de las mismas; así en los casos de celularidad escasa, la impresión es de que existe mucho más Fe que en los casos de celularidad normal. Por otro lado el depósito puede aparecer disminuido si existe una infiltración que desplace a las células reticulohistiocitarias. Asimismo aunque de menor importancia pueden actuar variables referentes a extensión, grosor, cantidad de grumos...

Además esta técnica supone el estudio de una micromuestra de un macropool (depósitos de Fe) -- del que la médula sólo representa una parte.

Esta técnica se enfrenta además a los inconvenientes de la subjetividad del examinador, ser semicuantitativa, con una pobre reproducibilidad, y cruenta no aplicable por tanto a estudios de población general. Una demostración clara la constituye - la experiencia de BENTLEY y WILLIAMS (29) los cuales

encontraron que en una serie de 60 preparaciones de médula ósea teñidas en un mismo baño y examinadas por 4 hematólogos de forma independiente, se logró un acuerdo total entre el grado inicial y el revisado entre los grados de 0 á 3 en sólo 20 casos, lo que supone sólo el 33%.

La gamma normal para el Fe tingible de la médula es amplia y la distinción entre normal y anormal no es muy clara. Otra de las objeciones es que el Fe de la médula se deposita en las células RE y puede aumentar selectivamente sin traducir exceso en la totalidad del organismo, por ejemplo en los casos de defectuosa utilización del Fe para la síntesis de Hb, como en los trastornos neoplásicos e inflamatorios crónicos. Por otra parte en algunas condiciones especiales, en aquellos estados clínicos en los que predomina la sobrecarga parenquimatosa (como en la hemocromatosis), la médula ósea no refleja el contenido real de Fe. Sin embargo es evidente que la presencia de Fe en la médula ósea elimina la deficiencia férrica como causa de la anemia (los sideroblastos en la deficiencia están disminuídos, no recomendándose su contaje), (87).

El hígado es el órgano con mayores reservas de Fe del cuerpo y contiene depósitos reticuloendote-

liales y parenquimatosos. En la Hemocromatosis idiopática y en la mayoría de las formas de exceso de Fe, - el depósito parenquimatoso predomina desde el principio. En los estados hemolíticos y excesos transfusionales el sistema reticuloentelial sufre el impacto -- inicial.

Si el significado de los depósitos masivos de Fe está fuera de toda duda, la interpretación de - grados menores de siderosis es objeto de controversias. El hierro tingible parenquimatoso es habitual y no necesariamente implica un exceso de reservas. La medi--ción directa ha comprobado que la concentración amenta en la escala logarítmica a medida que el Fe tingi-ble aumenta en la escala histoquímica convencional, - de manera que grados intermedios de siderosis tienden a exagerar en apariencia la cantidad de Fe presente. Los grados menores (grados I-II) corresponden a niveles de almacenamiento que están en la parte superior de la escala normal; el grado III representan estados de exceso (116).

LA DETERMINACION QUIMICA DEL HIERRO HEPATICO:

Es un método simple desarrollado por BARRY (18); en los individuos testigos la concentración os-

cila entre 70 y 100 γ /100 mg. de peso seco y pocas veces excede de 150 γ /mg. de peso seco. Los pacientes con hemocromatosis idiopática no tratada tienen niveles de 1.800 á 5.000; cuando se encuentran niveles inferiores en pacientes con cirrosis, los depósitos de Fe es probable que sean secundarios a la enfermedad hepática y no su causa.

Sin embargo posee varios inconvenientes; - uno de ellos está derivado de la morbilidad de la técnica de recogida de especimen hepático y además el método es impreciso en los procesos de depleción de Fe al no medir el Fe no-Hem selectivamente (ya que también mide el Fe-Hem de la Hb contenida en la glándula hepática). Este inconveniente es de poca significación en los procesos de sobrecarga pero importante en las deficiencias férricas y por lo tanto no aplicable en el estudio del estado de hierro de poblaciones (253).

LA PROTOPORFIRINA ERITROCITARIA representa la última fase en el recorrido sintético del Hem antes de la incorporación del Fe. La falta de suministro de este Fe conduce a su acumulación. Como que este suministro falla tanto en las anemias por déficit de Fe como en las anemias de los procesos crónicos no es útil para el diagnóstico diferencial de estos tipos de anemias (87, 133).

La medición de LA ABSORCION DE HIERRO, representa un método muy importante dentro del estudio del metabolismo del Fe. El tanto por ciento absorbido depende en parte del estado de los depósitos, pero -- sin embargo está influenciado por muchos factores, -- cantidad de Fe administrado, naturaleza de este hierro, grado de eritropoyesis y el estado del tubo digestivo (246).

Se ha demostrado que el aumento de la absorción es un índice del estado de depleción de los depósitos, pero también puede darse en anemias de procesos crónicos, incluso anemias aplásicas y algunos de los pacientes con eritropoyesis ineficaz. Incluso en los casos de anemia sideroblástica y talasemia beta homocigótica está aumentada la absorción con depósitos normales o aumentados (116).

CAVILL (45) ha sugerido que en estas situaciones el aumento de turnover de Fe plasmático no está compensado por el aumento en la liberación del Fe del SRE. CAVILL (46) señala así mismo que existe una buena correlación entre la sideremia y el Fe de recambio no eritrocítico, aunque los principales factores para determinar el Fe de recambio tisular son el depósito tisular de Fe y la actividad eritropoyética.

COOK (53) ha señalado las variaciones encontradas en sujetos normales. Así en dos estudios incluyendo 320 y 234 sujetos, la absorción media en el 1° fué del 16% y de 32% en el 2°. En ambos casos había -- una distribución muy dispersa de los valores con una -- oscilación entre 0-60% y 0-100% respectivamente. Ade-- más de estas variaciones dentro de las poblaciones nor-- males también existen dentro del mismo sujeto, reali-- zando esta exploración de manera repetida. Sólo la fal-- ta de absorción en un paciente con déficit de Fe o el aumento de la misma en un paciente con sobrecarga de -- Fe y no anémico pueden ser considerados significativos.

El procedimiento es lento, trabajoso y poco aplicable al estudio de la población general.

La ferropenia puede medirse sobre la base -- del estudio de caracteres bioquímicos y hematológicos que experimentan cambios durante los períodos de agota-- miento o administración de Fe. Cuando se llevan a cabo flebotomías repetidas cuantitativas en individuos sa-- nos (35, 83, 155) cabe definir un estado de ferropenia en base a la cantidad de Fe extraído de la sangre; si las determinaciones de laboratorio se realizan antes -- de la flebotomía y después del desarrollo de la ferro-- penia se pueden calcular estadísticamente la precisión de cada una de las pruebas.

Se han propuesto definiciones de ferropenia a base de la CHCM, sideremia, transferrina y % saturación. Sin embargo si se examinan estos valores relacionándolos con su capacidad para pronosticar la respuesta a suplementos de Fe, todos muestran un mayor porcentaje de errores que la hemoglobina (Hb) y el valor hematocrito (Hto) (187), tomando para hembras valores normales de Hb entre 11, 5-12 y 36-39% respectivamente; en los varones estos valores son más difíciles de determinar aunque se admite un valor mínimo de 13 gr y 41-41%. (20).

Si admitimos que los síntomas de la carencia férrica son debidos a la depresión de los depósitos cuanto intentamos valorar éstos por los niveles de Hb, encontramos una falta de correlación entre -- los síntomas y los niveles de Hb (por lo menos por encima de 8 gr.). Por lo tanto la Hb no es un criterio óptimo (87). Además si se adoptan estos valores de Hto, grandes proporciones de población ferropénica no serían tratadas (20).

En cuanto a los cambios observados en el frotis sanguíneo, están en relación con el tiempo y gravedad de la anemia. La hipocromía no aparece hasta que la hemoglobina no desciende por debajo de 12gr.

(246) y es bien conocida la dificultad de interpretación exceptuadas las situaciones de franca ferropenia. Por otra parte los cambios morfológicos pueden deberse a otros factores no relacionados con el metabolismo del Fe (116), lo que dificulta extraordinariamente la interpretación de los frotis sanguíneos.

En cuanto a la sideremia y a la capacidad total de fijación de la transferrina (TIBC) ambos son difíciles de interpretar en cuanto a la magnitud de las reservas. El hierro plasmático equivale al 0'1% del total orgánico.

Existen considerables variaciones en las cifras normales, entre distintos laboratorios. El Comité Internacional para la Standarización de Hematología (111, 112) ha publicado unas normas para la determinación de ambos parámetros, utilizando métodos colorimétricos.

La concentración de Fe sérico representa un equilibrio dinámico entre el Fe que entra en el plasma por la absorción intestinal desde el SRE y las reservas y el Fe que sale del plasma para síntesis de Hb, reservas o excreción. En sujetos normales el Fe --

está sometido a fluctuaciones fisiológicas diarias y cíclicas, no mostrando correlación con los niveles de almacenamiento tisular (20). Cuando se produce una depleción de Fe, la sideremia disminuye y aumenta la proteína transportadora de tal manera que el % de saturación disminuye, demostrándose que cuando este porcentaje es inferior al 16% falla el suministro al normoblasto, produciéndose una eritropoyesis deficiente (246). Sin embargo esto no siempre lleva aparejado una deficiencia de hierro en los tejidos, así una disminución de la sideremia y del % de saturación se encuentra en las anemias de los procesos crónicos e inflamaciones agudas aunque en estos casos no aparece la elevación de la capacidad total de saturación de la transferrina (87). La transferrina además se halla afectada por otras circunstancias, como es el estado del órgano de síntesis, lo cual es un factor más que se añade a la cantidad de Fe almacenado.

Variaciones de transferrina que se pueden considerar en los límites de la normalidad se ha demostrado que coexisten con niveles bajos de hierro medular en un alto porcentaje de casos y que estos valores de TIBC sólo guardan una correlación con el nivel de los depósitos valorados por la tinción del Fe medular, en los casos de aumento acusados de la -

misma. Un estudio a este respecto (87) ha calculado que con una TIBC de 360 mg/% ml. existiría un 35% de los sujetos con déficit de Fe medular, sin embargo con un nivel de 330 sólo un 10% encontraríamos. En los valores extremos de la TIBC hay buena correlación inversa respecto a los depósitos. Ella misma limita el nivel máximo de sideremia de un plasma -- concreto (20).

La sideremia excepto en casos de extrema deficiencia o sobrecarga, no refleja la cantidad de Fe disponible en los tejidos; dá un índice del Fe - disponible de manera inmediata para su utilización pero ello es extremadamente lábil, tanto este índice como la TIBC no permiten ser utilizados como mar cadores de los depósitos de Fe, aunque son las técnicas más cómodas para su utilización en la clínica como medida del compartimento de transporte.

Así como los niveles inferiores al 16% - de saturación de transferrina indican deficiencia, niveles por encima del 75% indican sobrecarga con - toda probabilidad (20). Tanto la sideremia como la TIBC y el % de saturación, tienen una gran imbricación en sus relaciones, en normales ferropenias y - anemias de proceso crónico, por lo que pueden ser - causa de error.

Cerca de 30 mg. de Fe pasan a través del -- plasma diariamente, de los cuales el 80% se destina pa -- ra la eritropoyesis, siendo liberados al plasma desde -- el SRE y otros tejidos del organismo. Todos los compues -- tos de Fe en el cuerpo intercambian su Fe, directa o -- indirectamente y de todo ello se deriva la posibilidad de conocer el metabolismo del Fe mediante el análisis de su recambio ("turnover") plasmático. El objetivo -- primario de los estudios ferrocinéticos ha sido el ob -- tener una medida cuantitativa de la eritropoyesis, pero parece que este método clásico puede facilitarnos da -- tos engañosos en estados patológicos.

Los dos parámetros más usados son el turno -- ver de Fe plasmático (PIT) y el % de utilización del -- Fe⁵⁹ inyectado en el plasma. Dado que el PIT está in -- fluenciado por el grado de eritropoyesis, no distingue entre turnover de Fe eritroide y no eritroide, y en pa -- cientes hipoplásicos el PIT puede ser normal ya que re -- fleja el Fe depositado en el parénquima hepático. El % de utilización es una medida empírica de la eritropoye -- sis, pero es insensible para cambiar marcados medula -- res, especialmente en la hiperplasia eritroidea. Las -- estimaciones del turnover del Fe en los eritrocitos -- (EIT) basadas en estas dos mediciones no constituyen --

una medida exacta de la vida media del hematíe (46).

Al principio se produce un rápido aclaramiento del Fe^{59} del plasma pero éste se hace más -- lento al cabo de unas horas; ello se debe no a una -- disminución de la tasa de aclaramiento, si no a re-- flujo de Fe^{59} ya aclarado que vuelve al plasma. Esta recirculación tiene lugar en dos fases: un reflujo -- precoz desde los linfáticos (1 %), seguido por -- otro más lento en gran parte desde la médula ósea. A lo largo de la eritropoyesis una pequeña proporción del Fe captado por la médula no reaparece en los hematíes circulantes; la Hb producida es dirigida por las células RE medulares y el Fe liberado vuelve al plasma recirculando en la transferrina. Tal proceso es conocido como recambio ineficaz del Fe y comprende el 20% de la captación medular de Fe (116).

Una condición indispensable es que antes de la introducción del producto radioactivo, debe -- eliminarse todo el Fe marcado no ligado a la transferrina, lo cual es un proceso complejo a pesar de las técnicas diseñadas por CAVILL (46).

La radioactividad plasmática se mide en -- muestra tomadas a intervalos cada vez más espacia--

dos a lo largo de catorce días, valorando las variaciones en la concentración del Fe sérico. Se determina la actividad Fe^{59} eritrocitaria y el % de Fe utilizado para la producción de hematíes al cabo de catorce días -- calculados a partir de la masa eritrocitaria, lo cual se mide por separado empleando hematíes autólogos -- marcados con Tecnecio (82).

Los parámetros que permite obtener, además del recambio de Fe plasmático, ya comentado, y que representa la masa total de Fe que abandona el plasma -- en 24 horas, y el recambio de Fe medular dividido en dos fracciones, recambio férrico eritrocitario y recambio férrico ineficaz, son: a) el recambio de hierro hístico que corresponde a la cantidad aclarada -- del plasma hacia tejidos distintos a la médula, fundamentalmente hígado, hecho de particular importancia -- en los casos de hipoplasia medular grave; b) la producción eritrocitaria media que constituye una indicación directa de la producción medular; y c) la supervivencia eritrocitaria media, que se calcula a partir de la tasa de producción eritrocitaria y de la masa -- total de hematíes circulantes (116).

En la anemia ferropénica el recambio de Fe plasmático así como la producción eritrocitaria es --

normal, pero existe un aumento de la eritropoyesis ineficaz y un acortamiento de la supervivencia de los hematíes.

En la hemocromatosis, la actividad de la médula ósea, la producción eritrocitaria y el recambio de Fe hístico son normales.

En la anemia sideroblástica aumenta el recambio de Fe ineficaz, lo que quizá guarde relación con la captación excesiva de este Fe por los eritroblastos sin síntesis de hemoglobina (82).

Y por fin en la anemia de las enfermedades crónicas se encuentran anomalías de la función medular distintas a las presentes en los casos de ferropenias, no estando aumentada la eritropoyesis ineficaz y con PIT y EIT normal.

Sin embargo se ha intentado medir la liberación del Fe reticuloendotelial, pero las cantidades no fisiológicas de Fe que se usan para el marcaje reticuloendotelial dificultan la interpretación de los resultados (46).

E-1:2)

FERRITINA EN LA POBLACION NORMAL

Aunque la ferritina ha sido generalmente - considerada como una proteína tisular se conoció posteriormente y a raíz de los trabajos de REISSMAN (195) que podía ser detectada en el suero en condiciones patológicas, tales como las necrosis hepáticas. En años posteriores el desarrollo de métodos muy sensibles ha permitido la detección de esta proteína. La mayoría - de las publicaciones han sido posibles gracias al método que desarrolla ADDISON en 1972 (2), posteriormente modificado por MILLES (160) en favor de una simplificación de la técnica. Otros intentos de mejorar el ensayo han sido descritos por MARCUS y ZIMBERG (157) utilizando isoferritinas ácidas de corazón de conejo y básicas de hígado de conejo, pero ha sido de menor sensibilidad.

ADDISON (2) obtuvo los siguientes valores normales en 33 varones con una ferritina media de -- 52 + - 5'1 ng/ml. (12-128) y en 18 hembras de 28'8 + 3'3 ng/ml (10-56) con valores medios de hemoglobina - de 15'7 + - 0'15 g/% ml. (13, 4-17, 5) y 14'5 + - 0'2 (12-16), sideremia de 120 + - 5'5 (76-2'06) μ g/% ml.y

119 + - 7 (78-196) y porcentaje de saturación de transferrina de 30'8 + - 1'6 (17-54) y 25 + - 1'8 (15-43) - respectivamente.

Demostró de esta manera y por primera vez - la diferencia sexual de estos parámetros y la relación entre ferritina sérica y depósitos de hierro y saturación de transferrina, siendo además una técnica cuantitativa de fácil reproductibilidad con acusada sensibilidad para los estados de déficit férrico.

WALTERS (229) estudia en 22 adultos sanos - las concentraciones de ferritina y las refiere a los depósitos de hierro medidos por flebotomía cuantitativa. En adultos sanos la concentración fué más alta en hombres que en mujeres, con la mayoría de los valores - en unos límites entre 12 y 300 ng/ml. así obtiene los siguientes resultados %:

- Varones: 12 (entre 19-46 años)
 - Hb. : 14'2 (13-15)
 - VCM : 89 (82-94)
 - Saturación: 20 % (14-39)

- Hembras: 10 (entre 22-40 años)
 - Hb. : 13 (12-14'1)
 - VCM : 88 (78-94)
 - Saturación: 27% (9-41)

Todos ellos fueron sometidos a flebotomías de 400 ml. repetidas a intervalos semanales. Como requisito para proseguir las flebotomías se exigía una hemoglobina superior a 11 gr.% y una saturación superior a 15%. La ferritina normal fué:

- Varones %: 103 ng/ml. (36-224)
- Hembras : 33'6 ng/ml. (2-83)

Asímismo fué significativamente diferente entre aquellos varones no donantes (132 ng/ml.) y donantes (64 ng/ml.)

Los depósitos de hierro calculados por flebotomía se cifraron en varones en 690 mg. de media -- (140-1390) y en hembras de 210 mg. (0-340).

La diferencia en los depósitos entre varones donantes (400 mg) y no donantes (900 mg) fué estadísticamente significativa.

Se demostró una clara correlación entre la ferritina y el hierro movilizable estableciéndose de tal relación la fórmula: $Y = 11'8 - 0'13 X$. Siendo Y la concentración de ferritina en nanogramos milílitro, y X el valor del depósito de hierro en mg. Sugiriendo

de esta manera que un nanogramo/mililitro de ferritina representa 8 mg. de hierro de depósito.

WARD (233) ha encontrado en la rata una clara correlación entre la ferritina y los depósitos de hierro demostrando además una correlación transaminasas/ferritina la cual estaría de acuerdo con el daño celular hepático en ratas con necrosis hepatocíticas y la elevación ferritínica. JACOBS (115) en 75 varones y 44 hembras encuentra una ferritina media de 69 y 35 ng/ml. respectivamente, lo que equivaldría a 552 mg. de hierro de depósito de hierro y 280 mg. según los sexos.

COOK (53) estudia el estado del hierro en una población de 1.564 sujetos, determinando la saturación de la ferritina sérica, llegando a unas conclusiones muy interesantes.

Cuando sólo uno de los parámetros era anormal (saturación menor de 15%, protoporfirina mayor de 100 ng/ml y ferritina inferior a 12 ng/ml.) la prevalencia de la anemia era del 10'9%, frente al conjunto de los sujetos sin alteración en los parámetros que es del 8'3% (sólo disminución de la hemoglobina).

Cuando eran dos los parámetros anormales la prevalencia era del 28% y si eran los tres, entonces -

llegaba hasta el 63%. Definiendo la anemia por la presencia o ausencia de dos de los parámetros.

La prevalencia de la anemia en los 1.564 - sujetos era del 3% en adolescentes y adultos varones normales, del 20% en mujeres de edad fértil, mientras que en aquellas de más de 54 años sólo era del 5'6%.

COOK (52) en 1974 estudió una población -- del Estado de Washington obteniendo unas medias de ferritina de 94 ng/ml., con un 95% de extensión entre - 27-239 ng/ml. y 9-125 ng/ml. para hombres y mujeres. Estos valores más altos que los de las series de ADDISON (2) y JACOBS (115) los explica al haber excluído de su estudio a todos aquellos sujetos con saturación de la transferrina inferior al 20%, dato que no tuvieron en cuenta los autores referidos anteriormente, o bien como resultado de la diferencia entre dos pobla- ciones en sus depósitos de hierro.

Al mismo tiempo en su estudio demostró una alta alta correlación entre la ferritina sérica y la absorción de hierro, como medida indirecta del estado de los depósitos férricos.

COOK (53) en 1976 estudia la población ya referida anteriormente de 1.564 sujetos, obteniendo los siguientes valores normales en una población aparentemente sana, según una distribución que tenía en cuenta la edad y el sexo:

<u>SEXO - EDAD</u>	<u>FERRITINA MEDIA (ng/ml)</u>	<u>RANGO</u>
Ambos sexos 5-11	21	10-45
Varones 12-18	23	10-63
Hembras 12-18	21	6-48
Varones 18-45	94	34-196
Hembras 18-45	25	7-74
Varones más de 45	124	29-455
Hembras más de 45	89	12-170

Según sus datos a partir de los 25 años la ferritina aumenta a razón de 1'3 ng/ml/año en el varón; en contraste permanece constante en la mujer hasta la edad de 45 años, apareciendo a partir de esa edad un incremento similar (1'8 ng/ml/año).

Del mismo modo encontró que ni la edad ni el sexo influía sobre la saturación de la transferrina.

Niveles de deficiencia férrica (saturación inferior al 15%) se encontraron en el 15% de los niños,



11% de los adolescentes varones, 15'2% de las adolescentes hembras y en el 25% de las hembras adultas.

Los valores de la hemoglobina (Hb) permanecieron entre 15,4 - 14,5g/%ml y 13,4 - 13'2g/%ml para varones y hembras; demostrando además como la simple medición de la Hb no era suficiente como para definir una anemia; aunque eso sí, la síntesis de Hb se deteriora cuando la saturación desciende el 15%. Este autor confirmó dos hechos importantes, el primero que la población femenina menstruante se encuentra en el estado límite de su metabolismo del hierro y el segundo la alta sensibilidad de la ferritina en la detección de las alteraciones en los niveles de los depósitos férricos.

Los cambios que tienen lugar en la concentración de la ferritina sérica desde el nacimiento -- hasta la muerte en edades avanzadas del sujeto corresponde a los conocidos cambios del estado de los depósitos férricos a lo largo de la vida. Así SIMES y cols. (206) en 1974 han demostrado los cambios que aparecen durante los primeros meses de la vida y en los subsiguientes años.

Los autores han realizado un estudio de -- 573 niños. La concentración de ferritina sérica encon

trada en la sangre del cordón umbilical fué similar a la hallada en los varones adultos normales, sin embargo en el primer mes de vida se eleva hasta alcanzar - media de 356 ng/ml ya que la concentración de Hb disminuye y el hierro liberado por la destrucción del hemáties en el SRE se almacena en los depósitos. Esta elevación de ferritina va seguida por una caída paulatina de los niveles de la ferritina con una media de 101 ng/ml durante los tres meses siguientes, ya que - este Fe almacenado es utilizado de manera intensa para la eritropoyesis del niño; después y desde la edad de los seis meses hasta los quince años, el nivel de la ferritina se mantiene igual para ambos sexos en -- 30 ng/ml (7-142) probablemente en relación con el rápido crecimiento en esta época y a la pobre fuente de hierro que supone en un principio la alimentación láctea. Valores inferiores a 20 ng/ml son frecuentes en esta edad.

Por fin en la pubertad se alcanza una clara diferenciación entre los sexos, de tal manera que el autor demuestra una media de 140 ng/ml y 39 ng/ml para varones y hembras. Sin embargo esta diferencia - no se encuentra en las poblaciones de ambos sexos entre los 65 y 85 años de edad (196,200). Así SENGLER(202) determina esta proteína en 32 sujetos voluntarios con

una edad media de 77'3 años (60-90), encontrando una ferritina sérica media de 286 ng/ml demostrando además en su grupo de pacientes una clara correlación - entre la ferritina sérica y la saturación de transferrina. Estos valores elevados en la edad senil también los refiere LORIA (154).

SIIMES (206) determinó además la ferritina en tres niños afectos de anemia ferropénica (Hto < 28%, %sat < 15%) encontrando valores entre 1'5 á 9'3 ng/ml.

El mismo autor demostró la ausencia de variaciones durante el día de los niveles de ferritina sanguínea a diferencia de las marcadas variaciones - en la sideremia. Por otro lado evidenció que la determinación de ferritina se adelantaba a la sideremia y a la saturación de transferrina en la detección de los estados ferropénicos; así en casos de anemia en Fase Latente encontró ferritinas medias de 10'6 - ng/ml en edades entre seis meses y quince años y como la terapia marcial elevaba de manera significativa la ferritinemia.

RIOS (194) estudió los niveles de ferritina sérica en embarazadas demostrando como las que -- recibían una suplencia férrica tenían ferritinas su-

periores a 10 ng/ml, mientras que las que no la recibían tenían una deficiencia férrica en los depósitos (valores inferiores a 10 ng/ml); sin embargo esta deficiencia no se reflejaba en los RN que poseían niveles de ferritina de 117 y 100 ng/ml tanto en madres que recibían la suplencia marcial como en las que no la recibían. Así mismo confirmó los datos de SIMES -- (206) en relación a la clara dependencia de la deficiente dieta férrica de los niños, de tal manera que a los seis meses de edad poseen valores medios inferiores a 10 ng/ml (6 ng/ml). Estos datos fueron posteriormente confirmados por FENTON (81) en 1977 y por RODRIGUEZ PEREZ (198).

RODRIGUEZ PEREZ (198) ha publicado los siguientes valores para sujetos normales:

Varones: $168'9 \pm 18$ ng/ml (36-540).

Hembras: $85'1 \pm 10$ ng/ml (5-408).

Según la edad encontró los siguientes valores:

VARONES

5 - 20 años	112'3 ng/ml.
20 - 40 "	181'3 ng/ml.
60 - 90 "	214'4 ng/ml.

Sin significación estadística entre los grupos de más edad.

HEMBRAS

Premenarquia	5 - 12 años	80'6 ng/ml.
	14 - 40 "	63'8 ng/ml.
Postmenopausia	60 - 90 "	146'5 ng/ml.

Confirmando pues de esta manera la diferencia tanto en relación con el sexo como la edad. Siendo en su estadística la década de mayor prevalencia de la ferropenia entre los 20 y 30 años en las hembras.

No encuentra relación entre Ferritina/sideremia.

El autor encuentra en ferritinas inferiores a 20 ng/ml unas transferrinas superiores a 400 μ g/%ml tomando el valor de 20 ng/ml como indicativo de ferropenia.

ROMERO GARCIA (199) encuentra valores de ferritina sérica en adultos de $89'4 \pm 43'5$ y $38'6 \pm 27'7$ para varones y hembras; en lactantes de $81'94 \pm 49$ y - en preescolares de $31'6 \pm 12$ ng/ml; demostró así mismo como la terapia marcial aumentaba los niveles de ferritina

tina, encontrando que el grupo de niños preescolares y la mujer adulta joven son grupos de población especialmente vulnerables a la carencia de hierro; dando valores de 20 ng/ml como índice de déficit de hierro en los depósitos. Encontró en el embarazo una intensa disminución de la ferritinemia durante y a partir de la 30^a. semana.

La media geométrica de la ferritina sérica en sujetos adultos fué para COOK (53) de 94 y 25 para varones y hembras, sin embargo FINCH (83) dá los valores de 127 y 46 ng/ml, este autor justifica estas diferencias ya que según afirma la población por él estudiada era un grupo con un estado nutricional excelente, seleccionada para ser donantes de sangre. FINCH (83) confirma que los cambios de la ferritina sérica en hembras entre los 18 y 45 años es mínimo y que en el varón aumenta progresivamente con la edad, particularmente entre las edades de 18 y 30 años, en las que se asume que los depósitos de Fe en el varón están plenamente establecidos.

FINCH (83) calcula unas pérdidas diarias fisiológicas de Fe de 0'9 mg/día en el varón y 1'3 mg/día en la hembra. Suponiendo cada flebotomía de 472 ml una

remoción de 236 mg de Fe en el varón y de 213 mg en la mujer.

Individuos que donan una unidad de sangre/año requieren 1'5 mg/día en el varón y 1'8/día en la mujer; aumentado a 2'9 mg/día si son donantes de más de tres transfusiones/año. La gran susceptibilidad y por tanto la escasez de los depósitos en la mujer, para su depleción de Fe se demuestra porque el 26'8% de las que donan más de tres veces al año tienen ferritinas inferiores a 12 ng/ml, comparando con el 6% de los varones de las mismas características, datos que están en concordancia con COOK (53).

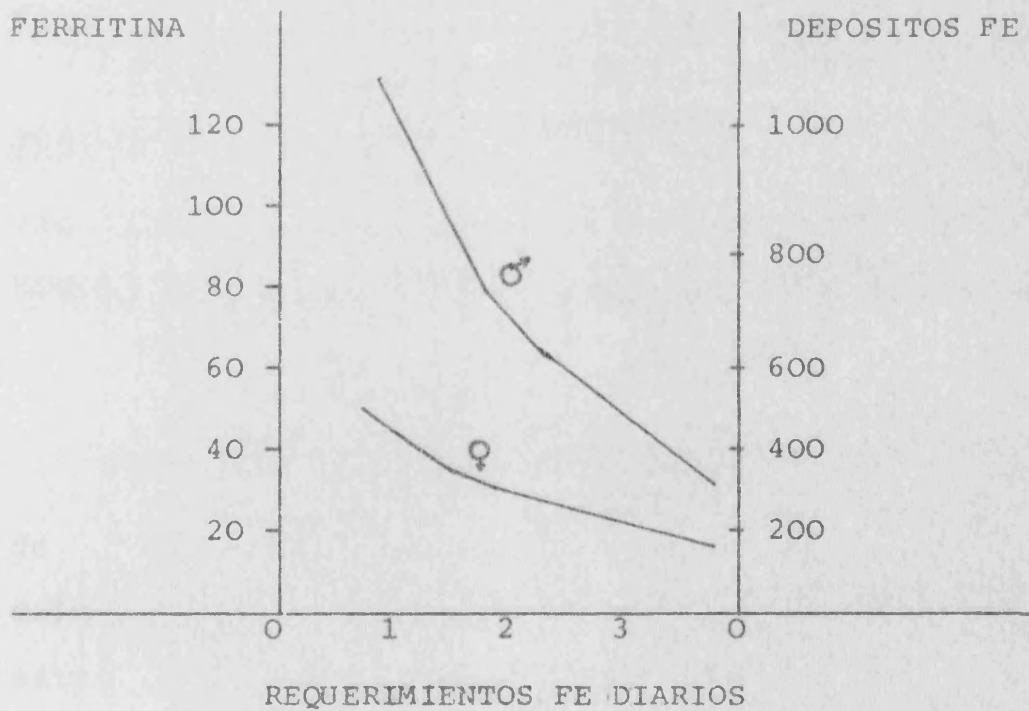
Los valores límite para FINCH (83) son:

HB	Varones = más de 13'5 gr/%.
	Hembras = más de 12'5 gr/%.
FERRITINA.	Déficit = menos de 12 ng/ml.
	Límite inferior = 12-20 ng/ml.
	Normal = superior a 20 ng/ml.
SATURACION	Déficit = inferior a 16%
	Límite inferior = 16-20%
	Normal = superior a 20%

Según la edad en 1.637 sujetos los valores de ferritina eran:

<u>VARONES:</u>	18 años	66 ng/ml.
	30-35 "	170 ng/ml.
	42-47 "	196 ng/ml.
<u>HEMBRAS:</u>	18-45 "	46 ng/ml.

El autor encuentra una clara correlación entre ferritina sérica, depósitos de hierro determinados por flebotomía y requerimientos de hierro diarios, relación que plasma en la siguiente gráfica:



KRAUSE (136) encuentra los siguientes valores normales de ferritina en una población adulta: varones 87 ng/ml (25-240); hembras: 38 ng/ml (12-130).

PEDERSEN (180) en 1978 obtiene valores similares.

SHEEHAN y cols. (204) encuentra también valores de ferritina con una alta correlación entre ella y los depósitos de Fe tanto en sujetos normales como en las anemias por déficit férrico, refiriendo los siguientes valores:

<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>FERRITINA MEDIA (ng/ml)</u>	<u>RANGO</u>
Varón	45' <u>3</u> +11'3	83	33-236
Hembra	más de 40	55	12-263
	menos de 40	37	11-122

BEZWODA (33) estudia en 50 sujetos el estado de los depósitos de Fe, encontrando una buena correlación entre ellos y la ferritina sérica y entre los depósitos y el porcentaje de absorción de hierro; así como entre la ferritina y el porcentaje de absorción de Fe.

Sugiriendo pues de esta manera que el Fe del SRE es un importante determinante de la absorción, guar

dando gran correlación con la ferritina sérica.

Entre los pacientes que estudia el autor había 8 con Linfomas y 11 con alteraciones mieloproliferativas, sin embargo en ellos también aparecía la -- misma relación, no pareciendo inferir los valores aumentados de ferritina respecto a los depósitos de hierro que suelen aparecer en estas enfermedades.

Por otra parte HUSSEIN (109) da valores normales de 188 ng/ml (110-330) y 58 ng/ml (15-135) según sexos.

MARCUS (157) de 93 y 34 ng/ml respectivamente, MILMAN (163) de 244 (19-285) y 76 (5-160); y EASTHAM (68) 102 (32-240) y 53 (17-158).

WALSH (228) confirma el valor de la ferritina como fiel guía de los depósitos de hierro y da los siguientes valores normales:

VARONES: 59'7 ng/ml (9'4-160).

HEMBRAS: 40'4 ng/ml (9'2-101).

JACOBS (115) redunda en los mismos conceptos, indicando que la diferencia de los dos sexos refleja el

diferente contenido de hierro de los depósitos normales en ellos, calculando éstos en 819 mg para el varón y de 254 mg para la mujer.

PRIETO (187) dá valores de 176 (110-300) y - 49 (13-125) respectivamente.

Por último VILLEGAS (224) encuentra en los varones una ferritina media de 126'76 ng/ml con una desviación standar de 76'5 y un rango de 28 á 280. En la mujer la media aritmética inferior a la de los varones es de 45'8 ($p < 0'001$), la media geométrica es de 102'7 en el varón y de 36'2 en la mujer, datos pues muy similares a los de COOK (53) ; FINCH (83) y HUSSEIN (109) pero más elevados que los de JACOBS (115). En niños entre 3 y 10 años encuentra valores medios de 28'2, con una media geométrica de 24'91 ng/ml.

La dosificación de la ferritina sérica en niños confirma nuevamente la hipótesis de que esta proteína refleja la masa férrica orgánica.

Es difícil determinar el límite de la normalidad de la ferritina sérica, sobre todo en mujeres y en niños. La frontera de lo normal y lo anormal es confusa, no siendo extraño encontrar en varones adultos -

sanos valores de ferritina de 10-13 ng/ml, siendo posi
ble que esta ferritinemia nos esté indicando un estado
latente de déficit férrico.

Sólamente en un caso VILLEGAS (224) ha en--
contrado el hecho desconcertante, por otra parte ya re
feridos por otros autores (136, 151) de ferritinemia -
normal con depósitos nulos.

Es preciso referirnos que en la mujer son -
frecuentes las pérdidas menstruales de 30 ml, con una
tolerancia máxima de 60 á 80 ml (87).

Es lógico pues que una vez demostrada la ín
tima relación entre la ferritina sérica y los depósi--
tos de hierro se utilizara esta técnica, utilizando
esta proteína como un indicador del estado de los depó--
sitos y por tanto se aplicara en la detección de las -
anemias ferropénicas y como control a la respuesta de
la terapéutica marcial. La ferritina sérica traduce el
Fe del SRE y por tanto los cambios de este Fe se siguen
por cambios en los niveles de FERRITINA SERICA.

RESUMEN DATOS APORTADOS POR LA BIBLIOGRAFIA

AUTORES		<u>FERRITINA (ng/ml)</u>	
		<u>VARONES</u>	<u>HEMBRAS</u>
JACOBS	1972 (115)	69	35
ADDISON	1972 (2)	52	29
WALTERS	1973 (229)	103	35
SIIMES	1974 (206)	140	39
COOK	1974 (52)	94	34
HUSSEIN	1975 (109)	188	58
JACOBS	1975 (119)	123	56
MARCUS	1975 (157)	93	34
COOK	1976 (53)	94	25
FINCH	1977 (83)	127	46
SHEEHAN	1977 (204)	88	55
WALSH	1977 (228)	60	41
KRAUSE	1978 (136)	87	38
RODRIGUEZ	1980 (198)	181	163
ROMERO	1980 (199)	89	38
MILMAN	1980 (163)	244	76
VILLEGAS	1980 (224)	126	46
Valor medio		115'17	38'05

=====

VALORES FERRITINA SERICA (ng/ml) SEGUN EDAD Y SEXO :

	<u>COOK(53)</u>	<u>SIIMES(206)</u>	<u>RIOS(194)</u>	<u>RODRIGUEZ(198)</u>	<u>ROMERO(199)</u>
Cordón umbilical	-	100	100	-	-
1 mes	-	356	-	-	-
2-6 meses	-	101	70	-	82
6-11 meses	-	30	10	-	-
1-5 años	-	30	-	-	32
5-12 años	21	28	-	112 80	-
12-18 años varón	23	-	-	-	-
12-18 años hembra	21	-	-	-	-
18-45 años varón	94	140	-	181	-
18-45 años hembra	25	39	-	63	-
más de 45 años varón	124	-	-	214	-
más de 45 años hembra	89	-	-	146	-

E-2)

DEFICIENCIA FERRICA Y FERRITINA

En un estado negativo del balance del metabolismo del Fe hay una progresiva depleción férrica de los tejidos. En los estadios tempranos el Fe se moviliza gradualmente de los compuestos de almacenamiento para satisfacer las necesidades de síntesis de la Hb y otras actividades metabólicas. Este estado se le conoce como DEFICIENCIA FERRICA PRELATENTE y se caracteriza por la ausencia de Fe oxidable en la médula ósea, por el aumento del porcentaje de absorción férrica, ausencia de hierro en las parénquimas y los niveles adecuados de sideremia y Hb. La probabilidad de cuantificar los depósitos del Fe por la ferritina sérica y la dificultad de valorar por tinción del Fe de estos depósitos en situaciones de depleción han dado su importancia a la ferritina en este estadio (48).

Más tarde el Fe de transporte disminuye, acompañado de disminución de la ferritina sérica, de la sideremia y n°. de sideroblastos medulares, del porcentaje de saturación de la transferrina y aumento de la capacidad total de saturación, manteniéndose normal la Hb. Este estadio se le conoce como FASE LATENTE.

El tercer estadio de la deficiencia férrica incluye una disminución del suministro férrico a la médula produciendo un descenso de la eritropoyesis, apareciendo de esta manera la ANEMIA; es lo que se conoce como FASE MANIFIESTA (116).

Si la cantidad de Fe sigue disminuyendo desaparece de los enzimas celulares; a nivel de las mitocondrias, el Fe de los citocromos y de la mioglobina disminuye a la vez que la fosforilización oxidativa (47). El mecanismo compensatorio de los hematíes que conlleva una disminución de la afinidad por el oxígeno, conduce a una liberación incrementada del O_2 en los tejidos, por lo menos mientras la Hb se mantiene por encima de 10 gr/%, cifra adecuada para sujetos en reposo, pero que con el ejercicio se produce una verdadera disminución de la capacidad de rendimiento (116).

En las hemorragias la movilización de los depósitos para la síntesis de Hb es rápida, siendo sin embargo más gradual para la utilización a largo plazo. Ya hemos comprobado como la ferritina responde al estado de los depósitos de Fe y que cambios en estos depósitos se siguen de cambios en la ferritina sérica; y en circunstancias como son las subsiguientes a una ve-

nosección la respuesta es muy rápida. En la anemia de los procesos crónicos donde un nivel bajo de sideremia se asocia con un aumento importante del Fe medular la sideremia no es un índice válido del estado de los depósitos de Fe, fenómeno comprobado en muchos procesos entre ellos la artritis reumatoide (29) y la enfermedad de Hodgkin (122).

Ha sido sugerido por WALTERS (229) que en sujetos normales 1 ng/ml equivale a 8 mg de Fe almacenado, y esto es verdad en ausencia de procesos patológicos, apareciendo grandes desviaciones si éstos se hallan presentes.

ADDISON (2) en 1972 estudió 15 sujetos con deficiencias férricas, la media de la ferritina fué de 5.3 ± 0.9 ng/ml con unos límites de 0.6 y 12 ng/ml.

OERTEL (172, 173) estudia 73 pacientes con anemia ferropénica, demostrando que 38 de ellos tenían el tipo I de deficiencia (\downarrow sideremia, \downarrow CHCM y transferrina); 18 el tipo II o latente (\downarrow sideremia, transferrina y CHCM normales) y 17 el tipo III o prelatente (sideremia, transferrina y CHCM normales). La ferritina media fué de 40 ng/ml, demostrando que esta técnica era de una gran sensibilidad para el diagnóstico -

de las depleciones tipo II y III desplazando a la tinción de Fe medular.

COOK (52) realizó un estudio cuyo objetivo principal era relacionar los depósitos de Fe con la - ferritina sérica.

En primer lugar determinó los valores normales según el sexo en un grupo de sujetos sanos, que - sumarizamos a continuación:

	<u>VARONES:</u>	<u>HEMBRAS:</u>
PACIENTES	174	152
EDAD	33'2 <u>+8'9</u> gr/100 ml.	31'4 <u>+8'1</u>
Hb	15'4 <u>+0'9</u> %	13'8 <u>+1</u> .
Hto	45 <u>+2'8</u> ng/ml.	41'1 <u>+2'9</u>
Sideremia	111 <u>+40</u> ng/ml.	116 <u>+34</u> .
TIBC	348 <u>+45</u> %	374 <u>+67</u>
Saturación	32'1 <u>+11'2</u> ng/ml.	31'2 <u>+8'6</u>
FERRITINA	112	43

La TIBC mostró una baja correlación con la - ferritina sérica, no así la medición de la absorción intestinal de Fe con la ferritina.

Y en segundo lugar estudió mujeres donantes, en las que se producía un \uparrow en la absorción de Fe, y paralelamente una \downarrow de la ferritinemia.

JACOBS (115) encuentra en 21 pacientes afectados de anemia por déficit férrico una ferritina sérica media de 5 ± 0.6 ng/ml con un límite superior máximo de 12 ng/ml, pudiéndose tomar esta cifra como índice de depleción de los depósitos con unos valores de saturación de transferrina inferiores al 16%. Este nivel marca el límite inferior de los depósitos de Fe adecuados para permitir una eritropoyesis eficaz.

El valor normal superior de la ferritina fué más difícil de definir para este autor, porque concluía que era dependiente de la edad y el sexo e imponía unas cifras siempre inferiores a 200 ng/ml como normales. Estimando que los pacientes con anemia por déficit férrico tiene una ferritina 1/10 del valor normal.

LIPSCHITZ (151) estudió un grupo de 32 pacientes con anemia ferropénica (transferrina superior a -- 400 y saturación inferior al 16%) encontrando una ferritina sérica de 4 ng/ml, con unos límites de 1 á 14 ng/ml; encontrando una alta correlación entre la ferri

tina sérica y la TIBC y el porcentaje de saturación de la transferrina, de tal manera que la TIBC aumenta ba cuando los depósitos se deplecionaban y disminuía cuando las anemias cursaban con los depósitos incrementados; de ahí que se deba recomendar su utilización clínica en el diagnóstico de las anemias. Así BALLAS (15) estudiando 5 pacientes no anémicos pero con déficit de hierro en los depósitos demuestra que durante el desarrollo de una anemia carencial, la elevación de la capacidad total de saturación de la transferrina -- ocurre antes de que descienda la sideremia como posible mecanismo compensador para movilizar el escaso Fe tisular para la eritropoyesis, induciendo de alguna ma nera la acción del sistema NADH-Ferrodutasa para la liberación de la ferritina tisular.

WALSH (228) confirma el valor de la ferritina como guía de los depósitos de Fe aceptando que la capacidad total de saturación de la transferrina es -- una ayuda para separar a las anemias por déficit Fe de las anemias de los procesos crónicos.

Así en 11 pacientes por déficit férrico la ferritina media fué de 2'8 ng/ml (2'5-4'3) mientras -- que en 11 pacientes con anemias de procesos crónicos -- la ferritina media fué de 65'8 ng/ml (2'5-162) con di-

ferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

LA TIBC estaba correlacionada en estos casos con la ferritina sérica de manera inversa, mientras que en los casos afectos de anemia de proceso crónico se asociaban ferritinas elevadas con TIBC normales.

La deficiencia férrica se caracteriza por hiposideremia, aumento de la TIBC y ausencia de hierro teñible en la médula ósea. La anemia de los procesos crónicos en cambio puede presentarse con anormalidades similares en sangre y se identifica por la disminución del índice reticulocitario, aumento del hierro del SRE, hiposideremia, disminución de la TIBC, siendo en estos casos la ferritina y el estudio histológico del hierro de los depósitos los únicos medios para el diagnóstico diferencial de estas anemias.

Así esta anemia descrita por CARTWRIGTH (43) es fácilmente diferenciable.

LINDSTEDT (150) estudia 93 pacientes con una edad media de 62 años (18-94), valorando la relación entre depósitos de Fe y ferritina (33 de ellos tenían

depósitos 0) y realizaron un estudio de la sensibilidad y especificidad de la ferritina sérica para determinar el estado de deficiencia férrica con unos valores límites:

	10 ng/ml	20ng/ml	40ng/ml	55ng/ml
SENSIBILIDAD	7/33 (20%)	11/33 (30%)	20/33 (60%)	22/33 (67%)
ESPECIFICIDAD	7/7 (100%)	11/11 (100%)	20/23 (90%)	22/31 (71%)

Definiéndose la sensibilidad por la relación entre valores positivos, y estos mismos más los falsos negativos; la especificidad se define por la misma relación pero con los valores negativos sumados a los falsos positivos. Eficiencia es la relación entre la suma de los valores positivos más negativos y el total de los casos. El valor predictivo de un positivo sería la relación entre los positivos hallados y los positivos reales, de la misma manera que el valor predictivo para los valores negativos sería una relación de las mismas características.

El autor encuentra que hasta 40 ng/ml existe una elevada relación con el valor de confianza del 95%

como valor límite para sujetos normales con una aceptable especificidad del 90% y una menor sensibilidad del 60%.

Sin embargo en los sujetos afectados de diversas enfermedades orgánicas, esta relación ya no se cumple, siendo pues un método bueno sólo para sujetos sanos, afectados de anemia ferropénica, embarazadas, sangrantes o donantes de sangre no afectados de otras enfermedades, según el autor.

SHEEHAN (204) encontró también en su casuística que los estados deficitarios se acompañaban de ferritinas iguales o inferiores a 12 ng/ml y que valores inferiores a 20 ng/ml sugerían que el déficit de hierro era un factor importante en la patogenia de la anemia. Dos pacientes con IRC y depleción férrica tenían ferritinas inferiores a 3 y 18 ng/ml respectivamente y un paciente con anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico y anemia ferropénica, una ferritina de 15ng/ml.

Estudió un 2º. grupo de 20 pacientes con anemias de procesos crónicos, encontrando ferritinas normales o aumentadas en unos límites entre 88 y 1.134ng/ml.

Halló una buena correlación entre el Fe de los depósitos y sideremia inferior a 60 y TIBC superior a 400. Demostró en su estudio como la ferritina es de gran utilidad para el diagnóstico de los casos de anemias en fase prelatente.

Las conclusiones de este autor son:

- Ferritina inferior a 12 ng/ml ferropenia
- Ferritina inf. o igual a 20ng/ml..... la depleción de hierro puede jugar un papel importante en la anemia pero es necesario el estudio del Fe tisular.
- TIBC superior a 400 No es necesaria la ferritina para etiquetar la ferropenia.
- En la anemia crónica una ferritina normal o descendida sugiere hipoferremia.
- En las hepatopatías activas una ferritina normal o descendida sugiere depleción de Fe y obliga al estudio del Fe tisular.

SEGLER (202) en 12 pacientes ancianos con déficit de Fe medular encuentra una ferritina media de 158'57 ng/ml (valor normal de 286 ng/ml) siendo esta diferencia significativa estadísticamente.

Correlaciona la ferritina con el % de saturación, pero no con la sideremia ni con la TIBC demostrando también que en el anciano existe una relación muy clara entre ferritina y depósitos de Fe, sin olvidar que las tasas de ferritinas se elevan con la edad.

KRAUSE (136) estudia 104 pacientes, encontrando una buena correlación entre los niveles de ferritina y la ausencia de Fe de los depósitos medulares en 21 pacientes (87'5%) sin embargo en 13 de ellos existía valores normales de ferritina con depósitos de Fe disminuidos (pero estos casos se encontraban afectados de diversos procesos, sobresaliendo los hematológicos como linfomas, leucemias, mielomas, o enfermedad hepática activa o estaban bajo tratamiento marcial) en este grupo es necesaria pues la técnica biópsica para determinar el estado de déficit de Fe.

ALI (5) estudia 248 casos, con 69 déficits de Fe, con valores límites de ferritina de 13 ng/ml y BARNETT (16) estudia 65 casos con 15 pacientes con déficit de Fe con valores medios de 10 ng/ml.

KRAUSE (136) en su trabajo da valores indicativos de ferropenia en varones de 7'6ng/ml (1'5-14) y en hembras de 5'8 ng/ml (1-10'7). En esta población

la sideremia, TIBC y % saturación confirmaban el diagnóstico; sin embargo es conocido el hecho de que en pacientes afectos de anemia de procesos crónicos estos valores pueden ser normales. En los 13 casos con ferritina normal y depósitos deplecionados, estos valores indicaban déficit férrico. Destaca así mismo -- el efecto de la terapéutica marcial sobre los niveles de ferritina, produciéndose un aumento brusco en pocos días hasta alcanzar valores normales; esta observación ha sido confirmada por SIIMES (206) de tal manera que en estos enfermos sometidos a terapia férrica la ferritina no refleja el nivel de los depósitos férricos aunque es útil como índice de la buena respuesta terapéutica.

Según KRAUSE (136) ferritinas inferiores a 10 ng/ml en la mujer y de 20 ng/ml en el varón indican con un alto grado de probabilidad la deficiencia férrica, consiguiendo de esta manera evitar los estudios biópsicos. Encuentra además un 0'6% de casos con ferritinas disminuídas y Fe presente en la médula, -- con otros parámetros en los límites de la normalidad, estos casos pueden representar deficiencias de Fe en fase incipiente o bien falsos deficientes siendo pues en estos casos el estudio histológico obligado.

ROCA MARTINEZ (197) encuentra en 10 casos - de anemia sideropénica una ferritina media de 14 ng/ml.

PRIETO (187) estudia 5 pacientes ferropénicos con ferritina media de 8 ng/ml (0-19).

VILLEGAS (224) estudia 32 pacientes con anemia microcítica, hipocrómica, hiposiderémica, % saturación inferior a 16%, obteniendo ferritinas de $6'5 \pm 4'8$ (0-13) en el varón y de $5'6 \pm 3$ (0-12) en la hembra. La media del grupo era de $5'8 \pm 3'3$ (0-13). En los pacientes que llegaron al estudio bajo tratamiento marcial la media era de $17'4 \pm 14$ (0-58).

El valor de la ferritina en el grupo no tratado era inferior a 10 ng/ml en 30 de 32 pacientes correlacionándose con valores de % de saturación inferiores al 16%. En los pacientes que estaban ya sometidos a terapia férrica, la dispersión de los datos era mayor; sin embargo seguía siendo útil, ya que en estos enfermos la sideremia y el % de saturación de la transferrina se elevan con la terapéutica y por tanto la ferritina nos indica los estados de deficiencia, - aunque esta ferritinemia también asciende por lo que este parámetro se invalida.

GIMFERRER (88) estudia 167 pacientes determinando el estado de los depósitos de Fe mediante la tinción de Perls y tabulándola como médula con Fe ausente o deficitario (DEFICIT) o normal o aumentado (NO DEFICIT), encuentra los siguientes valores para los estados de DEFICIT:

FERRITINA:	Varones.....	inf. á 32 ng/ml.
	Hembras.....	inf. á 13 ng/ml.
SIDEREMIA:	inf. á 9 μ mol/l.
TRANSFERRINA:	sup. á 69 μ mol/l.
% SATURACION:	inf. al 17 %.
VALORES NORMALES DE FERRITINA:		
	Varones.....	32-350 ng/ml.
	Hembras.....	13-150 ng/ml.

El autor realizó el siguiente análisis de sus resultados:

<u>NUMERO DE CASOS</u>	<u>n°</u>	<u>FERRIT.</u>	<u>SIDER.</u>	<u>TRANSFER.</u>	<u>% SAT.</u>
Casos estudiados		167	61	61	61
Est. deficitarios		47	17	17	17
Positividad parám.		22	12	8	10
Falsa positividad		2	19	0	15
Negatividad parám.		118	25	44	29
Falsa negatividad		25	5	9	7
	<u>%</u>				
SENSIBILIDAD		47	71	47	59
ESPECIFICIDAD		98	57	100	66
EFICIENCIA		84	61	85	64
Valor predic. 1 posit.		92	39	100	40
Valor predic. 1 negat.		83	83	83	81

En la ferritina destaca la alta ESPECIFICIDAD, pero la baja SENSIBILIDAD.

En la sideremia se aprecia la alta SENSIBILIDAD con baja ESPECIFICIDAD, mientras en la transferrina, hay alta ESPECIFICIDAD con baja SENSIBILIDAD; el % de saturación se comporta igual que la transferrina, pero - su valor indicativo es menor.

Así el autor concluye que en los estados de déficit férrico es la sideremia el patrón más sensible por delante de ferritina y TIBC, aunque estas sean más específicas y de mayor eficiencia.

Destaca en la ferritina el alto valor predictivo de carencia férrica, especialmente de un resultado positivo.

Se aprecia pues un alto valor predictivo para una ausencia de déficit (normo-hipersideremia) y para un estado deficitario (hipertransferrinemia y/o una hipoferritinemia); de igual modo una normalidad o disminución de la transferrina, salvo si existe un fallo de síntesis, tiene también un alto valor predictivo para excluir carencia de Fe.

El autor además de los 25 falsos negativos, encuentra que de ellos 5 son anemias hemolíticas; y 13 - enfermedades malignas (4 linfomas, 5 mielomas y 4 tumo

res sólidos), siendo pues estos falsos negativos fundamentalmente enfermedades hematológicas malignas y tumores sólidos y hepatopatías.

Considerando los 54 enfermos que el autor estudia de manera completa, se observa que en 44 todos los datos concuerdan con un estado deficitario de hierro. De esta manera el autor concluye que la ferritina es una micromuestra que mide un auténtico micropool -- con la máxima sensibilidad. Pero sus valores poseen -- una amplia variabilidad, derivada de las diferencias -- sexuales, edad, y de la distinta procedencia de la proteína (SRE, hepatocitos, enterocitos, células blancas, proliferaciones neoplásicas, lisis celular inflamatoria...). Además el método no mide o valora HIERRO sino la proteína que lo contiene y que sólo es posible reconocer las isoferritinas de origen hepático mediante el RIA.

El autor dá las siguientes recomendaciones ante una anemia:

- 1.- Ante sideremia-transferrina normales, se puede descartar el déficit férrico, aunque si existe alguna duda se debe completar el estudio mediante la ferritina sérica; la demostración definitiva sobre todo en las enfermedades que dan re-

sultados falseados sólo se consigue mediante el estudio histológico de las reservas medulares.

2.- Ante hiposideremia y transferrina normal o descendida debe determinarse la ferritina; de ser ésta normal, debe descartarse el diagnóstico o bien insistir y practicar un Perls.

3.- Sideremia descendida con transferrina aumentada sugiere una situación de carencia, pero debe confirmarse como en el apartado anterior.

4.- Sideremia descendida con transferrina aumentada, significa sin más un estado deficitario y la práctica de la ferritina sólo tiene valor como control evolutivo terapéutico.

En un estudio posterior (89) de 36 casos -- con déficit en los depósitos, diagnóstica el 50% mediante la ferritina; en el otro 50% la ferritina estaba dentro de los límites normales, sin embargo los datos hematológicos estaban en los límites inferiores -- máximos para determinar un estado anémico, por lo que podría decirse que el estado deficitario no era muy -- avanzado.

VILLEGAS (224) aunque encuentra un caso de ferritina normal con depósitos nulos, concluye en su estudio que la ferritina es útil en la detección de -- anemias ferropénicas no tratadas y en estados de sobre carga férrica.

CASASSUS (44) estudia 73 enfermos, repartidos en tres grupos, el primero son pacientes con reservas de hierro normales o disminuídas, en los que la ferritina es inferior a 100 ng/ml. El 2°. reúne a los enfermos que se les puede considerar con reservas umenta-das; y en el tercero son aquéllos en los que existe -- una contradicción entre las determinaciones habituales, que demostraban reservas de Fe normales y ferritinemias aumentadas.

GRUPO	SIDEREMIA	% SAT	PERLS	FERRITINA
I	93'3 \pm 49	26 \pm 11	0	63 \pm 31
II	184 \pm 81	59 \pm 24	80	1701 \pm 1407
III	95 \pm 34	32 \pm 19	0	945 \pm 1260

El análisis estadístico de sus resultados demuestra que para los dos primeros grupos existe una buena correlación entre la ferritina y los diversos modos de apreciación de las reservas marciales; siendo la fe-

rritina el mejor índice de las tasas reales de las reservas, incluso superior a la sideremia.

En los enfermos del grupo III, con tasas excesivas de ferritina en relación con sus depósitos medulares, el análisis de los casos demuestra que la mayor parte de los pacientes estaban afectados de síndromes mieloproliferativos, todos poseían hiperleucocitosis y una mielema. Algún autor como JONES (128) ha demostrado una clara correlación entre el nivel de hiperleucocitosis y la ferritina, y teniendo en cuenta que la ferritina se encuentra en multitud de órganos (no sólo en los de depósitos fisiológicos) como corazón, placenta, células medulares inmaduras, células tumorales, células HeLa (68, 69, 183, 214, 215) es posible que una tasa excesiva de ferritina sea liberada por la destrucción de estos órganos (por ejemplo, infarto de miocardio) o secreción excesiva (tumores sólidos, leucemias) en cuyo caso esta ferritina no puede ser considerada como un fiel reflejo de los depósitos marciales y por lo tanto en las anemias de estos procesos es difícil diferenciar el componente ferropénico existente.

Diversos autores han señalado la existencia de isoferritinas (3, 11, 68, 69, 183, 186) compuestas de subunidades diferentes, desde grupos exclusivamente

básicos (ferritina hepática y esplénica) a grupos ácidos (cardíacas y células HeLa) y grupos intermedios como la ferritina placentaria y de las células granulares inmaduras (105, 120, 157, 183, 243). La reactividad inmunológica de estos grupos básicos y ácidos no es idéntica, por lo que con un anticuerpo antiunidades básicas, se detecta con mayor eficacia la isoferritina hepática que con otras isoferritinas.

El método de CASASSUS y cols. (44) consiste en un sistema de dobles anticuerpos, teniendo por meta determinar el máximo de ferritina circulante (antiferritina hepática y placentaria) pero la curva standar está realizada con una ferritina hepática; de esta manera son mejores las condiciones de medida de las ferritinas básicas, todo lo cual tiene una gran importancia como ya podremos observar en los capítulos dedicados a leucemias y tumores sólidos; en los casos de hiperferritinemias de las enfermedades mieloproliferativas, no sólo la ferritina circulante difiere de la hepática sino que el tipo puede variar según se trate de una leucemia aguda o crónica (69) e incluso en los cánceres de un tipo a otro la proporción de subunidades ácidas o básicas es diferente (69, 157); sin embargo las medidas tendentes a separar ambos tipos de ferritina - aún no están disponibles. Los métodos actuales emplea-

do un anticuerpo antiferritina hepática e esplénica, permiten una buena medida de los depósitos de Fe en los sujetos normales o parcialmente deficientes (excluyendo los procesos crónicos, como hepatopatías, inflamaciones, tumores, síndromes mieloproliferativos...).

BENTLEY y JACOBS (30) en un estudio muy interesante demostraron el valor de la determinación de ferritina como control del tratamiento de la anemia ferropénica. En el manejo de los pacientes con deficiencia de hierro está generalmente recomendado que el tratamiento oral se continúe durante varias semanas después de que los datos hematológicos hayan regresado a la normalidad, para replecionar los depósitos adecuadamente. La validez de este concepto permanecía sin probar ya que las medidas repetidas de los depósitos de Fe durante el tratamiento son obviamente imposibles de realizar. En este sentido, los autores demostraron en su estudio como la determinación de la concentración de la ferritina sérica suministraba un simple y perfecto método para la cuantificación de estos depósitos y el control del tratamiento, lo cual fué confirmado también por KALTWASSER (130). Sin embargo tropiezan con un obstáculo y es que el Fe como demostró SIIMES (206), estimula la --

síntesis de ferritina sérica, fundamentalmente en la primera semana de tratamiento, y también se produce -- una ulterior elevación una vez que la depleción de Hb es corregida. La concentración de ferritina se mantenía -- después de que el tratamiento hubiese cesado y los valores correspondían a los de una población normal. Los autores concluyen que el tratamiento debe ser continuado durante dos meses después de que las concentraciones de Hb han alcanzado valores normales. Encontraron que la terapia parenteral prolongada no aportaba ventajas adicionales.

En los pacientes con ferropenia encontraron valores siempre inferiores a 12 ng/ml.

COOK (52) y BEZWODA (33) demuestran en sus -- estudios como la absorción de Fe está relacionada con la ferritina sérica y con los depósitos de reserva, -- siendo esta relación todavía más acusada en las mujeres menstruantes. Esta absorción aumentada ocurre no -- sólo en condiciones de ferropenia, sino también -- en las deficiencias de Fe latentes (situación en que -- la sideremia es normal) de esta manera los donantes de sangre (sin evidencia de anemia) tienen una absorción aproximadamente el doble de los no donantes. Y las mujeres absorben de 2 á 2'5 veces más que los varones y

un progresivo aumento de la absorción se produce durante el embarazo, explicable por la gradual depleción de Fe de los depósitos de ese estado.

Los valores de ferritina son un buen indicador del estado de los depósitos, excepto de las hepatopatías, tumores y sujetos bajo terapia marcial. En niños se ha demostrado (206) que se produce un aumento de la ferritina en la 1^a. semana de tratamiento. WHEBY (238) estudia 14 casos de déficits férricos en el adulto en tratamiento con sulfato ferroso de 300 mg/día o bien 600 mg/día. En el primer caso la ferritina no se eleva hasta la 3^a. semana en 5 pacientes a pesar de que se produce una respuesta hematológica favorable, en el 2^o. caso en 7 de 9 pacientes la ferritina aumenta el 2^o. día volviendo a los valores iniciales al 6^o. día de cesar la terapia. Este estudio demuestra que el tratamiento marcial en adultos no causa elevaciones de la ferritina hasta que los valores de la Hb se normalizan. La explicación para el segundo caso se debe a que este Fe en exceso ofertado se traduce en un exceso de Fe absorbido no utilizado en la eritropoyesis y que causa un temporal acúmulo en los depósitos y cuando el Fe es sustraído los depósitos se deplecionan rápidamente causando la disminución de la ferritina sérica.

De esta manera este estudio demuestra como la ferritina es un parámetro útil en el control de la terapéutica de los déficits de Fe con dosis normales de Fe oral (60 mg/día).

Así pues esta determinación es útil en los estados de deficiencia férrica, en los sujetos normales y para valorar la respuesta a la terapia marcial.

E-3)

ESTADOS DE SOBRECARGA DE HIERRO Y FERRITINAS

Las situaciones de sobrecarga de Fe revis--
ten especial interés clínico por el hecho de que el -
exceso de Fe de depósito en los parénquimas produce -
daño celular. En este punto debemos mencionar que es-
te mismo exceso no produce daño en las células del --
SRE (188).

La palabra hemocromatosis implica un signi-
ficado anatomopatológico, e indica la presencia de da-
ño tisular (fibrosis hepática) (a menudo con cirrosis)
causada por un excesivo depósito de Fe parenquimatoso
y clínicamente es utilizada para designar los cuadros
clínicos en los que la lesión tisular-enfermedad es -
producida por la sobrecarga de Fe, siendo un transtor-
no hereditario del metabolismo férrico en que la fi--
brosis o cirrosis es un rasgo último aunque no defini-
tivo (20).

El término siderosis se emplea para desig--
nar la presencia de Fe en el tejido, pero no represen-
ta necesariamente niveles elevados de depósito hísti-
co. La palabra hemosiderosis se refiere al mismo fenó-

meno, pero indica que existe un aumento del Fe sin daño parenquimatoso.

Lo ideal sería pues confirmar la presencia aumentada de Fe de las reservas mediante medidas cuantitativas y se podría utilizar el término más exacto de sobrecarga de hierro.

Cuando el exceso de Fe es grande se produce una alteración funcional y lesional de muchos órganos, sin embargo y puesto que el hígado es el principal depósito parenquimatoso no es extraño que sea la enfermedad hepática el hecho anatomoclínico destacado en la sobrecarga férrica.

La concentración normal de Fe en el hígado oscila entre 70 y 100 μ g/100mg. de peso seco, lo que supone el 0'1% del peso seco hepático (18). El daño hepático se produce siempre que la concentración de Fe supera el 2% del peso seco (20). Las enfermedades que cursan con concentraciones inferiores al 1'5% probablemente no estén condicionadas por la sobrecarga férrica, en estos casos la siderosis sería sólo un hecho asociado al proceso causal de la lesión hepática (189).

En la hemocromatosis idiopática (HI) los rasgos histológicos varían desde fases tempranas que simplemente presentan depósitos granulares celulares y cuando el depósito se acrecienta aparece el Fe en el espacio portal y en los lisosomas de los hepatocitos; la fibrosis es un estadio terminal, apareciendo acúmulos en las células de Kupffer y epitelio de los conductos biliares. Los nódulos hepáticos de regeneración suelen contener menos Fe y si se encuentra un hepatoma injertado su contenido en Fe es pequeño (187).

El contenido de hierro esplénico es mayor en la siderosis transfusional. Estos depósitos de Fe se encuentran en todos los órganos, excepto en el tejido nervioso. En el SRE medular los depósitos están aumentados pero no en la intensidad que cabría suponer para el grado de siderosis transfusional (126).

Sin embargo la administración parenteral de grandes cantidades de Fe en animales de experimentación no produce el cuadro histológico de la hemocromatosis (91, 189).

El Fe intracelular incrementado está presente ya como Hem lábil, ferritina o derivados ferritínicos.

Existen evidencias que señalan que el daño hepatocitario causado por el excesivo acúmulo intracelular de Fe obedece a un efecto de fragilización de los lisosomas celulares. Las alteraciones lisosómicas presentes tanto en la HI como en la H secundaria re-
vierten a la normalidad cuando se depleciona de Fe al paciente, pese a que persista, si la hubiese, la cirrosis (126, 189).

En la HI la severidad de la lesión tisular es proporcional a la concentración de Fe en el tejido y de hecho la alteración lisosómica guarda relación con el contenido del tejido en hemosiderina (189).

En cuanto al mecanismo por el que se produce la fragilización de los lisosomas, no ha sido aclarado, aunque quizás intervenga la peroxidación de los lípidos de la membrana de la organela (126).

Es de suma importancia conocer si la sobrecarga de Fe se debe a transfusiones repetidas o bien si se realiza mediante Fe unido a la transferrina sea por un exceso de absorción o bien en forma de terapia por vía parenteral.

El Fe proveniente de los hematíes en su destrucción esplénica se deposita en el SRE donde se ino

cula. El depósito de Fe en la eritropoyesis ineficaz se efectúa a nivel de los parénquimas dañándolos, lo que no ocurre por ejemplo en las anemias aplásicas. En la eritropoyesis ineficaz los eritrocitos no viables se destruyen en médula ósea, con lo cual liberan el Fe al plasma y se deposita en los parénquimas, además la eritropoyesis aumentada se acompaña de una absorción aumentada de Fe, con lo que este factor se acumula al anterior (47).

La sobrecarga parenteral de Fe es habitual en los pacientes afectos de anemia aplásica, talasemias y otros tipos de anemias refractarias y en ocasiones por sobredosificación terapéutica de Fe-dextrano, ya que cada 500 ml de sangre contiene 250 mg de Fe, y por tanto la repetición de las transfusiones - conduce a una sobrecarga férrica progresiva. En los pacientes con anemia aplásica que se define como una pancitopenia en sangre periférica con una médula ósea hipocelular, con alteración de la capacidad de incorporar Fe a los precursores eritroides, aumento de la sideremia, prolongación de la desaparición del Fe⁵⁹ y turnover de Fe plasmático disminuído (99, 240, 241), la actividad eritropoyética es casi nula y la absorción intestinal es muy baja, por lo tanto la sobrecarga férrica es resultado exclusivo del Fe hemoglobíni-

co de las transfusiones; los hematíes transfundidos -- son finalmente fagocitados por el SRE que atesora el Fe y lo libera dado el bajo turnover plasmático de este metal (91).

Se condiciona así una sobrecarga férrica -- que afecta fundamentalmente el SRE y por ello en contraste con la sobrecarga oral de Fe, los pacientes no presentan daño hepatocelular o sólo muestran una mínima fibrosis hepática aún en presencia de depósitos masivos. (189).

En cuanto a los factores concurrentes en -- las anemias refractarias que explican el acúmulo de -- Fe, se encuentra una absorción elevada debido a la hiperplasia eritroidea crónica, una liberación aumentada de Fe por la destrucción elevada de hematíes y además el aporte exógeno de Fe por transfusiones repetidas o bien terapéutica con Fe oral. En estos pacien--tes se encuentran grados proporcionales de sobrecarga férrica, directamente relacionados con la duración -- del proceso de la enfermedad y con el número de transfusiones recibidas. En estos enfermos se desarrolla una hemosiderosis intensa especialmente en las célu--las de Kupffer y células parenquimatosas hepáticas y esplénicas, sin embargo, la fibrosis y el deterioro --

funcional de estos parénquimas, aunque no es habitual, tampoco es infrecuente (20). Es posible que las fibrosis que aparecen se deban más a hepatitis transfusionales que a la sobrecarga férrica (126).

Pero independientemente de que la proporción del acúmulo de hierro se derive más de la absorción o de la transfusión en un paciente anémico, existe una clara correspondencia entre los depósitos de Fe y los niveles de ferritina sérica o bien con el estudio histológico de los depósitos hepáticos.

Así ADDISON (2) estudia ocho pacientes con anemia aplásica y hemosiderosis encontrando una media de ferritina de 1.528 ng/ml. con un rango entre 680 y 2.800 con clara relación estadística con el grado histológico de los depósitos.

JACOBS (115) estudia 17 pacientes afectados de anemia refractaria y sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones con un valor de ferritina de 1.790 ± 266 ng/ml. sugiriendo este autor que existe una relación de la hemosiderosis con la alteración en la eritropoyesis y que igualmente hay una clara correlación entre la ferritina sérica y el número de transfusiones recibidas llegando a alcanzar valores de hasta 10.000

ng/ml. en algunos casos, así como entre la ferritina sérica y el contenido de hierro en el parénquima hepático demostrado por la coloración de Perls (118, 119); el autor no encuentra diferencias en los valores de ferritina sérica entre estos pacientes y los afectados de HI.

WALSH (228) encuentra valores entre 1.030 y 1.780 ng/ml. en pacientes con sobrecarga férrica -- por siderosis transfusional.

SIIMES (206) encuentra grandes elevaciones de la ferritina en procesos de sobrecarga de hierro -- en niños como la talasemia mayor con ferritina media de 850 ng/ml. (590-1.830) y anemias hemolíticas crónicas con ferritina media de 242 ng/ml. (96-920).

LIPSCHITZ (151) estudia 20 pacientes con siderosis transfusional con más de 20 transfusiones, encontrando valores medios de 2.713 ng/ml. con valores distribuidos desde 1.350 (20 transfusiones) y 6.880 (111 transfusiones) con una clara correlación entre el número de transfusiones y el nivel de ferritina sérica ($r = 0.89$ $p < 0.01$) con una elevación de 60 ng/ml de ferritina por transfusión.

En pacientes con eritropoyesis ineficaz, - evidenciada por una médula hiperplásica sin aumento - del índice reticulocitaria (7 pacientes afectados de -- anemia megaloblástica; 1 anemia sideroblástica; 8 ane mias hemolíticas crónicas) los valores de ferritina - aparecieron desproporcionadamente elevadas en relación a la hemosiderina de la médula ósea.

El valor medio de la ferritina de 454 ng/ml en casos de eritropoyesis ineficaz y en las anemias - hemolíticas de 345 ng/ml.

Los 12 pacientes cuyo estudio histológico fué examinado, se distribuían de esta manera:

	<u>Nº. casos</u>	<u>Ferritina</u>
Depósitos disminuídos....	4	61,142,345,354
Depósitos normales.....	4	240,355,620,1210
Depósitos aumentados.....	4	550,817,1890,3067

De esta manera LIPSCHITZ concluye que la disminución de las ferritinas séricas debe ser interpreta da como índice de carencia marcial pero que el aumento de la ferritina no necesariamente implica un grado de - sobrecarga férrica, ya que puede aumentar por cambios - de hierro desde el eritrocito a los depósitos (anemias

no asociadas a pérdidas sanguíneas) y por anormalidades en la función hepática o de la célula del SRE, de tal manera que en los casos en que se produce una anemia por bloqueo del SRE (anemias de los procesos crónicos) también se produce un aumento de las ferritinas circulantes.

VILLEGAS (224) estudia 71 talasemias heterocigotas; 10 anemias hemolíticas; 5 poliglobulias secundarias y 2 hemosiderosis secundarias en anemias refractarias, encontrando los siguientes valores:

Talasemias:	Varones - 392'7. ng/ml.
	Hembras - 117'3. "
Hemosiderosis secundaria:	1115'66. "
Poliglobulia secundaria:	329'8. "
Anemia hemolítica:	376. "

ROCA MARTINEZ (197) estudia 10 anemias sideroblásticas con ferritina de 1.212'5; una anemia megaloblástica (140 ng/ml.); y una policitemia (290 ng/ml).

La ferritina en casos de reaccumulación de Fe y flebotomías, puede subestimar estos depósitos --
(25).

PRIETO (187) estudia 20 pacientes con sobrecarga de Fe secundaria en enfermedades hematológicas; 12 de los pacientes habían recibido transfusiones de - sangre múltiples, sus diagnósticos eran de 10 casos de talasemia mayor; 1 aplasia eritroidea; 1 fallo renal - crónico; 8 pacientes estaban afectados de anemias diseritropoyéticas y anemias hemolíticas con exceso de Fe a pesar de haber recibido pocas o ninguna transfusión. Encontró en todos ellos valores de ferritina muy elevados, de manera desproporcionada para los depósitos de hierro, en comparación a los pacientes con hemocromatosis, aunque con una relación lineal exponencial expresada por la siguiente fórmula:

$$\text{Log } y = 0'003 \quad x + 2'9610$$

y = ferritina sérica en ng/ml.

x = peso seco del hierro hepático en ng/% mg.

En las anemias sideroblásticas irreversibles, tanto en las formas congénitas como en las adquiridas se desarrollan sobrecargas de hierro que pueden variar desde 6 á 30 gr. Estas anemias se caracterizan ferrocinéticamente por presentar un aumento del turnover plasmático de hierro una baja incorporación del hierro a - los hematíes, reflejo todo ello de un estado de eritrou

poyesis ineficaz. Con relación al aumento de turnover existe un aumento de absorción intestinal. Las anemias sideroblásticas constituyen el prototipo de las anemias causantes de hemocromatosis secundaria; a esta situación de acúmulo de hierro conducen también otros procesos caracterizados por hiperplasia eritroide y eritropoyesis ineficaz como la talasemia o por hiperactividad eritropoyética consecuente a un estado de hemolisis crónica como ocurre en la microesferocetosis hereditaria (189). En contraste con la sobrecarga transfusional de hierro en donde la siderosis es principalmente reticulo-endotelial, en las anemias referidas anteriormente el depósito del metal tiene lugar principalmente en las células del parénquima hepático y de manera muy escasa en el SRE, ya que el hierro absorbido y unido a la transferrina es captado por los hepatocitos y no por las células del SRE (126, 189). Cuando el acúmulo férrico es elevado se desarrolla una cirrosis micronodular siendo por lo general el curso de la enfermedad hemocromatósica en estas anemias más rápido que en la HI (91).

PRIETO (187) ha publicado un caso de un individuo normal, pero que había recibido 10 gramos de hierro-dextrano intramuscular durante un período de -

dos años como medicamento tónico en el que aparecía - una gran elevación de la ferritina sérica, en estos - casos se produce una afectación del parénquima hepático, como corresponde al aumento del hierro transportado por la transferrina; pero sin embargo, se produce también una sobrecarga reticulo-endotelial, ya que el aumento del hierro de depósito bloquea la liberación del hierro hemoglobínico por el SRE, por otro lado el déficit de vitamina C que frecuentemente acompaña a - la siderosis masiva y que revierte con la movilización del hierro acumulado en exceso, es otro factor que dificulta la liberación del hierro hemoglobínico depositado en el SRE (19).

La absorción aumentada de hierro puede aparecer bien a través de un aumento de la cantidad de - hierro ofertada por la dieta, o bien por una absorción incrementada, sin embargo la primera eventualidad es difícil que promueva una sobrecarga férrica a no ser que se favorezca o facilite la absorción a través de la ingesta de brevajes alcohólicos como en el ejemplo tipo del BANTU (19).

El ejemplo clásico de una anormalidad in--trínseca que causa una absorción aumentada de hierro, se encuentra en los pacientes afectos de hemocromato-

sis idiopática.

Se acepta generalmente que la enfermedad es debida a un desorden metabólico congénito del metabolismo del hierro. Sin embargo el defecto bioquímico responsable de la enfermedad permanece desconocido, aunque su consecuencia es una anomalía en el mecanismo de absorción del hierro, de tal manera que aunque como en los sujetos normales, la absorción guarda relación con los depósitos de hierro, aquí sin embargo, para una cantidad de hierro dada de depósito el tanto por ciento de absorción de la HI es significativamente mayor que en los individuos normales (186) y así en pacientes hemocromatósicos, no tratados, el porcentaje de absorción de una dosis de hierro marcado se encuentra dentro de la normalidad, pero claramente por encima de las necesidades de un organismo ya sobrecargado del elemento. En los casos de HI ya tratados con terapéuticas deplecionantes, la absorción intestinal de hierro aumenta de manera clara de tal forma que en la HI con depósitos férricos normales el tanto por ciento de la absorción es marcadamente superior al hallado en sujetos normales (189).

La ferritina ya hemos podido comprobar como está en relación con los depósitos de hierro (52) y

por lo tanto con la absorción, sin embargo en la HI - esta relación se encuentra alterada, estando la absorción aumentada en relación con la ferritina circulante (230).

El cuadro clínico clásico de la HI, es pues, el resultado de un disturbio metabólico que causando un balance positivo de hierro, condiciona a lo largo de los años, un acúmulo progresivo y patológico del metal capaz por su magnitud de producir daño tisular y enfermedad (116).

Antes de hacerse patente clínicamente el proceso hay un largo período de enfermedad subclínica. El balance positivo de hierro es de intensidad variable en cada paciente, pero por término medio se estima en 1 mg/día (240, 241) de modo que cuando esta enfermedad se expresa clínicamente, lo que en general ocurre entre los 40 y 60 años, se han acumulado entre 10 y 20 gramos llegando en casos extremos hasta 50 -- gramos (47, 189, 240). Existe un factor importante en la evolución de esta enfermedad y es que la ingesta de alcohol favorece y acelera el curso natural de la misma, y quizás esto explique el 30 - 50% de los sujetos con HI tenga una ingesta etílica superior a la me

dia (20). Por otra parte la HI clínicamente manifiesta es infrecuente en mujeres debido a que la pérdida de hierro en la menstruación y el gasto férrico del embarazo hacen disminuir el balance positivo del metal, por lo tanto esta entidad suele presentarse en mujeres post-menopáusicas (188).

Los estudios llevados a cabo en familias de pacientes hemocromatósicos han evidenciado un alto porcentaje de familiares en primer grado que muestran alteraciones del metabolismo del hierro y algunas sobrecargas patológicas (82).

En un reciente estudio el 28% de los hermanos y el 12% de los hijos presentaban depósitos de hierro incrementados (21). Ultimamente nuestros conocimientos de la transmisión hereditaria de la HI han permitido observar una relación entre este disturbio y los antígenos HLA A₃, HLA B₁₄ y HLA B₇ (26). Sin embargo el marcador HLA A₃ presente en el 79% de los casos se halla ausente en el 43% de los familiares de los pacientes afectados de HI y presente en el 40% de los no afectados (21).

BASSET (21) ha confirmado que los hermanos que comparten los dos haplotipos HLA con el enfermo -

poseen un elevado riesgo de sufrir la enfermedad, -- confirmándose de esta manera el modo autosómico recesivo de la herencia.

Se ha intentado buscar un marcador para - poder detectar de manera no cruenta los estadios precoces de la enfermedad. Así BEAUMONT (26) ha correlacionado los haplotipos HLA con la sideremia, TIBC y - ferritina, en 174 familiares de 32 pacientes. Encuentra que en aquellos pacientes con fibrosis o cirro--sis, la ferritina era muy elevada, además la ferritina determinaba de manera más específica los portadores heterocigotos de la sideremia, distinguiendo megor los homocigotos de los heterocigotos, apreciando que la ferritina aumenta de una manera precoz en el proceso de sobrecarga férrica. Es posible que algu--nos sujetos con HI no alcancen los niveles de acúmulo de hierro que se necesitan para que la enfermedad sea clínicamente manifiesta, lo que significaría que la HI es una entidad más frecuente de lo que se desprende de las estadísticas realizadas (189) CRICHTON y cols. (59) no encontraron ninguna diferencia entre la ferritina de un hígado normal y la de un hígado - hemocromatoso.

En la HI el depósito masivo de hierro precede a la fibrosis; ésta es inicialmente de distribu

ción portal y perilobulillar y más tarde se inicia la penetración de finos septos fibrosos en el interior - del lobulillo, los cuales carecen de células inflamatorias desarrollándose en estadios más avanzados una cirrosis micronodulillar (20). El dato histológico -- más destacable es el depósito de gránulos de hemosiderina en los hepatocitos, especialmente importante en la periferia del lobulillo, siendo más marcada en los hepatocitos que en las células de Kupffer. Se diferencian de la secundaria en que en ésta la cirrosis es -- más activa y es mayor el acúmulo en el SRE hepático. (91).

La desigual distribución de hierro entre - parénquima hepático y SRE incluyendo el de la médula ósea se pone de manifiesto observando como el hierro vuelve a acumularse tras el tratamiento deplecionante (126, 186, 230). Esto indica que en la HI existe una dificultad para el almacenamiento de hierro en las células del SRE.

El depósito preferencial de hierro en el - hígado y su ausencia del SRE en los estadios inicia-- les favorece la absorción de hierro, ya que ésta guarda una más estrecha relación con los depósitos reticuloendoteliales que con los parenquimatosos (230). Pa-

rece que la absorción intestinal pueda estar en relación con el contenido de hierro de los macrófagos de la lámina propia intestinal; estos macrófagos ingresan y liberan hierro por los mismos mecanismos que las células del SRE del resto de la economía de modo que su pool férrico sería reflejo del hierro retículo endotelial sistémico. El disturbio de la función macrofágica en la HI podría favorecer la absorción del metal. Cabe pensar que si el mismo disturbio que presenta el SRE para retener hierro está también presente en las células de la mucosa intestinal, el hierro que penetra en los eritrocitos al no poder ser almacenado como ferritina sería transferido al plasma aumentando de esta manera la absorción (189).

BEAMISH y cols. (25) observan en pacientes con HI tratados mediante flebotomías que entre elevación del hierro quelable y la concentración sérica de ferritina había una desproporción a favor del primero, lo que fué interpretado como indicativo de la existencia de un bloqueo parcial de la síntesis de ferritina. CROSBY (60) tampoco encuentra correlación clara entre la ferritina sérica y el estado de los depósitos de hierro y se pregunta como WANDS (231) demuestra niveles normales de ferritina en pacientes afectos de hemocromatosis preclínicas.

WANDS (231) sugiere que quizás la ferritina no se eleva hasta que el daño hepatocítico se produce; al parecer es importante que la mayor parte de estos pacientes no depositan hierro en bazo y médula ósea, además en la HI los macrófagos poseen hierro pero no en grandes acúmulos, al contrario de los que sucede en la hemocromatosis transfusional, y es probable que por estas razones no se produzca el aumento de la ferritina.

Si esta hipótesis es verdad, de dónde viene el exceso de ferritina sérica en algunos pacientes con hemocromatosis precirrótica y en todos los pacientes con hemocromatosis con daño cirrótico?. La respuesta es que la ferritina no sea de origen reticuloendothelial. ¿Cómo es esto aplicable en la patogenia de esta enfermedad?. La esencia de la hemocromatosis es un fallo en el control de la absorción de hierro, el equilibrio normal férrico es controlable por la cantidad de hierro absorbido, el intestino admite sólomente -- hierro suficiente para compensar las pérdidas sanguíneas y las obligatorias por la descamación intestinal.

El intestino debe ser informado de las necesidades de hierro, esto quiere decir que la información debe elaborarse y remitirse al intestino, que la

elabora y responde con una conducta apropiada. El fallo del sistema depende pues de un fallo del control.

El control puede fallar de varias maneras: información equivocada, fallo de transmisión, respuesta inadecuada.

Con ello llegamos a la conclusión de que - la HI no es una enfermedad sino un grupo de enfermedades.

En cuanto a cuál es el mensajero, no ha sido aclarado, ya vimos como los intentos para responsabilizar a la ferritina realizados por GREENMAN y JACOBS (94) fracasaron, sin embargo utilizaron ferritina de origen epitelial y es posible que sea la ferritina reticuloendotelial el mensajero y si como hemos visto, en esta enfermedad existe una disminución de - la producción de esta ferritina, se explicaría el fallo en el control de la absorción; sin embargo esto - no explica los cuadros de hemocromatosis secundaria a procesos diseritropoyéticos, en los que el SRE produce grandes cantidades de ferritina (32).

WALTERS y cols. (230) comprobaron que cuanto mayor es el cociente hierro quelable/ferritinemia,

tanto mayor es el tanto por ciento de absorción de una dosis dada de hierro marcado.

WALTERS (230) encuentra los siguientes valores de absorción de hierro en relación con la ferritina: en sujetos normales a una concentración de ferritina de 20 ng/ml. es de 17'2 % y a los 200 ng/ml. de 2'5 %. En los pacientes con HI es de 27'1% y 26% - respectivamente; con una concentración media de 1.539 mg/ml. la absorción media es comparable a la de los - sujetos normales. De esta manera como la síntesis de ferritina es estimulada por el hierro (58) y el estímulo inmediato es el hierro quelable, lo que implica una relación entre el hierro quelable y la ferritina se explica como el hierro quelable es proporcional a los depósitos de hierro ferritínico.

Hierro quelable aumentado con ferritina - normal se encuentra en los pacientes con HI según -- BEAMISH (25) y como consecuencia de ello podría ocurrir un desequilibrio con un incremento en la absorción de hierro.

JACOBS (117) demuestra un hierro no ferritínico en las células intestinales, asociado con el

transporte del hierro de la luz a la superficie de la serosa y ha sido demostrado que el hierro es una forma quelable durante el tránsito a través de la mucosa del intestino delgado; en circunstancias normales la absorción del hierro desde el intestino se encuentra inicialmente en una fracción no ferritínica (pool lábil de la célula) de la que es transferida al plasma. El hierro que permanece en la fracción no ferritínica estimula la síntesis de ferritina y es entonces secuestrado en el enterocito como ferritina.

El balance entre hierro quelable y ferritina puede ser expresado como la razón de dos parámetros y un aumento de esta proporción reflejaría un bloqueo en la transferencia de la forma quelable al depósito de ferritina. Esta acumulación gradual de hierro en la hemocromatosis unida a la incapacidad para excre--tar más cantidades de hierro llevaría a la estimula--ción eventual de la síntesis de ferritina por un depósito quelable aumentado y una reducción gradual consequente en absorción de hierro.

Sin embargo, la hipótesis del bloqueo in--trínseco de la síntesis de ferritina no es fácil de --aceptar ya que en la HI avanzada se observan tanto en hígado como en médula ósea abundantes depósitos de fe

rritina (189); por otra parte los hallazgos de --
BEAMISH (25) no han sido comprobados en estudios --
más recientes practicados en pacientes con HI precoz
(72). Puede ser que la fisiopatología de la hemocro-
matis defiera según las fases naturales de la en-
fermedad.

Los hechos fisiológicos básicos de la HI
son pues (189): a) absorción activa del hierro de la
dieta; b) pronta y casi completa liberación del hie-
rro al plasma; c) aumento de la afinidad tisular (he-
pática e intestinal) por el hierro.

Estos tres hechos son comunes a la anemia
ferropénica pero con la diferencia de que en ésta la
transferrina es poco saturada y existe hiposideremia,
lo que se opone a la captación hepática del hierro -
absorbido y del liberado por el SRE, de modo que el
hierro plasmático es consumido exclusivamente por la
eritrona. En la HI el hierro es cedido a los depósi-
tos parenquimatosos. Así pues la HI es una enferme-
dad de la regulación del intercambio del hierro con
el exterior y de la distribución en el interior.

En la historia natural de la enfermedad -
se pueden describir varias fases (185, 186): fase I

o inicial que arranca del nacimiento en la que sólo - se detectan un aumento de la absorción intestinal del hierro. Fase II donde se observan una hipersideremia y la transferrina se hipersatura. Fase III donde se - hace patente la siderosis hepática permaneciendo va-- cíos los depósitos del SRE. Fase IV donde se produce un aumento del hierro total del organismo. Fase V en la que se desarrolla el daño hepático, fibrosis y pos_ teriormente cirrosis y por último Fase VI en la que - tiene lugar un depósito masivo de hierro en múltiples órganos de la economía. Es de señalar que en la fase III hay una distribución anormal del hierro (acúmulo hepático pero no medular) pero en esta fase los depó_ sitos totales permanecen dentro de los límites norma_ les.

Estos hechos referidos a la historia natu_ ral de la enfermedad permiten entender los datos que nos han de facilitar el diagnóstico precoz de la HI - (72). De ello se desprende que la elevación de la si_ deremia y de la saturación de transferrina constituye una de las primeras alteraciones bioquímicas de la HI, sin embargo, la sideremia es un parámetro variable y de escasa fiabilidad para apoyar sólo en el diagnósti_ co del proceso (189). De gran utilidad en el diagnós_ tico temprano de la HI es el estudio histológico hepá_ tico en donde antes de que se desarrolle fibrosis se

detecta una siderosis hepatocitaria de grado superior al normal, en la fase III prefibrótica de la siderosis hepática se detecta un aumento de la concentración del hierro en peso seco, una sideremia superior a 170 mcg./100 ml., y una saturación superior al 70% (72).

EDWARD (72) determina la relación entre ferritina sérica y hierro excretado por vía urinaria -- tras terapia de quelación, ya que ambos parámetros están determinados por el mismo pool de hierro. Sin embargo, ambas determinaciones no son útiles para la investigación de los estadios precoces de la enfermedad (Perls O'1 y 2). Además la sideremia y la saturación son medidas lábiles que precisan al menos para el autor, la repetición en tres ocasiones durante una semana. Sus conclusiones concuerdan con las de WANDS (231) en el sentido de que en las hemocromatosis precirróticas las concentraciones de ferritina sérica están en los límites normales.

POWELL y cols. (186) sugieren sin embargo que la HI representa dos maneras genéticamente diferentes de enfermedad, en base a su distinto comportamiento en relación con la ferritina.

La práctica de la biopsia hepática no puede considerarse un medio incruento de diagnóstico y -

por ello, tras la demostración de que la concentración sérica de ferritina guarda relación con los depósitos totales del organismo (229) se ha insistido en la investigación de la utilidad de esta determinación en el diagnóstico precoz de la HI.

POWELL (186) encuentra un 10% de falsos positivos y un 24% de falsos negativos para la sideremia, 33% y 0% respectivamente para la saturación y sólo 1'8 y 3% para la ferritina sérica encontrando valores entre 670 á 4.100 ng/ml. Existía además correlación entre ferritina sérica y hierro quelable y con la concentración de hierro hepático.

A diferencia de WANDS (231) que sólo reconoció como índices válidos la sideremia y el porcentaje de saturación POWELL encontró grandes variaciones que los invalidaba en las fases precoces de la enfermedad. En contraposición a WANDS, POWELL encuentra elevada la ferritina en el 98% de los pacientes con depósitos de hierro aumentados y considera que los casos de WANDS eran una variedad dentro de la enfermedad. Para el autor el aumento de la ferritina sérica ocurre en la fase III aunque sólo aumenta de manera evidente a partir de la fase IV en que se produce un aumento del hierro corporal total. Por último sugieren que la

ferritina más la estimación de la sideremia pueden ser dos técnicas que eviten las biopsias hepáticas para el diagnóstico de la hemocromatosis. En definitiva se puede resumir que la ferritina sérica es útil para el diagnóstico de la HI a partir de la Fase IV, por tanto es de valor para detectar la enfermedad en fase precirrótica cuando aún es posible prevenir el daño tisular irreversible (186).

En este sentido la determinación de la concentración de la ferritina sérica es más fiable que la predicción de la enfermedad en base al estudio de los haplotipos HLA en los familiares de los enfermos (26).

Es de destacar que en la Fase III encontramos una redistribución anormal del hierro, sin aumento de los depósitos y por ello en esta Fase la ferritinemia aparece normal. WANDS y cols. (231) en su trabajo publicaron el hallazgo de dos familias en las que 7 sujetos se encontró que las ferritinas séricas se hallaban dentro de los límites normales, a pesar de estar aumentado el hierro de depósito, determinado por flebotomías, en algún caso llegando hasta 15 gramos, encontrando pues ferritinemias normales en la hemocromatosis temprana y presintomática.

Sugiriendo que estos pacientes podían ser atípicos y que en el 90% de los casos los niveles de ferritina indican sobrecarga de hierro.

WALTERS (230) encuentra los siguientes - valores:

	<u>Hb</u>	<u>Sideremia</u>	<u>% Saturación</u>	<u>Ferritina</u>
A)	15'3	164'7	59'8	97'8 (58-190)
B)	14'6	245'7	92'5	1514'9 (433-3372)

A: HI con depósitos normales.

B: HI con depósitos aumentados.

ADDISON (2) en 1972 publicó por vez primera un estudio de la ferritina sérica en la HI con sólo un caso con una ferritina de 1.528 ng/ml. -- JACOBS (115) encuentra asimismo elevada la ferritina en pacientes con HI con unos límites entre 940 y 4.240 con un valor medio de 2.646 con correlación - entre ferritina y porcentaje de saturación. LIPSCHITZ (151) estudia tres pacientes afectos de HI confirmada mediante biopsia hepática con ferritinas de 3.215, 6.018 y 6.100 ng/ml.

VILLEGAS (224) estudia 4 HI con valor medio de 1.445'5 ng/ml., mientras que ROCA MARTINEZ -- (197) sólo estudia un caso con una ferritina de -- 240 ng/ml.

BEAMISH (25) estudia doce pacientes afectados de HI en los que la ferritina estaba relacionada directamente con los depósitos de hierro; sin embargo en pacientes tratados con terapéutica depletiva de hierro y con ferritinas normales se encontraron sideremias y depósitos elevados, proponiendo como ya indicamos antes que se reflejaba una alteración en la síntesis de ferritina de esos pacientes.

PRIETO (187) en seis pacientes con HI no tratada encuentra ferritina entre 1.290 á 8.300 ng/ml. Sin embargo dos de ellos que tenían valores inferiores a 2.000 ng/ml. tenían un estado precirrótico de la enfermedad y una sobrecarga de hierro poco importante. Se practicó en estos pacientes flebotomías y al final del tratamiento el contenido del hierro del hígado era mayor que lo esperado para la ferritina sérica obtenida, fundamentalmente localizado en región portal y tejido fibroso perilobulillar y en grado menor en los hepatocitos.

E-4)

FERRITINA SERICA EN LAS HEPATOPATIAS CRONICAS

Las células del parénquima hepático contienen apreciables cantidades de ferritina, siendo el lugar del organismo donde mayor cantidad de Fe se deposita. En un tiempo la ferritina se consideró como una proteína exclusivamente intracelular (195) hasta que REISSMAN y DIETRICH lograron su detección en el suero en hepatopatías agudas o crónicas con gran destrucción celular; con la introducción del RIA por ADDISON (2) se logró detectarla en los sueros de los sujetos normales.

La enfermedad hepática puede alterar los niveles de esta ferritina sanguínea a pesar de la ausencia de alteraciones a nivel de los depósitos de almacenamiento de Fe corporal (118, 119).

En 1956 REISSMAN y DIETRICH (195) demostraron que la ferritina se encontraba en sangre circulante en 8 pacientes con hepatitis vírica aguda y un caso con atrofia aguda amarilla hepática. En otros 9 pacientes con hepatitis infecciosa la ferritina no pudo

ser detectada; tampoco en 16 casos de cirrosis y uno de HI, y aunque se demostró una marcada ferritinemia en 6 pacientes con enfermedad de Hodgkin con afectación hepática no se encontró esta elevación en aquellos casos que respetaban el parénquima hepático. Estos autores atribuyeron la alta concentración encontrada con su técnica de inmunoprecipitación cuantitativa a la descarga de la ferritina procedente de las células hepáticas en necrosis.

Estudios más recientes utilizando el RIA han demostrado que las concentraciones de ferritina sérica están anormalmente elevadas en pacientes con enfermedades hepáticas y crónicas.

Así LIPSCHITZ (151) encontró elevaciones de la ferritina en presencia de enfermedad hepática en 37 pacientes con una ferritina media de 509 y con un rango de 25 á 3.229 ng/ml. La ferritina en 24 pacientes con enfermedad alcohólica hepática y anemia era de 516 ng/ml. y de 461 ng/ml. en 8 sujetos con hepatitis vírica, no observando ninguna relación entre la ferritina sérica y los valores de transaminasas o de bilirrubina sérica.

En 9 pacientes adicionales con hepatopatía y proceso inflamatorio la ferritina media fué - 801 con valores entre 304 á 1.417 ng/ml.

La deficiencia de hierro se demostró en 7 enfermos con enfermedad hepática; en ellos los valores de ferritina fueron inferiores a la media de su grupo con valores no superiores a 120 ng/ml.

Los valores de ferritina de estos pacientes son inapropiadamente elevados para el hierro de los depósitos, alcanzando valores semejantes a los de los procesos inflamatorios excepto para aquellos casos en que el hierro medular se halla aumentado y los niveles de ferritina están significativamente -- más elevados que en la inflamación.

Todo ello queda reflejado en la siguiente Tabla:

<u>MED. OSEA</u>	<u>CONTROL</u> (ng/ml)	<u>INFLAMACION</u> (ng/ml)	<u>HEPATOPATIA</u> (ng/ml)
Ausente	6 (1-37)	21 (16-28)	69 (25-91)
Disminuído	51 (21-163)	146 (47-296)	182 (91-368)
Moderado	159 (60-253)	581 (129-1138)	622 (304-1257)
Aumentado	589 (442-669)	922 (290-1358)	1631 (1201-2077)

MARCUS (157) estudia 42 pacientes (11 con cirrosis alcohólica y 31 con hepatitis crónica) de los cuales 18 (42%) poseían valores elevados de ferritina, el valor medio fué de 364 ng/ml. (10-3232).

ROCA MARTINEZ (197) encuentra valores elevados en las hepatopatías agudas aunque sin relación con las transaminasas. Sólo estudia dos casos de hepatitis aguda con una ferritina media de 290 ng/ml.

SHEEHAN (204) en casos de hepatopatías activas encuentra siempre ferritinas superiores a 150 - ng/ml, con depósitos de Fe normales. Sin embargo los casos de ferritinas normales debían ser considerados como pacientes afectos de una deficiencia férrica.

EASTHAM (68) estudia 25 pacientes afectos de hepatopatía aguda tóxica por sobredosis por Paracetamol, examinando la correlación entre la ferritina sérica y los niveles de transaminasas y el grado de daño hepatocelular mediante su estudio histológico, - realizando tomas sanguíneas durante 4 días.

Separa los pacientes en tres grupos: en el 1°. sin daño hepático; en el 2°. fué moderado y el 3°. fué grave.

En el 1°. la ferritina media fué de 166 ± 63 ; en el 2°. de 359 ± 196 y en el 3°. de 1745 ± 483 ng/ml.

No hubo una clara correlación entre esta elevación de ferritina y los niveles de transaminasas

en cada grupo; pero si se consideraban las elevaciones de la ferritina sérica respecto a los valores iniciales sí que existía correlación. Sugiriendo el autor que este test de la ferritina podría ser un índice muy útil como control de los pacientes sometidos a terapéuticas con drogas hepatotóxicas.

La anemia en las hepatopatías crónicas es muy frecuente presentando unas características especiales, según el mecanismo causal, que podrían ser resumidos en (41):

- Pérdidas sanguíneas.
- Destrucción excesiva hemática.
- Disminución de la formación eritroidea.

Los cambios morfológicos de los hematíes - pueden reflejar deficiencias específicas bien férricas o de ácido fólico, o depender de cambios en la composición de la membrana de los hematíes, en relación con el grado de colostasis (240, 241).

Por otra parte las hemorragias en estos pacientes son muy frecuentes debido tanto a alteraciones en la coagulación, como ulceraciones de las mucosas o roturas venosas por aumento de su presión. En ausencia

de hemorragias es más frecuente la hemosiderosis sobre todo en aquellos pacientes con historia de ingesta alcohólica crónica (138).

La anemia de estos pacientes suele ser macrocítica en ausencia de pérdidas sanguíneas (aunque también puede ser normocítica, o microcítica hipocrómica, según el mecanismo responsable) dependiendo de una hemolisis crónica extravascular, poco intensa, no relacionada con la hiperlipemia (241), debiéndose fundamentalmente al secuestro de hematíes en la corteza esplénica congestionada. Además, la médula ósea no es capaz de compensar este aumento de la destrucción, a lo cual se pueden asociar otros factores como la deficiencia de ácido fólico, sobre todo si se acompaña de alcoholismo crónico (138), probablemente en relación a la dieta insuficiente de estos pacientes (41).

PRIETO (187) estudia enfermedades agudas y crónicas hepáticas, encontrando elevaciones de la ferritina sérica importantes, excepto en dos ocasiones, las hembras en edad fértil y los pa--cientes con historia hemorrágica reciente. Encuentra así mismo que estos niveles varían con las transaminasas y con la concentración de Fe hepático, pero no se correlaciona bien con ninguno de los dos factores por separado.

No encuentra correlación entre la ferritina sérica y la sideremia y la TIBC. La relación pues era entre el índice aspartato-transaminasa x Concentración de Fe hepático; implicando pues que la ferritina dependía a la vez del grado de citolisis hepática y del acúmulo de Fe hepático.

Así el autor selecciona los siguientes pacientes:

A) 13 pacientes afectos de enfermedad hepática aguda de etiología no alcohólica (8 hepatitis viral, 3 intoxicaciones por paracetamol, 2 casos de hipersensibilidad al halotano).

El valor medio de la bilirrubina total -- fué de 13'8 mg/100ml. las aspartato transaminasas de 421 mU/ml.

B) 24 pacientes con enfermedad alcohólica hepática, 21 de ellos con comprobación histológica, que demostró cirrosis en 14. El resto mostraba distintos grados de hepatitis alcohólica, esteatosis y fibrosis.

C) 19 pacientes con cirrosis criptogenética, varios de ellos con enfermedad hepatocelular ac-

tiva (valor medio de GPT=109 \pm 39 mU/ml. y 11 casos - de Cirrosis Biliar Primaria.

La ferritina estaba elevada en un gran porcentaje de todos los enfermos. Los valores más altos (27.600 ng/ml) se encontraron en pacientes con necrosis hepática viral o inducida por drogas, pero también aparecían valores medianamente elevados en pacientes con cirrosis (valores entre 300 y 1250 en las cirrosis criptogénicas y entre 300 y 2900 en cirrosis alcohólicas, probablemente relacionado con el aumento de la absorción férrica inducido por el alcohol y la supresión directa de la eritropoyesis producida por esta sustancia)(41).

Estaban pues los valores muy elevados independientemente de la etiología del proceso.

Los valores más descendidos (dentro de los límites normales de 110-300 en el varón y de 13-125 ng/ml en la hembra) en los sujetos con hemorragias -- frecuentes y en las mujeres en edad fértil, pero nunca llegaban a los valores de deficiencia férrica, ya revisados en otra sección.

En 6 pacientes con ictericia obstructiva - quirúrgica la ferritina oscilaba entre 70-1550 (media

de 837 ng/ml). En 6 pacientes con carcinoma primario y metastásico hepático los valores oscilaban entre 140 y 3000 (media de 805 ng/ml). En los pacientes con enfermedad hepatocelular activa las alteraciones del nivel de las GOT se acompañaban de cambios proporcionales de la ferritina sérica. Cuando esta relación se refería al % del valor inicial era estadísticamente significativa ($r=0'73$). También se encontró esta relación significativa en 63 pacientes con enfermedad aguda y crónica entre ferritina y GOT; sin embargo si se eliminaban del cálculo los valores más elevados de la ferritina (superiores a 1200) observados en 7 pacientes con GOT superior a 500 UI/l, esta correlación desaparecía.

A pesar de que la ferritina no muestra correlación con el contenido de Fe hepático o con la GOT como variables por separado, sin embargo sí que existe esta correlación con el producto de ambas ($r = 0'95$).

El efecto de la necrosis hepatocelular en el nivel de la ferritina sérica se observa también al encontrar una relación lineal entre el cociente ferritina/GOT y las concentraciones de Fe hepático en todos los pacientes estudiados.

Es evidente pues que en estos trastornos la ferritina no se correlaciona con el estado de los depósitos de Fe ya que sus valores son más elevados que los esperados, por lo que el daño hepatocelular juega un papel fundamental, como se demuestra al encontrar los valores más elevados en los sujetos afectos de necrosis parenquimatosas.

De todas maneras es lógico que la ferritina se correlacione con el producto de Ferritina x Concentración de Fe hepático; ya que el contenido de ferritina intracelular depende de la concentración de Fe hepático, el cual varía de paciente a paciente, independientemente de su enfermedad hepatocelular.

Los valores de ferritina en estos pacientes no reflejan pues el nivel de los depósitos de Fe, sin embargo sí se correlaciona con el cociente de ferritina/GOT, y por tanto da una información empírica sobre la concentración de Fe hepático, de tal manera que el cociente superior a 60 indica generalmente un exceso notable de Fe, mientras que los inferiores a 20 están asociados con acúmulos normales y los inferiores a 10 con acúmulos inferiores a lo óptimo.

En sujetos normales no es infrecuente de--
tectar histológicamente la presencia de Fe en el híga

do. La siderosis hepática puede ser clasificada en - grados utilizando criterios histológicos (189): los grados 1 y 2 son compatibles con la normalidad y el grado 0 suele indicar depósitos disminuídos; la valoración bioquímica cuantitativa directa de la concentración de Fe hepático, es el método más preciso para determinar el contenido del mineral (18) y ha permitido establecer que la sobrecarga de Fe puede producirse a partir del grado 2.

El exceso de Fe de los depósitos sobreimpuesto a la cirrosis sucede fundamentalmente unido a dos circunstancias; en la cirrosis alcohólica y en el 20% de los sujetos cirróticos a los que se ha -- practicado un shunt porto-cava (19).

El mecanismo por el que algunos pacientes con cirrosis acumulan secundariamente grandes cantidades de Fe, no está claro. Aproximadamente el 35% - de los pacientes con cirrosis alcohólica o no alcohólica, muestran una absorción de Fe aumentada con respecto al estado de sus depósitos (91).

Varios factores han sido implicados en este aumento de la absorción: El alcohol favorece la - absorción por un mecanismo directo, estimula la se--

creción de ClH y éste facilita la solubilización del ion férrico, haciéndole más fácilmente absorbible -- (189). En la cirrosis alcohólica, además el contenido de Fe hepático se correlaciona con el contenido de Fe de la bebida etílica ingerida (19). Hay que -- destacar sin embargo que la concentración de Fe en hígado rara vez supera el 1 % del peso seco en las cirrosis, mientras en la hemocromatosis idiopática -- no tratada supera habitualmente el 2 % (19).

El déficit de ácido fólico y el aumento de la hemólisis son otros mecanismos que se invocan para explicar la hemosiderosis asociada a la cirrosis (91). El que la insuficiencia pancreática favorezca la absorción ha sido discutido (189).

E-5)

FERRITINA SERICA DURANTE LA INFLAMACION

La anemia que acompaña a los síndromes infecciosos-inflamatorios (APC) está caracterizada por (16, 43):

a - Disminución de la sideremia y de la -- TIBC, producida por múltiples mecanismos, ya directamente lesionando los hematíes circulantes o sus pre-- cursores medulares, bien deprimiendo la médula ósea o aumentando la hemolisis extravascular o indirecta-- mente por una reacción antígeno-anticuerpo.

b - Liberación del Fe del SRE al plasma, -- disminuído.

c - Disminución de la vida media de los hematíes.

d - Hipoproliferación medular.

El problema fundamental es dilucidar cuál - es el mecanismo causal de este tipo de anemias.

Según CARTWRIGHT (43) los criterios para definir esta anemia son:

- 1 - Es una anemia en un proceso crónico de más de un mes de evolución.
- 2 - La anemia es moderada y estable con unos valores de Hto entre 28-38 para varones y 26-36 para hembras.
- 3 - Con un índice reticulocitario menor de 2%, con una relación medular E/G de 1/2 o inferior, con una morfología de la médula eritroide normal.
- 4 - Sideremia inferior a 65 ng/100ml. con depósitos de Fe medular presente o aumentados.
- 5 - TIBC inferior a 350 ng/100 ml. e índice de saturación normal.
- 6 - Disminución de los sideroblastos medulares (inferior al 10%).
- 7 - Ausencia de enfermedad renal, terapia citotóxica, pérdidas sanguíneas o metástasis medulares de tumoraciones.

Por último podríamos señalar que la absorción de Fe en estos sujetos se halla deprimida (47, 240, 241).

Casi todos los pacientes con endocarditis bacteriana subaguda, más de 1/4 de los pacientes en tratamiento con tuberculostáticos y una significativa proporción de pacientes con empiema, abscesos pulmonares, bronquiectasias, osteomielitis, artritis -- reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros tipos de colagenopatías y procesos inflamatorios-infecciosos crónicos padecen este tipo de anemia, en la que destaca que la Hb se suele mantener estable alrededor del 60% de su valor normal (17).

Los hematíes suelen ser normocíticos y -- normocrómicos aunque también es frecuente la HIPOCROMIA (49). La característica más importante es la hiposideremia que se desarrolla de manera precoz (menos de 34 h) (43), la disminución de la TIBC se debe a 2 fenómenos asociados, una disminución de su síntesis y un aumento en su catabolismo por su consumo en los focos inflamatorios.

Quizás el mayor problema en la patogenia de estas anemias sea el dilucidar, la importancia del

papel que pueden desempeñar: 1) la disminución de la síntesis de eritropoyetina y 2) la respuesta alterada de la médula a la eritropoyetina.

ZUCKER (251) estudió 6 sujetos sanos; 13 -- afectados de anemia por inflamación-infección; y 18 por anemia de tumoraciones, midiendo en ellos la actividad de la eritropoyetina sérica y estudiando la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina. Para ello valoró la síntesis de Fe-Hem en suspensiones de médula cultivada durante tres días con y sin adición de eritropoyetina.

Los resultados mostraban que la síntesis de Hem era mayor en los cultivos tratados con eritropoyetina, aumentando en un 66 ± 8 % en sujetos normales; -- 10 ± 10 % en pacientes con infección y 31 ± 5 % en los afectos de tumoraciones.

Los niveles de eritropoyetina serían infe-- riores a lo debido para el grado de anemia en los pa-- cientes afectados de inflamación-infección, pero no suce-- dería ésto en los efectos de tumoraciones. En estos últimos no pudieron detectarse inhibidores plasmáticos -- para la eritropoyetina; de tal manera que el autor de-- fine dos mecanismos patogénicos distintos: una respues

ta normal de la médula ósea, pero con niveles de eritropoyetina inferiores a la demanda en la infección-inflamación y una disminución de la respuesta medular a la eritropoyetina en los pacientes afectados de tumoraciones.

De esta manera el fallo relativo de la médula ósea para aumentar la eritropoyesis en respuesta a la modestamente acortada vida media del hematíe, se debe a los mecanismos referidos anteriormente. La médula ósea puede aumentar su producción eritroidea por un factor de 5 á 8 con tal de que la producción de eritropoyetina se eleve proporcionalmente y la -- respuesta normal de la médula se mantenga.

En este estudio ZUCKER consigue un aumento del 66 ± 8 % en las médulas normales. En un grupo de pacientes con tumoraciones pero sin anemia, la eleva-- ción fué del 79 ± 18 %, muy próxima a la normalidad; - sin embargo estos pacientes tenían la enfermedad en estadios poco avanzados y no habían sufrido técnicas quirúrgicas, en comparación de los pacientes afectados de tumoración + anemia. Este estudio sugiere que un factor importante en las anemias de las tumoraciones es la poca respuesta medular a la eritropoyetina, pero no sucede lo mismo en las APC por inflamación-in-

fección. La producción de este efecto tumoral no es clara interviniendo tal vez la producción de catabolitos por el tumor, la secreción de sustancias inhibitoras fisiológicas de la eritropoyesis o alguna forma de competición metabólica (251).

KURNICK (37) ha observado valores significativamente más bajos de eritropoyetina sérica en la anemia por inflamación-infección que en los casos de anemias carenciales.

WARD (252) no ha observado correlación entre los niveles de eritropoyetina y el grado de anemia en los pacientes afectados de tumoraciones.

En el estudio de ZUCKER (251) los niveles de eritropoyetina en los pacientes con tumoraciones estaban por encima de la normalidad con una correlación lineal entre el grado de anemia y el nivel de eritropoyetina.

La discrepancia de resultados quizás se deba al sistema de selección de pacientes, ya que la mayoría de los pacientes del estudio de WARD (232) eran linfomas mientras que en el trabajo de ZUCKER (251) eran tumoraciones sólidas, con alteración pues en los

distintos estados nutritivos de los pacientes, dato - muy importante ya que puede afectar a los niveles de eritropoyetina.

La posibilidad de un inhibidor de la eritropoyesis se consideró en su trabajo, aunque no llegó a ser demostrado.

Sin embargo DAIMIAK (61) que investiga 17 pacientes afectos de lupus sistémico o artritis reumatoide, empleando un sistema de cultivo del coágulo -- sanguíneo, encuentra los siguientes resultados:

Mientras el suero del donante normal y del paciente no anémico no alteran la formación de colonias derivadas de la unidad eritroide (CFU-E) de las células medulares normales (media de 74 ± 12 colonias/ 6×10^4 células) los sueros de 10 pacientes anémicos -- inhibieron la formación de colonias (media de 36 ± 6 colonias/ 6×10^4 células) identificando la función inhibidora en una inmunoglobulina que no precisa de la -- presencia de complemento para su actividad. Su presencia está relacionada con la actividad de la enfermedad. Puede ser suprimida o eliminada mediante el tratamiento con corticosteroides o por plasmaferesis. Queda claro pues el papel que éste inhibidor de la --

eritropoyesis tiene en pacientes afectados de procesos colagenóticos con anemias.

La naturaleza del antígeno sobre el que actúa el inhibidor (Ig que actúa como AC) es desconocido, siendo los determinantes H.L.A. una posibilidad; estos antígenos existen sobre las células precursoras medulares, pero no en los hematíes maduros circulantes.

DOUGLAS (64) encuentra valores de eritropoyetina elevados tanto en las APC por inflamación-infección o malignidad; si bien estos valores eran menores que los padecidos para el grado de anemia, considera que no son suficientes para explicar la respuesta hipoproliferativa medular, criticando los resultados obtenidos por ZUCKER (251) ya que utiliza técnicas de cultivo "in vitro" no extrapolables sus resultados a la clínica humana; en el estudio de DOUGLAS los casos de APC por inflamación no eran distinguibles patogénicamente de los casos por tumoraciones.

Los resultados de sus estudios ferrocínicos confirman la naturaleza hipoproliferativa de la APC, reflejando una deficiencia férrica (disminución de la sideremia, del % de saturación, rápido --

aclaramiento sanguíneo, y aumento de la utilización -
férica y de la protoporfirina eritrocitaria). Demues
tra que la proliferación medular en estos pacientes -
es tan activa como cabría esperar en relación a la sid
deremia. Es pues el aporte insuficiente de Fe a la méd
dula eritroide (permanece fagocitado en el SRE) el --
factor predominante en la APC. El descenso de la sidem
remia sería el reflejo del bloqueo de la liberación -
del Fe por el SRE y a partir de los parénquimas. Pro-
duciéndose una disminución de la liberación del Fe --
por el SRE tanto a partir del pool lábil como del pool
tardío, estando la ferritina sérica en relación invers
sa con la cantidad de Fe liberado en la fase precoz -
por el pool lábil (47).

El nivel de la ferritina sérica se ha en--
contrado elevado en relación al Fe total del organis-
mo en los síndromes inflamatorios, aunque está en es-
trecha relación con la cantidad de Fe depositado en -
el SRE determinado mediante el Perls (29, 151).

Podría pensarse que el exceso de Fe secuest
trado por el SRE sería el reflejo de un aumento de la
producción intracelular de ferritina y hemosiderina,
pero es difícil pensar que la cinética del Fe del SRE

sea pasiva y esté condicionada únicamente por el tamaño del pool de reserva. Probablemente el estímulo para la síntesis de ferritina depende también directamente de la inflamación o que es secundario a la inhibición de la liberación del Fe a la transferrina (47).

Sabemos que el Fe estimula la síntesis de la ferritina en pocas horas (58) y que un aumento del anabolismo de esta proteína se acompaña de una mayor proporción de Fe Hem que penetra en la SRE. La Lactoferrina es posible que tenga algún papel, aunque pequeño, en la hiposideremia, liberándose de los polinucleares neutrofilos y entrando en competición con la transferrina plasmática (47).

Los episodios febriles agudos tras la administración de vacuna tífica producen hiposideremia -- que se normaliza al cesar la fiebre (17). Ninguna bacteria ni sus productos tóxicos parecen relacionados con estos fenómenos, ya que la producción de abscesos asépticos en perros produce el mismo fenómeno, dando un bloqueo en la utilización del Fe derivado del catabolismo de los hematíes, estado que persiste mientras no cese la inflamación (57).

Es cierto que la absorción intestinal de Fe está disminuída pero ello no explica la rapidez de

la disminución del Fe con la fiebre. El Fe endovenoso de estos pacientes es rápidamente aclarado desde el plasma a los tejidos (el 60% hacia el hígado comparado con el 38% en condiciones normales) (17).

Estudios midiendo la protoporfirina eritrocitaria (133) sugieren que la incorporación de Fe al hematíe en los enfermos afectos de APC está disminuída, existiendo pues un aumento de la incorporación del Fe al SRE y un defecto en su liberación.

ELIN (71) en 1977 intenta demostrar el efecto de la fiebre inducida con endotoxinas y etiocolanolona sobre el metabolismo del Fe en 18 voluntarios sanos.

Mientras la endotoxina parece producir un efecto general, la etiocolanolona produce una reacción inflamatoria local, y se postula que ambos producen fiebre por la liberación de un pirógeno endógeno celular. El tiempo que se requiere para el desarrollo de una lesión inflamatoria producida por etiocolanolona es mayor y por tanto se les administraba a los sujetos nueve horas antes que a los pacientes con endotoxinas, de tal manera que los resultados de ambos grupos sobre el metabolismo del Fe fueran proporcionales al

tiempo de aparición de la fiebre. Con un retraso de - cuatro horas y de trece horas para endotoxina y etio- colanolona respectivamente, la fiebre se elevó y el - Fe disminuyó; la respuesta de la ferritina fué menos intensa y su nivel aumentó a las veinticuatro horas - alcanzando el máximo a los 3 - 4 días y persistiendo aún elevada a los 11 días, aunque a niveles inferio-- res. El Fe permaneció disminuído durante veinte horas e inclusive en algunos casos hasta la veinticuatro ho- ras siguientes, mostrando una discreta correlación -- con el grado de fiebre.

Aunque la inflamación afecta a la absorción de Fe y al intercambio con el parénquima hepático, lo sucedido en esta experiencia informa del papel predo- minante en el metabolismo del SRE. Efectos similares en los estados postoperatorios también han sido infor- mados presumiblemente debidos a la inflamación (152).

Cuando se deposita Fe en la célula RE a - través de una dosis de Fe dextrano, tanto el Fe como la ferritina se elevan. En la deficiencia de Fe, las transfusiones de eritrocitos no viables, producen -- elevaciones de sideremia aunque no de la ferritina - sérica (52).

Estos ejemplos confirman que el Fe plasmático refleja la conducta de la célula RE en procesos en los que se destruye el hematíe, respecto a la liberación de Fe al plasma y que la ferritina sérica refleja la actividad de síntesis de ferritina tisular.

De esta manera un simple episodio de fiebre y/o inflamación parece restringir la liberación de Fe por el SRE (células que regulan el nivel de Fe plasmático y son responsables de las variaciones diurnas) llevando a una hiposideremia y una estimulación de la producción de ferritina durante un período prolongado.

BIRGEGARD (36) en 1978 demuestra como la elevación de la ferritina sérica durante la infección aguda es de larga duración, llegando en algunos casos hasta a 5-6 semanas, a pesar de que en muchos casos el paciente se había recuperado de la infección; sugiriendo que el fenómeno se producía por un aumento de la síntesis de ferritina a partir de las células inflamatorias dañadas; sin embargo el estudio se hizo en enfermos cuya fase inicial de la enfermedad no pudo ser valorado. En un estudio posterior (37) selecciona un grupo de 8 pacientes hospitalizados afectados todos ellos de procesos renales que obligaron a un --

transplante renal y bajo tratamiento inmunosupresor - y por tanto con una alta incidencia de procesos infecciosos.

Se demostró que estos pacientes tenían elevaciones de la ferritina sérica durante los procesos infecciosos tanto bacterianos como víricos. La ferritina comenzó a elevarse en 1 ó 2 días después de que se elevara la temperatura. El pico máximo de ferritina se alcanzó a la semana de comenzar la fiebre; excepto en dos casos con valores extremadamente altos - donde el pico se alcanzó después de 10 y 14 días. Variando pues entre 1'5 y 14 días el tiempo en que se mantenía el pico.

En algunos casos la disminución de la ferritina fué muy rápida, inferior a 2-3 días (1'5) quizás debido al efecto del tratamiento inmunosupresor - sobre la síntesis proteica. Se ha pretendido que los corticosteroides pueden liberar el Fe del SRE al plasma en pacientes afectados de inflamaciones crónicas, pero no se ha realizado ningún estudio con dosis tan elevadas como las empleadas en estos pacientes (0'7mg/Kg/día).

La ferritina se elevó en estos pacientes - en 2 ocasiones:

a - Postoperatorio con o sin infección.

b - Tras infecciones.

En el caso del postoperatorio no excede -- nunca de 400 ng/ml.

El rechazo del transplante no produjo alte ración de la ferritina.

En conclusión en este estudio se demostró como aún en pacientes inmunodeprimidos se producen -- elevaciones de la ferritina sérica en los episodios - infeccioso-inflamatorios.

DOUGLAS (64) encuentra los siguientes valores en casos de APC:

	HTO	VCM	HCM	PERLS	FERRITINA
Pancreatitis aguda	37	92	32	3+	464
Quemadura infectada	34	90	31	2+	621
Celulitis	31	83	27	1+	150
Artritis Reumatoide (A.R.)	32	89	28	1+	98
A.R.	28	78	24	3+	343
A.R.	34	79	25	1+	132
Polimialgia idiopát.	26	77	25	3+	197

MARCUS (157) estudia 11 pacientes con úlcera gastroduodenal activa y 19 colitis ulcerosa, encontrando sólo elevaciones de la ferritina en 4/31 (13%), con valores entre 10 y 786 ng/ml. en la totalidad del grupo y en los que la presentaban elevada entre 190 y 786 ng/ml.

ROCA MARTINEZ (197) estudia 10 anemias por inflamaciones crónicas encontrando valores medios de 187'5 ng/ml. y 10 casos de pancreatitis agudas con ferritina media de 473'8 ng/ml.

SIIMES (206) estudia en niños de 6 meses á 15 años las variaciones que las inflamaciones produ--cen en los niveles de ferritina sérica, encontrando - elevaciones importantes.

	<u>Nº.</u>	<u>FERRITINA (ng/ml)</u>	<u>RANGO</u>
Otitis media	8	39	6-185
Infec. resp. alta	12	167	18-510
Infec. resp. baja	7	115	28-320
Gastroenteritis	6	79	28-195
FUD	12	138	17-262
Normales	486	30	7-148

LIPSCHITZ (151) encontró en 192 pacientes con anemia de procesos crónicos, que la ferritina me-

dia era de 180 ng/ml, y el 43% de estos pacientes tenían niveles superiores a 300 ng/ml. La causa más frecuente de la anemia de estos pacientes era la inflamación. En 39 de ellos, con procesos inflamatorios los valores hematológicos eran, Hto = $30 \pm 4\%$; sideremia = 38 ± 11 ; TIBC = 227 ± 81 ; % saturación = $18 \pm 5\%$. La ferritina sérica fué de 305 ng/ml. con unos límites entre 10 y 1650 ng/ml. Este autor no encontró relación entre el nivel de ferritina sérica y la duración, severidad o tipo de proceso inflamatorio. Los valores de ferritina estaban en relación con los grados de depósito de hierro medular, pero de manera desproporcionada.

La severidad de la anemia de la artritis reumatoide (AR) está directamente relacionada con el estado de actividad de la enfermedad y la efectividad de su tratamiento requiere un estudio del aspirado medular para la valoración de los depósitos de Fe del SRE, ya que una terapia marcial podría sólo contribuir a aumentar aún más estos depósitos, por el bloqueo en la liberación del SRE.

Como estos enfermos se hallan sometidos a terapéuticas que pueden producir pérdidas crónicas sanguíneas a partir del tubo digestivo (corticoides, áci-

do acetil salicílico...) es de suma importancia establecer bien la necesidad de esta suplencia férrica.

BENTLEY y WILLIAMS (29) en 1974 estudian - 60 pacientes (9 varones y 51 hembras) afectos de AR - con unas edades comprendidas entre 38 y 71 años; ninguno de ellos estaba siendo cometido a terapia marcial, ni transfusiones sanguíneas en los 12 meses anteriores.

Seleccionan un grupo de pacientes con sospecha de déficit de Fe y comparan los tests habituales con la ferritina sérica:

	SIDEREMIA (< 60ng/%/ml)	% SATURACION (< 16 %)	TIBC (> 400ng/ml)
Nº. pacientes	37	32	7
FERRITINA (mg/ml)	207+283)	194+291	46+37'5

No encuentra diferencias significativas según el estudio medular y los índices de VCM, HCM, sideremia y % saturación de transferrina, minimizando - su valor como índice seguro de ferropenia. Sin embargo la TIBC va progresivamente disminuyendo con el aumento de los depósitos medulares.

Los valores de ferritina en relación con los depósitos son:

<u>GRADOS</u>	<u>FERRITINA (ng/ml)</u>
0	38 \pm 19
1	53 \pm 21
2	200 \pm 142
3	698 \pm 500

En la deficiencia férrica simple la concentración de ferritina sérica es generalmente menor (12 ng/ml (2)). En este estudio sólo 3/13 casos estaban por debajo de este nivel, aunque ningún enfermo con Fe medular tingible poseía concentraciones de ferritina sérica inferiores a 20 ng/ml.

Supone una gran dificultad diagnóstica valorar el papel que una carencia asociada de Fe puede jugar en el determinismo de esta anemia.

La ferritina sérica puede ayudar en este sentido. En efecto con parámetros convencionales de déficit de hierro una ferritina normal o elevada denota la convención del estado de hierro.

Las bajas concentraciones de Fe sérico y % de saturación, junto al aumento en los depósitos medu

lares encontrados en los pacientes de este estudio -- (41/60) demuestran como es importante la mala movilización del Fe del SRE en las APC.

Por lo que se concluye que sólo los pacientes con ferritinas inferiores a 12 ng/ml deben ser -- tributarios de suplencias férricas. Concentraciones -- superiores a 200 ng/ml indican una clara contradicción para la terapia marcial. Concentraciones normales excluyen la deficiencia férrica como factor contribuyente de la anemia.

Todos estos datos fueron confirmados por -- SMITH (209) en 1977.

E-5:1)

INFLAMACIONES AGUDAS Y FERRITINA:

Al igual que la crónica, la inflamación aguda afecta la cinética del metabolismo del Fe en muchos aspectos. La absorción del Fe alimentario disminuye durante la inflamación y un bloqueo de la liberación del Fe del SRE al plasma han sido comprobadas tanto en enfermedades infecciosas como inflamatorias; valores elevados de ferritina han sido encontrados por diferentes autores durante la infección e inflamación, así como en estudios experimentales (28, 73, 151, 152, 195, 205, 206).

Con relación a las inflamaciones agudas asépticas en el hombre sólo conocemos en la literatura, un trabajo realizado por BIRGEGARD (38) en 1979, en relación al estudio de las alteraciones del metabolismo del Fe con especial referencia a la ferritina en los Infartos Agudos de Miocardio.

El infarto de miocardio es un buen modelo de inflamación aséptica "in vivo", ya que conocemos las causas de la reacción inflamatoria, su diagnóstico resulta de gran sencillez y es posible, ya que --

los enfermos son hospitalizados en el momento agudo, - determinar el momento exacto en que se produce la elevación de la ferritina.

BIRGEGARD (38) estudia 9 pacientes (7 varones y 2 hembras) con edades entre 58 y 63 años. Fueron admitidos en el hospital aproximadamente a las 4 horas de la aparición del dolor y trasladados todos ellos a la UCI del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de Uppsala (Suecia), las muestras de sangre fueron recogidas cada 3 horas/24 horas primeras y posteriormente cada 24 horas. El tiempo medio de observación fué de 14 días (9-20) y obtuvieron los siguientes resultados:

8/9 pacientes tuvieron una elevación significativa de la ferritina sérica. Dos casos tuvieron -- una ferritina elevada en su admisión, uno de los cuales no tuvo elevaciones a partir de ese nivel.

En los otros casos las elevaciones fueron - del orden del 208% con respecto a los valores del ingreso.

De los 7 pacientes con valores normales basales, 4 tuvieron elevaciones de la ferritina por enci

ma de los valores normales (límites superiores normales para varones = 246; para hembras = 180 ng/ml.)

Las elevaciones fueron en 4 pacientes muy precoces (menos de 24 horas).

El valor medio para todos los pacientes - fué de 30 horas,

La elevación de la ferritina se mantuvo - 3'8 días (2'5 - 8).

De los 8 pacientes con elevaciones de la ferritina sólo 1 volvió a sus valores basales, permaneciendo los demás en una elevación promedio de 70%.

Una elevación de la sideremia de poca duración (12 horas) se obtuvo en 6/9 casos, esta elevación no era explicable por la variación diurna de la sideremia.

En 5 de los pacientes esta elevación fué seguida de valores por debajo de la normalidad durante los 5 días siguientes. En 2 de los pacientes que no mostraron esta disminución de la sideremia, ya tenían valores disminuídos en su admisión.

La transferrina no mostró variaciones significativas. No se demostró correlación entre la sideremia, ferritina, transaminasas o LDH.

No existía correlación entre el n°. de días con fiebre y la magnitud de los niveles de ferritina.

ELIN (73) ha demostrado que la ferritina - sérica aumenta en respuesta a la inflamación experimental inducida por endotoxinas y etiocolanona. El trabajo de BIRGEGARD (38) demuestra que esto también es cierto para el infarto agudo de miocardio. Es de destacar que estas elevaciones eran más pequeñas que en las infecciones agudas estudiadas por BIRGEGARD en -- sus trabajos anteriores (36, 37).

El intervalo medio de 30 horas entre el comienzo del dolor y la primera elevación significativa de la ferritina es quizás demasiado largo, y podría explicarse porque el intervalo de recogida de las muestras entre las primeras 24 horas y las siguientes es de 9 á 24 horas y es probable que el intervalo se sitúe entre las primeras 24-30 horas, lo cual está en -- concordancia con los datos suministrados por ELIN (73) quien muestra que en su ensayo de inflamaciones experimentales se produce casi después de las primeras 24 - horas.

En la infección aguda la elevación de la ferritina se mantiene durante una semana (36, 37). En el infarto se mantuvo durante 3'8 días.

Otro dato de interés es que la ferritina no volvió a sus niveles basales excepto en un caso, manteniéndose con una elevación media del 70% (14-238%). Sin embargo, el estudio de BIRGEGARD no permite conocer si estos valores volvieron a sus niveles basales al cabo del tiempo.

No se encontró relación entre los niveles de ferritina y la extensión y el lugar del infarto, aunque el n°. de enfermos estudiados por este autor es demasiado pequeño.

Estos resultados podrían ser la expresión de un aumento en la síntesis de ferritina como ha sido demostrado repetidamente en la infección (37, 223).

El Fe es un estimulante natural de la síntesis de ferritina por el SRE (58). Durante la inflamación el Fe se acumula en el SRE por varios mecanismos fundamentalmente un bloqueo de su liberación por el SRE (43, 64, 251). Se ha demostrado que el Fe⁵⁹ incorporado a la ferritina hepática y esplénica en la -

rata (223), aumenta un 85% en esta situación experimental de inflamaciones.

El problema de si los aumentos de la ferritina se deben a una destrucción celular cardíaca y su liberación, o bien a un aumento de su síntesis, sólo podría ser detectado disponiendo de un radioinmunoensayo de ferritina cardíaca, en estos momentos no disponible.

Por último hemos de señalar la sorprendente elevación de la sideremia en las primeras 12 horas observada en la mayoría de los pacientes. Esta elevación coincide con la de la mioglobina, proteína que contiene Fe y que podría estar relacionada en este hecho. Sin embargo no existe correlación entre los niveles de mioglobina y la sideremia; además la mioglobina sólo puede transportar dos átomos de Fe por molécula y se liberan 5.000 $\mu\text{g/l.}$ de mioglobina por término medio, con lo cual no se puede explicar la elevación de la sideremia por sólo este mecanismo (sólo hasta 18 $\mu\text{mol/l.}$). La subsiguiente disminución de la sideremia sucede antes o al mismo tiempo que la elevación de la ferritina. Es sugestiva la hipótesis de que el transporte del Fe por la molécula de -

la lactoferrina al SRE, puede tener cierta importancia en la acumulación del Fe en el SRE y en la eventual estimulación de la síntesis de ferritina (38).

Los datos de BIRGEGARD (38) pueden ser resumidos de la siguiente manera:

Paciente	Ferritina ingreso	Nivel máximo	Nivel final	Diferencia nivel basal y máximo		Diferencia nivel final - basal		Horas dolor y ferritina	Días admisión nivel máximo
				Absoluto	%	Absoluta	%		
1	80	565	270	485	600	190	238	16	8
3	160	933	300	773	483	140	88	18	4
4	80	213	122	133	166	42	52	37	3'5
5	78	113	89	35	45	11	14	21	2'5
6	250	539	250	289	115	0	0	33	3'5
7	80	174	170	94	118	90	113	24	6
8	270	357	350	87	32	80	30	?	4'5
9	75	156	95	81	108	20	27	21	2
2	380	412	350						
Medias	161	382	222	247	208	72	70	30	3'8

E-6)

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA-ANEMIA Y FERRITINA

La anemia es una de las manifestaciones - clínicas que con mayor frecuencia acompaña a la INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (IRC); su extraordinaria resistencia a los tratamientos habituales y la complejidad de sus mecanismos patogénicos han motivado multitud de estudios.

Las manifestaciones clínicas de la IRC dependen de la causa fundamental de la enfermedad, sin embargo, la palidez y la anemia son comunes.

El tipo de anemia suele ser Normocítico y Normocrómico (65) pero en ciertos casos se encuentra macrocitosis (hecho explicado por la diversa patogenia de esta anemia) e incluso anomalías de la morfología (burr cells o esquistocitos y células en casco o triangulares), algunas de estas anomalías deben -- ser consideradas como artefactos al realizar los frotis (65).

La función de transporte de los eritrocitos no parece alterada; en el enfermo urémico es ha-

bitual la tendencia a la acidosis metabólica, que al incrementar la p_{50} , favorecería la liberación de oxígeno a los tejidos y por ello inhibiría la secreción renal de eritropoyetina; por otro lado los fosfatos orgánicos eritrocitarios (2'3 -DPG y el ATP) se encuentran elevados, hechos comprobados entre otros -- por ESPINOS y cols. (78). Este metabolito, interme-- diario de shunt de Rapaport-Luebering se fija muy fácilmente sobre la hemoglobina a nivel de la cavidad central sobre la molécula β , ↓ la afinidad de la hemoglobina con el O_2 por un fenómeno de competición estereoquímica. Sin embargo este autor encuentra esta elevación del 2'3 -DPG tanto en la anemia de los renales como en los no urémicos, encontrando un 2'3-DPG, aunque superior al de los sujetos anémicos no urémicos, en valores esperados para la tasa de hemoglobina circulante, pudiendo por tanto atribuirse de manera absoluta a una mayor afinidad de la hemoglobina -- por el oxígeno la falta de respuesta en la secreción de eritropoyetina, que es habitual encontrar en el -- curso de la IRC.

TORRANCE (221) también encuentra un aumento en las concentraciones intracelulares de ATP y - 2'3 -DPG, como respuesta a la anemia y así mismo una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

El recuento total y diferencial de leucocitos y plaquetas suele ser normal, pero pueden sufrir modificaciones por el trastorno primario subyacente. La médula ósea puede ser normal durante mucho tiempo y en las formas evolucionadas puede aparecer una hipoplasia eritroide (65, 78).

Los reticulocitos están normales, lo que concuerda con una producción medular no aumentada (65).

A pesar de que los estudios de Alexeiffen en 1937 y de Nordenson en 1959, citados por PRYOR -- (190), indican que la anemia es independiente de la severidad de la insuficiencia renal y que sólo se relaciona con su duración, la relación entre grado de anemia y grado de IRC ha sido bien demostrada (78, 190).

Se ha demostrado un evidente paralelismo -- entre la reducción del aclaramiento de la creatinina endógena y la disminución en la tasa de hemoglobina, lo que en definitiva es indicativo de que a mayor insuficiencia renal (a mayor destrucción del parénquima funcional) la hipoproliferación medular y por tanto la anemia son mayores (78, 235).

Los diferentes trabajos no muestran criterios comunes, pero en definitiva se puede asegurar --



que con cifras de urea superiores a 100 mg% aparece - la anemia y se agrava con el aumento de la urea, o -- bien con las cifras de creatinina elevadas que supo-- nen en el enfermo hemodializado un reflejo más fide-- digno de su situación metabólica (190).

La trombopatía acompañante, referida ante-- riormente, suele tratarse de una disminución de la -- agregación plaquetaria, de la adhesividad y de la li-- beración del factor 3 plaquetar; el factor plasmático responsable de esta trombopatía, no ha sido reconoci-- do (235).

Los mecanismo patogénicos de esta anemia - son realmente muy complejos, la existencia de ocasio-- nales alteraciones hemostáticas con pequeñas lesiones intestinales sangrantes, así como la existencia de un componente hemolítico moderado, junto a la posibili-- dad de una deficiencia de ácido fólico y/o de hierro son factores a tener en cuenta; cualquiera de ellos, salvo en circunstancias excepcionales, adquiere sufi-- ciente personalidad y debiera ser perfectamente com-- pensado por una adecuada respuesta medular eritropo-- yética; si esto no ocurre así es debido a la aparición de una auténtica insuficiencia medular, con una marca da hipoproliferación eritrocitaria, que mantiene la -

cronicidad de la anemia y explica su mínima respuesta a los tratamientos habituales (78).

Estos mecanismos patogénicos van a ser revisados en mayor profundidad:

1) DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD ERITROPOYETICA:

El intercambio de hierro es normal o se halla moderadamente disminuído, mientras que su utilización es baja. La interpretación de estos hechos no es fácil, ya que puede significar una eritropoyesis ineficaz o bien, una hipoplasia eritroide con un exceso del depósito parenquimal del hierro (82).

La información que nos proporcionan los estudios sobre la cinética férrica, nos indican que el turnover plasmático de hierro y el porcentaje que se incorpora a los eritrocitos está disminuído o todo lo más es normal, lo que demuestra, en sujetos anémicos, la intervención de un factor hipoplásico atribuible a la retención de productos tóxicos (aunque no se ha -- identificado ningún factor específico) hecho comprobado al mejorar de su anemia tras hemodiálisis intensas (ritmos de 10 horas con intervalos de 4 días). Su mecanismo de actuación no es a través de la destrucción

o inactivación de la eritropoyetina, sino que por el contrario se basa en la disminución de la actividad proliferativa de la célula "Stem" unipotencial, con lo que la acción estimulante de la eritropoyetina -- queda contrarrestada a este nivel; se ha comprobado que es una molécula de 1.500 daltons fácilmente dializable y que debe ser una molécula con un componente lipídico capaz de disolverse en cloroformo, no -- tratándose de la urea, de la creatinina ni del ácido guanidín-succínico. Es posible que el hiperparatiroidismo secundario que aparece en estos enfermos, a -- través de una fibrosis medular, favorezca la aparición de esta hipoplasia (78).

ESPINOS (78) en el mismo trabajo comenta la especial importancia del déficit de estímulo eritropoyético, comprobando en 32 enfermos, que la actividad sérica estimuladora de la eritropoyesis mostraba un valor medio de $2'06 \pm 2'08$ por ciento, que era -- significativamente menor ($p < 0'001$) al encontrado en 20 sujetos sanos controles de ambos sexos ($6'6 \pm 2'7$ %). Además en estos sujetos no era posible encontrar la correlación estadística válida entre dicha actividad y el grado de anemia, en contraposición a lo que ocurre en otros sujetos no urémicos anémicos.

Parece evidente que en la insuficiencia renal crónica existe un fracaso en el mecanismo hormonal compensador de la deficiencia en masa eritrocítica.

Aunque existen lugares de producción de eritropoyetina extrarenales, de poca importancia sin embargo, el lugar de producción mayor es el riñón y al parecer localizado en la porción inicial tubulodistal y aparato yuxtaglomerular, donde existen células sensibles a la hipoxia, siendo éste el estímulo fundamental para su secreción. Estas células sensibles a la hipoxia no son las mismas que se encargan de su reproducción, estando estas últimas localizadas en la médula renal. Sustancias tales como las Prostaglandinas (la PGE-E₂ sobre todo) actúan como mediadores encargados de transmitir la información de uno a otro lugar (41, 78).

Al lado de este factor patogénico central se encuentran otros factores que en determinadas situaciones son de gran interés (acortamiento de la vida media de los hematíes, en el que interviene por un lado las pérdidas hemorrágicas, pequeñas pero continuas, y por otro lado el componente hemolítico, por causas extra o intracorpúsculares; carencias fundamen

talmente de hierro y ácido fólico) ya que son un motivo para que la médula sea aún más insuficiente.

2) AUMENTO DE LA HEMOLISIS PERIFERICA:

Aunque la información conseguida mediante los estudios con hierro radiactivo señalan la depresión de la eritropoyesis como causa fundamental de la anemia en la IRC, ya revisado anteriormente, la rápida evolución de la anemia en algunos enfermos en ausencia de fenómenos hemorrágicos llevó al estudio de posibles factores hemolíticos. demostrándose en la mayoría de los casos una supervivencia de los hematíes ($T_{1/2} \text{Cr}^{51}$) acortada. La hemolisis se ha demostrado que es debida a un factor extracorpúscular (65) ya que estos hematíes poseen una vida media normal cuando son transfundidos a un sujeto normal, mientras que hematíes de sujetos sanos sufren un acortamiento de su vida al transfundirlos a urémicos (235).

La existencia constante del test de Coombs negativo descarta la posibilidad de un mecanismo autoinmune (138). Está demostrado que la hemolisis se agrava con la uremia (73). Además es frecuente una hipertrigliceridemia con deformaciones de las membranas de los hematíes y producción de "burr cells", que al

paso a través de las bombas de rodillos de las máquinas dializadoras, contribuirán con una hemólisis mecánica de estas células metabólicamente alteradas. - De todas maneras éste es siempre un fenómeno moderado que contribuye en muy poco grado en la patogenia de la anemia de estos enfermos, que en presencia de una médula normal podría suplir perfectamente estas deficiencias (138).

3) DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO:

Es una eventualidad poco frecuente, aunque en algunos enfermos aparecen megaloblastos atribuibles al déficit de fólico que es una sustancia -- dializable (138).

4) DEFICIENCIA FERRICA:

Este es uno de los factores más importantes a destacar, puesto que agrava la anemia de estos enfermos sobre todo en los sometidos a hemodiálisis.

El componente ferropénico ha adquirido mayor importancia en los últimos años, con la puesta - en marcha de los programas de Hemodiálisis Periódica, cuyo objeto no queda limitado a prolongar la -

supervivencia de estos pacientes, sino a lograr el mayor confort posible en ellos; la anemia supone un -- fuerte "handicap" para ellos, ya que estos programas -- originan pérdidas periódicas de sangre, que la inten-- sifican (216). El inicio de la caída de los valores -- plasmáticos relacionados con el Fe, depende de la pér dida de éste y de la magnitud inicial de los depósi-- tos de Fe, y sucede si no hay aporte exógeno de los 6 á los 18 meses en hemodiálisis.

Las causas de esta hiposideremia son múlti ples; unas de aparición constante y otras menos fre-- cuentes:

a) Absorción intestinal

Los resultados al respecto son contradicto rios, sin que exista una postura definida al respecto.

ESCHBACH (74) y MILMAN (161), demuestran -- que dicha absorción es normal y que sus variaciones -- están en relación con los depósitos de hierro de cada individuo; además concluyen que las variaciones en los resultados obtenidos por diversos autores se deben a métodos diferentes y a preparados diferentes de hie-- rro, no existiendo para ellos alteraciones demostra--

bles en la mucosa intestinal de los sujetos urémicos que impidan la absorción del hierro.

Sin embargo DELANO (62) concluye que existe una alteración en la absorción intestinal en las ratas urémicas.

ESCHBACH (74) en 32 pacientes, obtuvo -- los siguientes resultados: 16 tenían una deficiencia férrica, 10 una sobrecarga y 8 un balance normal de hierro (tomando una transferrina total superior a -- 300 mg% y una saturación superior al 18%, como índices de normalidad). En el grupo de pacientes con un balance normal de hierro la absorción del Fe ⁵⁹ era de 3'5%; en el grupo con sobrecarga férrica era de 3'6% y en el grupo deficiente del 58%. Este autor -- considera como una absorción normal, un índice del 6% y en pacientes no-urémicos con déficit de hierro del 44%, por lo que concluye que la absorción de hierro de hierro en pacientes afectados de una Insuficiencia Renal Crónica es normal.

b) Residuo hemático en los dializadores al terminar la diálisis y otras pérdidas hemáticas

La pérdida de sangre es obligatoria con esta técnica, pero de distinta cuantía según el mode

lo de aparato empleado. Los que parecen retener mayor cantidad de sangre son los de tipo KILL o de láminas, en contraposición a los del modelo de bobinas de KOLFF (57).

ESCHBACH (75) calcula las pérdidas anuales totales de 1'5 á 2 gr. al año; referidas a sesión de hemodiálisis calcula una pérdida media de 18 ml., llegando en algunos pacientes hasta 50 ml. (75). COTTERIL (57) calcula unas pérdidas de 20 ml. por sesión de hemodiálisis.

HUSSEIN (109) valora estas pérdidas en 14 ml. por sesión, lo que al mes supone unas pérdidas de 100 ml. á 250 ml.

Se puede resumir que los distintos autores valoran estas pérdidas entre 486 ml. á 1.000 ml. al año.

Todos estos cálculos no incluyen las posibles pérdidas sanguíneas ocurridas al puncionar las fístulas arterio-venosas ni las hemorragias gastrointestinales tan frecuentes en estos enfermos (78).

c) Extracciones sanguíneas para controles analíticos:

Valoradas por BROZOVICH (42) en 440 ml. por año; y por ESCHBACH (75) en 634 ml. por año. HUSSEIN (109) las valora en 15 ml. al mes, lo que equivale a 180 ml/año.

De esta manera la suma del residuo hemático en el dializador y las extracciones sanguíneas para determinaciones analíticas supondría aproximadamente, según los autores referidos, y otros como DRESCH y TABERNEIRO (65, 216) una cuantía variable entre 1.400 ml. á 3.000 ml. al año, lo que supone una depleción media aproximada entre 300 y 3.000 mg. de hierro.

Todos estos datos prueban que un paciente en hemodiálisis tiene pérdidas de hierro en todas las sesiones a las que se les somete; tal ferropenia no es posible que sea compensada sólo mediante el hierro de la dieta.

A todas las anteriores causas, hay que añadir otras cuya aparición no es constante pero sí frecuente (161, 162, 164):

- Fenómenos hemorrágicos cutáneo-mucosos, digestivos y urinarios.
- Coagulación del sistema sanguíneo extracorpóreo por error o mala heparinización.
- Hemorragias en las fístulas externas.
- Pérdidas urinarias de siderofilina.
- Cierta tipo de nefropatías, especialmente las relacionadas con colagenopatías e infección (pielonefritis) en que existe un trastorno de la utilización del hierro que quedaría bloqueado por el SRE.
- Disminución del hierro de la dieta.
- Dificultades en la absorción por causa del Hidróxido de Aluminio (aunque existen datos contradictorios por parte de MILMAN (161)).
- Aumento de las pérdidas menstruales.

Después de los datos ya señalados parece fuera de toda duda, la existencia de una ferropenia en estos enfermos. Así TABERNERO (217) encuentra ferropenia en 26 enfermos de 62, en programas de hemodiálisis; en otro trabajo de 38 pacientes con estudio modular de los depósitos de hierro demostró disminución del mismo en 21 (216). Sin embargo, está claro que ésta no es la causa fundamental de la anemia, pues la reposición de esta deficiencia férrica no conlleva --

en todos los casos elevaciones paralelas de la hemo-- globina, ya que como demuestra TABERNERO (217) sólo - los casos en que se demuestra una ferropenia verdadera responden parcialmente a la terapia de suplencia, mientras que aquellos en que se imbrican otros factores - en la anemia, necesitan de otras medidas, fundamentalmente la androgenoterapia, no siendo partidario de la terapia con dosis elevadas de hierro parenteral, sin previa comprobación del estado de los depósitos férricos. Por otra parte parece demostrado que esta tera-- péutica debe ser muy cuidadosamente vigilada, sin -- guiarse únicamente de la sideremia ya que parece com-- probado que no existe correlación entre esta y los de-- pósitos corporales de hierro, siendo esta correlación mucho más lineal entre la saturación de transferrina y los depósitos (57, 75, 109, 164), aunque para BROZOVICH (42), CARTWRIGHT (43) y TABERNERO(216) esta relación tampoco es útil.

Parece pues evidente que es de una alta incidencia la deficiencia férrica en los sujetos sometidos a un programa de hemodiálisis siendo el tratamiento reconstituidor con hierro una práctica casi de rutina en las unidades especializadas en el tratamiento de - estos enfermos.

Varias preguntas podríamos hacernos:

- ¿Cómo podemos medir los depósitos de hierro de esos pacientes?.
- ¿Cuándo está indicada la terapia suplementaria con hierro?.
- ¿Qué parámetros podemos utilizar para determinar el momento del cese de esta terapia?.

Ya hemos comprobado como la ferropenia es común en estos pacientes, sin embargo existen múltiples dificultades para fijar de manera exacta las necesidades de hierro terapéutico o para decidir el uso profiláctico del mismo, ya que las pérdidas de hierro no son constantes en este tipo de enfermos (163). Además es muy complejo determinar y valorar el estado de los depósitos de hierro corporales en esta patología. Al mismo tiempo que la sideremia, el índice de saturación de la transferrina y capacidad total de saturación de la transferrina no son índices adecuados para el cálculo de los depósitos en las situaciones de fallo renal, independientemente de su etiología, como ya hemos visto anteriormente.

El hierro teñible de médula ósea es una técnica muy útil utilizada para determinar y calibrar a las necesidades de la terapia férrica, pero

estudios de JACOBS (114, 115, 116, 118, 119), WALTERS (229, 230) y WORWOOD (243, 244, 245) que demostraban la clara relación entre ferritina y hierro movilizable corporal (utilizando la práctica de flebotomías repetidas y el estudio de la tinción de Perls), llegando estos autores a unos parámetros de normalidad, tomando como base para la determinación de la ferritina sérica la técnica de ADDISON (2) descrita en -- 1972 y modificada posteriormente por MILES (160) en 1974.

La tasa de hierro sérico y de transferrina es variable. En aquellos enfermos que no se hallan bajo programas de hemodiálisis o que no sufren pérdidas sanguíneas de otro tipo, sus reservas tisulares de hierro están aumentadas, como señala HUSSEIN (109) mediante la determinación de la ferritina sérica.

HUSSEIN en 1975 (109) estudia 44 enfermos en fallo renal crónico en hemodiálisis (de 4 meses a 8 años de evolución) todos ellos portadores de una fístula; eran dializados tres veces por semana, con un total de 30 horas, en un dializador Kill, con unas pérdidas de 4 ml. por diálisis; se añadía a ello unas pérdidas de 15 ml. al mes por extracciones sanguíneas para pruebas de laboratorio. Hasta 1966 los enfermos

recibían transfusiones sanguíneas para la reposición de sus anemias. Se vió que las transfusiones eliminaban el único estímulo presente en estos enfermos para la producción de eritropoyetina. Desde entonces se utiliza la terapia férrica. HUSSEIN en este trabajo sometía a los enfermos a terapia endovenosa férrica, demostrando la ausencia de correlación entre hemoglobina, CHCM, sideremia, capacidad total y porcentaje de saturación de transferrina con los depósitos medulares medidos con la tinción de Perls o mediante la determinación de ferritina. Encontró valores normales en 13 varones con cifras medias de ferritina de 188 ng/ml (110-330) y 15 hembras con valor medio de 58 ng/ml (15-135). Cuando mediante el estudio medular los depósitos de Fe estaban disminuídos o ausentes halló valores de ferritina medios de 42'1 (10-127); con depósitos normales valores de 380 (120-640); con depósitos aumentados 1119 (400-2040) y muy aumentados 3224 (1680-6200). Concluyendo de esta manera que la ferritina era el dato más fiel para valorar el estado de los depósitos medulares.

ESCHBACH en 1977 (75) estudia 18 enfermos afectados de IRC, confirmando la ausencia de correlación entre sideremia y ferritina y también entre ésta y transferrina y su porcentaje de saturación. Sus

estudios de ferro cinética demuestran que la absorción de hierro por vía oral en estos enfermos es normal, existiendo una clara correlación entre la ferritina sérica y los niveles absortivos, de tal manera que la absorción aumenta con cifras de ferritina menores de 30 ng/ml. y disminuye con valores superiores a 300 ng/ml. Existía en los pacientes que no recibían aporte de Fe, relación entre el descenso de la ferritina y el tiempo en hemodiálisis.

Es obvio que todos los enfermos de su serie no estaban siendo sometidos a terapia férrica -- previa y se había descartado enfermedad hepática o -- cuadro inflamatorio acompañante.

De 33 pacientes con valores de ferritina menores de 30 ng/ml. el 59% tenían una saturación de transferrina inferior del 20% y sólo el 48% tenían -- una capacidad total de transferrina superior de -- 350 ng/ml. También analiza 7 enfermos que fueron sometidos a terapia férrica demostrando que la ferritina aumentaba a una media de 7'5 ng/ml/mes, con ingesta de 168 mg. de hierro en forma de sulfato ferroso al día, demostrando de esta manera la efectividad en estos casos de la terapia oral de hierro, así como -- la posibilidad que ofrece esta técnica para monitori

zar a los pacientes en hemodiálisis con la medición -- cada 3-6 meses de la ferritina para prevenir y diag-- nosticar las deficiencias férricas. El autor concluye que una dosis de hierro oral de 56 mg/día es la mínima para replecionar los depósitos férricos.

En un trabajo anterior (74) muestra que la absorción es normal en pacientes en hemodiálisis y -- que aumenta de forma adecuada en la deficiencia férrica de estos enfermos. Así en sujetos con hierro teñible ausente o escaso y porcentaje de saturación de -- transferrina menor del 16% tenían una absorción del -- 56% (normal 6%) y con hierro medular normal y saturación entre el 16% y el 50% la absorción del 3'5%, con correlación inversa entre ferritina y absorción intestinal de hierro.

ESCHBACH (75) recomienda, en los casos de terapia oral de hierro, que cuando sucedan intolerancias digestivas o bien la ferritina no aumente, se -- proceda a la administración endovenosa de hierro dextrano, aunque sólo en estos casos.

En contraposición, encontramos otros trabajos, entre los que cabría citar a COTTERIL (57) el -- cual, si bien muestra también correlación entre ferritina

tina y los depósitos de hierro, piensa que no se debe sobrepasar de 120 mg/día de hierro, siendo la dosis adecuada de 60 mg/día, aunque admite que en muchos pacientes es necesario en un principio dosis más elevadas. Es preciso señalar que ambos autores utilizan hierro oral.

Así mismo otro autor MIRAHMADI (164) utiliza hierro dextrano, ya que comprueba que el 66% de los enfermos en terapia oral de hierro tenían depleccionados los depósitos férricos, aunque sólo lo utilizan en aquellos pacientes en que se demuestra un déficit en los depósitos, reconociendo los peligros de esta terapia y exigiendo un control cuidadoso del estado de los depósitos.

Estudiando 31 enfermos encuentra los siguientes datos:

<u>Pacientes</u>	<u>Tinción de Perls</u>	<u>Ferritina sérica</u> (ng/ml)
9	Ausencia	32 (2-78)
7	Disminuída	61 (8-105)
5	Adecuada	322 (124-783)
10	Aumentada	522 (208-795)

Con lo que confirma una gran correlación entre ambos parámetros.

Sus datos le permiten afirmar que valores, en estos enfermos de ferritina sérica inferiores de 105 ng/ml. sugieren la existencia de un déficit de los depósitos, mientras que cifras superiores a 120 ng/ml. corresponden a depósitos normales o aumentados según el valor de la ferritina.

De esta manera recomienda el uso de esta técnica para evitar la sobrecarga férrica con la utilización del hierro dextrano a la vez que evita el uso de los reiterados aspirados medulares. En su trabajo 10 de sus pacientes presentaban una sobrecarga férrica sin que existiese evidencia clínica ni biológica de su existencia, por lo que la determinación de la ferritina evitó en estos casos el riesgo de la hemocromatosis.

ALJAME en 1978 (7) demuestra en su serie que los enfermos con ferritinas superiores a 300 ng/ml tenían los depósitos medulares aumentados.

LIPSCHITZ (151) demuestra como en la enfermedad renal crónica, el nivel de ferritina sérica

aparece relacionado con los depósitos de hierro. En 9 de sus pacientes el nivel de ferritina era de 82, con unos valores límites de 5-352 ng/ml; en 6 aparecía una elevación de la ferritina entre 625 y 2900 ng/ml, que podía explicarse por la administración prolongada de terapia marcial, o con transfusiones sanguíneas a que se sometieron dos de los pacientes.

SERRA (203) encuentra correlación entre ferritina sérica y la cantidad de sangre transfundida lo que supone la posibilidad de producir hemosiderosis si se efectúan transfusiones ó ferrotterapia parenteral en pacientes cuya ferritina es normal o aumentada.

MILMAN (163) realiza la medición de la ferritina sérica mediante RIA y la compara con el estudio del hierro teñible medular de forma semicuantitativa. En 38 pacientes (19 varones y 19 hembras) con fallo renal crónico (7 no eran dializados) y en 60 sujetos sanos, encuentra buena correlación entre la ferritina sérica y los depósitos medulares.

Los 19 pacientes con déficit de Fe medullar presentaban una ferritina media de 51 ng/ml -- (6-136); en 14 enfermos con depósitos adecuados apa-

recía una ferritina de 326 (112-1120) y los 5 pacientes con los depósitos muy aumentados de 634 (480-960).

Los pacientes del grupo control tenían una diferencia con relación al sexo en los niveles de la ferritina, los varones era de 244 ng/ml. y las hembras de 76 ng/ml.

Todos los enfermos en su conjunto tenían una media más elevada que los del grupo control; 141 (6-1120) frente a 46 (5-285ng/ml.)

Así mismo concluye que los pacientes con valores inferiores a 120 ng/ml. de ferritina tenían un déficit en los depósitos, mientras que con valores superiores a 136 ng/ml., los depósitos eran normales o aumentados. De esta manera afirma que es posible monitorizar la terapéutica profiláctica de hierro en estos pacientes.

Llama así mismo la atención que encuentra correlación entre sideremia, transferrina y su porcentaje de saturación y ferritina; no entre sideremia y hierro de los depósitos, pero sí entre porcentaje de saturación (menos del 20%), transferrina (más de 300 ng/ml) y estado de déficit de los depósitos.

HOFFMAN (106) encuentra que los enfermos - con depósitos normales tenían una ferritina siempre - superior a 60 ng/ml; hallando en el 59% de los pacientes en diálisis prolongada un déficit de los depósi--tos, y un aumento en el 27%.

ESCRIBANO y cols. (76) realiza un estudio, en una serie amplia de enfermos (120) sometidos a he-modiálisis, determinando la ferritina al comienzo del programa terapéutico y al 6°. , 12°. , 18°. y 24°. mes de hemodiálisis; todos ellos tuvieron refrendo tisu--lar.

Encontró los siguientes resultados:

- Mala correlación entre ferritina sérica y hierro medular.
- Buena correlación entre ferritina sérica y hierro medular.
- El diagnóstico de la ferropenia fué más precoz - con la ferritina que con la técnica de aspirado medular.
- Los valores de ferritina y hemoglobina son superiores en el grupo de los enfermos tratados que para los no tratados con las hemodiálisis.
- Los pacientes no ferropénicos que recibieron -- transfusiones, tienen ferritinas muy elevadas.

- La ferritina es mayor en los pacientes con tera
pia marcial endovenosa que los pacientes con te
rapia oral.

Concluyen los autores que ante la efica--
cia de esta técnica debe sustituir a la clásica tin-
ción de hierro. Permite el diagnóstico precoz de la
ferropenia y sirve para el control de la ferropenia
tanto oral como endovenosa, evitando de esta manera
sobrecargas de hierro.

TABERNERO y cols. (216) estudia 82 pacient
es afectos de IRC determinando sólo en 38 el estu--
dio por la tinción del hierro de los depósitos, y la
ferritina sólo en 23 de ellos, encontrando niveles -
elevados de la ferritina sérica en todos los enfer--
mos, y sólo descendida en uno de ellos. Del total de
pacientes 7 estaban siendo sometidos a terapia oral
férica con 100 mg/día de sulfato ferroso. El autor
no encuentra de manera absoluta correlación entre la
ferritina y el estado de los depósitos de hierro, no
logrando dar en ningún momento explicación válida an
te esta paradoja.

Podríamos concluir, que a excepción del -
anterior autor existe una clara unanimidad de la li-

teratura de modo que podría decirse que existe una -
deficiencia férrica cuando la ferritina media está -
por debajo de 51 ng/ml. (163), (32 ng/ml. para MIRAH
MADI (164); de 30 ng/ml. para ESCHBACH (75); y de --
42'1 ng/ml. para HUSSEIN (109).

Sin embargo de manera más práctica podría
mos poner un límite entre los 115 y 120 ng/ml. (163,
164).

Por todo lo expuesto, parece claro que --
nos encontramos en condiciones de poder contestar --
gracias a la ferritina sérica, a las preguntas que -
nos habíamos planteado como motivación para el estu-
dio de estos pacientes.

Mediante su determinación, esta técnica -
incruenta que sólo precisa la obtención de 1 ml. de
sangre periférica, permite determinar el estado de -
los depósitos de hierro, determinar por lo tanto el
estado en que se encuentra el paciente y el momento
en que debemos comenzar la terapia supletoria férrica,
comprobar la efectividad de la terapia y así mism
o controlar los efectos indeseables de la misma (sob
recarga), y por último determinar qué vía de utili-
zación es la más adecuada.

E-7)

FERRITINA SERICA EN LAS LEUCEMIAS Y TRANSTORNOS
LINFORETICULARES.

La concentración de la ferritina sérica - está directamente relacionada con los depósitos de - Fe (2), pero valores anormalmente elevados se encuen- tran en pacientes con leucemias (119, 128, 247).

Las cantidades apreciablemente más eleva- das se dan en pacientes con leucemias mieloblásticas agudas, sin relación con los depósitos de Fe, alcan- zando hasta valores de 4000 ng/ml. En estas entida- des además se eleva la concentración de la ferritina de los leucocitos circulantes hasta 6 veces (242)

WHITE (239) demuestra un aumento en la -- síntesis de ferritina en las células leucémicas, in- dependiente de la concentración de Fe. WHITE (239) - estudió leucocitos de pacientes afectos de leucemias agudas mieloblásticas por sedimentación y centrifuga- ción y de sujetos sanos. La incorporación de C¹⁴ -leu- cina a la ferritina en 7 sujetos normales fué de 54'2 cpm/10⁶ células y la absorción media de la proteína -

de 1'876 cpm/10⁶ células; en 7 LMA la absorción media de la ferritina fué de 230'8 cpm/10⁶ células y la absorción de la proteína de 7'526 cpm/10⁶ células. Aumentando la concentración de Fe en el medio no se produjo ninguna alteración en los niveles de síntesis de ferritina tanto en las células normales como leucémicas; sin embargo en células Chang sí se producía un aumento en la síntesis de ferritina que parecía corresponder a la apoferritina, por centrifugación, por gradiente de densidad o bien a una ferritina de bajo contenido en Fe.

Estos resultados indicaban que en las leucemias agudas el aumento de los niveles de ferritina se producía por el aumento de la síntesis de estas células. Además se puso de manifiesto la independencia de su síntesis con los diferentes niveles de Fe. La incorporación de C¹⁴ -leucina era 4 veces mayor de lo normal.

Podría ser que esta ferritina de bajo contenido en Fe fuese característica de tejidos que sufren divisiones, o bien que se produzca un gen alternativo en las células neoplásicas, para la síntesis de ferritina dando una proteína de bajo contenido en Fe.

Así mismo el autor ya sugiere que esta pro
teína podría ser de gran importancia para el seguimien
to de la evolución de los procesos leucóticos.

SUMMERS (214, 215) encuentra ferritina en
los linfocitos normales, sin relación con los depósi
tos, lo que podría hacer preveer que en la Leucemia
Linfoblástica Aguda también estuviera aumentada. Mientr
as que en los monocitos la síntesis de ferritina -
era siete veces más elevada. En leucocitos granulocífí
ticos la concentración era en varones de 10'4 fg. y -
9'3 fg. en las hembras.

WORWOOD (243) en 1974 estudia también el
contenido en ferritina de las células leucémicas, --
comparándolas con las células de los sujetos normales.

En hematíes de sujetos sanos obtiene una
concentración de 0'024 fg. de ferritina por célula.

La ferritina sérica media fué en 10 varo-
nes de 83 ng/ml. y en 10 hembras normales de 55 ng/ml.

El valor de la ferritina en los hematíes
es muy baja, consecuencia de que en estas células el
Fe presente no es más que un residuo del Fe del normobl
asto. En reticulocitos la ferritina media fué de -

1'2 - 0'8 fg./célula.

Los leucocitos contenían más ferritina con una concentración media de 7 fg/célula, sin diferencias entre sexos.

Sin embargo en 16 pacientes afectos de LMA la concentración de la ferritina sérica era de 768 ng/ml. (sólo 2 obtuvieron valores más elevados). En 5 pacientes con Leucemia Mielomonocítica Aguda la ferritina osciló entre 667 y 1850 ng/ml. El valor medio de los pacientes con LMC era de 513 ng/ml, y 4 de ellos tuvieron valores de ferritina inferiores a 200 ng/ml.

La ferritina intracelular en los hematíes en las LMA, LMMA y LMC fué de 0'17; 0'21 y 0'045 fg/célula respectivamente; en las células blancas fué de 46; 175 y 16 fg/célula. En leucocitos normales la concentración media era en varones de 6'9 y de 7'2 fg/ml. en hembras.

En los 21 pacientes afectos de LMA se encontró una correlación significativa estadísticamente entre la ferritina sérica y la concentración de ferritina leucocitaria ($p < 0'05$) y con la Muramidasa -- ($p < 0'05$); entre concentración de ferritina leucocitaria y recuento leucocitario ($p < 0'02$), recuento de -

blastos ($p < 0'05$) y Muramidasa ($p < 0'001$).

Existía correlación negativa entre concentración de ferritina en los hematíes y hemoglobina -- ($p < 0'02$) y una correlación positiva con el recuento leucocitario ($p < 0'025$).

En la LMC existía una correlación negativa entre la concentración de ferritina leucocitaria de transferrina ($p < 0'025$ y $p < 0'02$).

Todos estos resultados apoyaban pues las tesis defendidas por WHITE (239).

En los sujetos normales, sin embargo no -- existe absolutamente ninguna relación entre la ferritina sérica y la ferritina leucocitaria, dato nada -- sorprendente ya que en los estados normales se halla correlacionada con los depósitos de Fe.

La relación entre la concentración de ferritina leucocitaria y el recuento de blastos de las L.A. sugiere que las concentraciones más elevadas se encuentran en las células más primitivas.

En la LMMA existe un paralelismo entre -- las concentraciones de ferritina y Muramidasa que es tá relacionado de manera muy clara con el hallazgo de que en sujetos normales los monocitos contienen cerca de 7 veces más ferritina que los linfocitos y polimorfonucleares (SUMMERS, 214, 215).

Podría pensarse que la eritropoyesis de--primida en los pacientes leucémicos con el consiguiente aumento del compartimento férrico de depósito, - fuera la causa de esta elevación de ferritina. Sin embargo las cifras tan elevadas encontradas en las leucemias no se justifican sólo por esto como ha demos--trado WALTERS y cols. (229). En efecto los autores -- calcularon que 8 mg. de depósito de Fe era equivalente a aproximadamente 1 ng/ml. de ferritina sérica y - la suma de 2 g. al compartimento de depósito añadirían sólo 250 ng/ml. de ferritina. Asumiendo que to--dos los pacientes originalmente tuvieron depósitos de Fe superiores al límite de la cantidad normal, el aumento de la ferritina sérica en los pacientes estudiados por el autor sólo podría haberse atribuido en 4 - casos de LMC y 2 de L.A. al aumento de los depósitos de Fe.

CRICHTON (58) ha revisado el control de la síntesis de ferritina, en el hígado de rata; en él la administración de Fe aumenta la proporción de traslación de subunidades de ferritina, entrando el Fe en las moléculas de ferritina siendo la ferritina rica en Fe mucho más estable que la pobre.

En los leucocitos la situación es algo más compleja.

Aunque en los leucocitos de la LMC y en los monocitos normales existe afinidad entre la concentración de la ferritina sérica y la concentración de ferritina intracelular (214, 215) sugiriendo un control normal, no hay tal afinidad en pacientes con LMA y en esta condición la síntesis de la proteína no estaría correlacionada con el Fe.

La ferritina leucocitaria es muy pobre en Fe, no siendo pues una molécula de depósito de Fe, y por tanto su función debe ser diferente a la ferritina de las células del SRE hepáticas y esplénicas.

Estas conclusiones y afirmaciones fueron también observadas por LIPSCHITZ (152).

Es interesante señalar que los monocitos tienen una gran saturación de Fe ya que gobiernan - el catabolismo de la hemoglobina y poseen una alta capacidad de síntesis de la ferritina (126).

YODA (249) ha estudiado la ferritina intracelular en un caso de L. Monocítica Aguda, demostrando un muy bajo contenido en Fe, con un componente ácido mayor que la ferritina hepática normal. Teniendo en cuenta que los monocitos comparten su origen con los macrófagos tisulares hepáticos y que el perfil de la ferritina de los monocitos normales es comparable a la ferritina hepática normal, el autor concluye que este cambio ácido representa el resultado de la desdiferenciación neoplásica de los monocitos.

JONES y cols. (128) en 1972 realizó uno de los primeros estudios clínicos, determinando los valores de la ferritina sérica en varios procesos hematológicos, encontrando los siguientes resultados:

Nº PACIENTES	FERRITINA (ng/ml)	RANGO
NORMALES		
Varones 75	69 _± 5	6-186
Hembras 44	34 _± 3	3-162
LMA 35	589 _± 66	165-2200
Hodgkin 19	215 _± 44	66-720
Linfoma No Hodgkin 6	61 _± 10	33-90
LMC 3	278 _± 15	230-305
LLC 7	234 _± 114	25-880
Mieloma 4	336 _± 162	73-800
=====		

Los restantes datos hematológicos eran:

	Hb (g/%)	Leucocitos (mm ³)	Sideremia (mg/%)	% Sat.
LMA	8'3	33.933	139	62
Hodgkin 12'5		-	49	16
Linfoma 13 No Hodgkin		-	68	19
LMC 11'5		170.000	103	32
LLC 11'7		83.000	67	21
Mieloma 8'5		-	76	28

En los pacientes afectos de LMA encuentra una significativa correlación entre la ferritina sérica y el recuento leucocitario, pero no así con la sideremia y el porcentaje de saturación de la transferrina.

En los pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin la ferritina estaba elevada pero no en el grado de las LMA.

Tampoco encuentra correlación entre la ferritina y el estadio en la enfermedad de Hodgkin (St I y II ... 195 ± 157 ng/ml; St III y IV ... 238 ± 69 ng/ml.) pero si en cambio con la presencia (B) o no de clínica (A). (A= 136 ± 26 ; B= 385 ± 98 ng/ml; $p < 0.05$).

Ninguno de los 6 pacientes afectos de linfomas no-Hodgkin tenían alteraciones en el nivel de la ferritina sérica.

Cinco casos sobre siete con LMC tenían valores de ferritina normales; los otros dos eran 323 y 880 respectivamente.

JONES (128) sólo encontró una muy clara afinidad entre la ferritina sérica y los recuentos -

leucocitarios, por lo que el autor concluye que la ferritina en estos procesos, deriva de las células leucémicas. En algunos de estos pacientes tras lograr la remisión hematológica, no se consiguió que la ferritina volviera a sus cifras normales, sufriendo estos pacientes recaídas muy precoces, sugiriendo en este hallazgo de observación clínica, la no desaparición de la población leucémica.

En su estudio inicial REISSMAN y DIETRICH (195) encuentran elevada la ferritina en seis pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin con infiltración hepática; el autor lo atribuyó a la necrosis hepatocelular, pero sus niveles eran excesivamente elevados y persistentes en relación al daño hepatocelular.

BEAMISH (24) ha estudiado el metabolismo del Fe en 23 pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin y 6 enfermos de linfomas no-Hodgkin, mostrando -- que el grado de disminución de la vida media del hematíe estaba es función con el estadio más o menos avanzado de la enfermedad.

Sin embargo la anemia asociada a las leucemias agudas difiere de la encontrada en los procesos linfomatosos; no parece que exista un bloqueo del SRE

y las concentraciones de Fe sérico suelen ser más elevadas de lo normal, y la saturación de la transferrina está generalmente elevada. Uno de los mecanismos para la elevación de la ferritina en estos casos estaría relacionado con una eritropoyesis ineficaz (128).

La ferritina de los sujetos normales está directamente relacionada con el estado de los depósitos de Fe (2, 118, 119) y parece que se deriva de las células del SRE donde se almacena normalmente (117). Los resultados de JONES (128) en la enfermedad de Hodgkin están de acuerdo con el concepto de bloqueo del SRE. Las concentraciones de ferritina sérica se asocian con una hiposideremia y una disminución del porcentaje de saturación de la transferrina, representando un paso del Fe de la transferrina a los depósitos quedando bloqueados en éstos, siendo este fenómeno más evidente en los pacientes sintomáticos.

ESHAR y cols. (77) en 1974 determinó un antígeno-F que resulta ser un antígeno linfocítico, en infiltrados de la enfermedad de Hodgkin y logró demostrar que se trataba de la ferritina.

Así mismo el autor determinó en 54 de 59 enfermos de Hodgkin niveles de ferritina entre 200 y

2500 ng/ml, sin relación con el estadio de la enfermedad, afirmando el autor que esta determinación podía ser útil para el seguimiento evolutivo de la enfermedad.

La ferritina determinada por este autor no poseía características diferentes a la ferritina hepática o esplénica normal (punto isoeléctrico, composición de aminoácidos, y propiedades inmunológicas) considerando este autor a la ferritina como un antígeno asociado al tumor.

SARCIONE (200) publicó un caso de enfermedad de Hodgkin en que tras laparatomía diagnóstica se estableció el St III-A; en un extracto esplénico se realizó una inmunodifusión doble con ferritina esplénica purificada y se determinó el porcentaje de incorporación de C^{14} - leucina, encontrando un aumento de la síntesis de ferritina en el tumor esplénico Hodgkiniano.

OERTEL (173) encuentra también elevaciones de la ferritina sérica en pacientes afectados de procesos linfomatosos.

JACOBS (122) en 1976, estudia 125 pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin no tratada.

La distribución por estadios era la siguiente:

<u>ESTADIO</u>	<u>Nº. casos</u>
I	18
II	30
III	54
IV	22
No estadiados	1
Sintomáticos (B)	60
No sintomáticos (A)	64

Según la histología la distribución era:

- Celularidad mixta	43
- Predominio linfocítico.	15
- Depleción linfocítica	10
- Esclerosis nodular	48
- No clasificados	9

La relación entre los datos de la ferritina sérica, sideremia y porcentaje de saturación de la transferrina, según los estadios era:

ESTADIO	FERRITINA (ng/ml)		SIDEREMIA (μ M)		% SATURACION	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
I	419'8	63-2715	11'3	1'1-29	13'7	2-26
II	485'7	25-2238	11'9	1'4-31'5	22'8	5-56
III	602'0	18-4828	11'9	3'9-29	16'5	6-36
IV	1107'2	70-7303	10'3	3'6-26	19'0	7-42
A	334'8	35-2715	12'2	1'1-31	16'9	2-44
B	840'3	18-7303	10'8	3'9-29	19'2	6-56
VALORES NORMALES	99'3	1-580	17	13-32	26'8	1-80

El autor demostró pues una clara correlación entre el estadio de la enfermedad de Hodgkin y la elevación de la ferritina sérica.

Así mismo aparecía una disminución de la sideremia y del porcentaje de saturación de la transferrina pero sin relación con el estadio de la enfermedad, ni con la ferritina sérica (no sucediendo lo mismo que en las sobrecargas férricas en que ante ferritinas superiores a 100 ng/ml el porcentaje de saturación es siempre superior al 25%).

De la misma manera aparecía una clara diferencia entre los pacientes sintomáticos y los asintomáticos.

Sin embargo no había correlación alguna - entre tipo histológico y nivel de ferritina circulante como puede verse en el cuadro:

TIPO HISTOLOGICO	FERRITINA MEDIA (ng/ml)	RANGO
Predominio linfocítico	736'5	63-4848
Esclerosis nodular	445'7	25-4048
Celularidad mixta	536'9	18-252
Depleción linfocitaria	837'8	80-2295

El autor afirma que en la enfermedad de Hodgkin la ferritina está relacionada con el grado de actividad tumoral; sin embargo y a pesar de los trabajos - de WHITE (239) en que demuestra la producción de ferritina por células leucémicas mieloblásticas, no debe -- descartarse según este autor, la posibilidad de que -- también participen en la hiperferritina las alteraciones en el metabolismo del Fe con bloqueo a nivel del - SRE ya descritas por BEAMISH (24); así como los diferentes grados de infiltración hepática con daños en la glándula y liberación de la ferritina hepática.

Sin embargo hasta la fecha de la publicación de este trabajo no se había demostrado que los linfocitos hodgkinianos tuvieran una síntesis de ferritina aumentada.

SARCIONE (201) en 1977 publica otro estudio, en el que demuestra que los linfocitos de sangre periférica de 7 enfermos de Hodgkin no tratados en los estadios de la enfermedad, y de los adultos normales sintetizan y liberan ferritina "in vitro". La síntesis de esta proteína ha sido confirmada por inmunoelectroforesis doble e inmunodifusión y autoradiografía. Los linfocitos de los hodgkinianos sintetizan y liberan la ferritina respectivamente 4'2 y 2'4 veces más que los --

linfocitos normales. Las tasas más elevadas de síntesis han sido demostradas en los casos de histología esclero-nodular y quizás en los sujetos apiréticos, - no demostrándose correlación con sexo, edad, estadio anatómico o infiltración hepática o esplénica tumoral.

Cuando añadía Fe a los linfocitos humanos - normales no se modificaba la síntesis de ferritina. Es tos datos indican que una parte de la ferritina intra celular de los linfocitos sanguíneos Hodgkinianos y - normales proviene de una síntesis nueva, más que de - la incorporación de la ferritina sérica, concluyendo que las elevaciones de la ferritina en el suero de -- los pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin son im putables a los linfocitos.

SIIMES (206, 207) estudia 17 niños afectos de LLA obteniendo los siguientes resultados:

- 14 niños de Remisión completa afectos de LLA = = 202 ng/ml (86-428).
- 3 niños en Recaída afectos de LLA = 490 ; 680 y 361. ng/ml respectivamente.

KOLLER (134) obtiene valores similares en niños afectos de LLA.

VILLEGAS (224) en 1980 estudia 35 pacientes afectados de leucemias: 18-LMA; 8-LLA; 6-LMC en metamorfosis; 3-LMC en fase blástica.

Las cifras normales para el autor son:

- Varones	126'76 \pm 76 ng/ml.
- Hembras	45'8 \pm 34 ng/ml.
- Niños	28'2 \pm 18 ng/ml.

En las LMA encuentra valores elevados en to dos los pacientes excepto en un caso, con valor medio de 580 \pm 326 (96-1335)ng/ml.

En las LLA encuentra una media de 328 \pm 261 (70-860). Estos valores persisten elevados en 8/26 pacientes a los 2 y 4 meses de la Remisión Completa, no existiendo correlación entre la ferritina sérica y los depósitos medulares, lo que parece indicar una producción de ferritina sérica en las células leucémicas par ticularmente acusado en las LMA.

PARRY y cols. (178) en 1975 ante la evidencia de los trabajos de JONES (128) de la relación entre la ferritina sérica y la actividad de la enfermedad, - estudia:

- 11 LMA en adultos (18-62 años).
- 39 LLA en niños no tratados (5 meses - 11 años).
- 27 Niños normales de un año de edad.
- 38 LLA en niños entre 5 meses y 17 años en Remisión con tratamiento quimioterápico.
- LLa en niños de 3 á 15 años en Remisión Completa fuera de tratamiento quimioterápico.

Recogiendo los siguientes resultados:

A D U L T O S			
	N°. pacien <u>tes</u> .	Ferritina sé <u>rica</u> ng/ml.	F.leucocit. Fg/célula.
Varones normales	75	69+ <u>5</u> (6-186)	6'9+ <u>2</u> '7
Hembras normales	44	35+ <u>5</u> (3-163)	7'4+ <u>4</u> '8
(datos de JACOBS (115) y WORWOOD (243).			
LMA (sin tratar)	11	1278+ <u>367</u> (411-3854)	89'6+ <u>26</u>
LMA (en remisión)	10	1567+ <u>331</u> (764-4389)	25'7+ <u>10</u> '8
% de aumento		289 (23%)	(p < 0'001)

Otros datos hematológicos eran:

 NIÑOS

	Nº. pacien <u>tes</u>	Ferritina sé <u>rica</u> ng/ml.
Normales	27	23+3 (3-58)
LLA no tratada	39	302+44 (43-1137)
LLA en RC+Qt.	38	912+149 (170-5115)
LLA en RC sin Qt	31	50+8 (12-206)

En los varones se produce en la LMA un gran aumento de la ferritina sérica que se acrecienta con la destrucción celular por la quimioterapia de inducción. Sin embargo disminuye de manera significativa la concentración de ferritina leucocitaria en estos mismos sujetos.

La ferritina no se correlacionaba con el número de transfusiones recibidas o con el grado de daño hepatocelular. El autor confirmaba de esta manera el aumento de la ferritina leucocitaria en las LMA.

Los niños afectados de LLA no tratados tenían una ferritina 15 veces mayor de lo normal, sin relación con los recuentos leucocitarios, porcentaje de células blásticas periféricas, Hb ni transaminasas. Durante la quimioterapia de mantenimiento los valores eran significativamente más elevados, sin relación con el número

de transfusiones recibidas (fenómeno similar a las LMA).

En niños en Remisión sin terapéutica quimioterápica los valores habían descendido, a cifras cercanas a la normalidad.

En ambos casos (LLA y LMA) el autor implica a la síntesis de ferritina por las células leucémicas la responsabilidad de la elevación de la ferritina sérica; explicando el aumento de la ferritina durante la quimioterapia a una liberación aumentada por las células dañadas neoplásicas y no de las células hepáticas ya que los niveles de transaminasas no se relacionan - con los niveles de ferritina.

Igualmente la ausencia de correlación con - el número de transfusiones recibidas, al contrario de lo que sucede en las anemias aplásicas (115), hace improbable que el aumento de los depósitos sea responsable de esta elevación.

Las bajas concentraciones de ferritina sérica encontradas en las LLA en remisión, puede reflejar un índice útil para la predicción de la recidiva, siendo además un índice pronóstico, estando pues relacionada la ferritina sérica con la masa celular leucémica.

PARRY (179) en 1978 estudió 202 pacientes (116 varones y 86 hembras, con edades entre 2 y 28 - años (media de 8'3) confirmando los datos de su estudio anterior, pero no encuentra correlación entre el nivel inicial de ferritina y la duración de la remisión, ni diferencias en el nivel de ferritina de los pacientes que recaen y los que no lo hacen; ni con la edad, sexo, sideremia o transaminasas, intentando explicar el autor esta ausencia de correlación a la poca especificidad del radioinmunoensayo utilizado con ferritina antiesplénica para la ferritina de las células leucémicas, indicando la necesidad ineludible de conseguir un ensayo específico.

En resumen, en leucemias y linfomas aumenta la ferritina por aumento de su síntesis en las células blásticas, independientemente de los depósitos y con variaciones que se relacionan con la destrucción celular y por tanto presumiblemente de valor pronóstico evolutivo.

E-8)

FERRITINEMIA EN EL CANCER¿ UN NUEVO MARCADOR BIOLOGICO ?

Hemos visto que pequeñas cantidades de ferritina se encuentran en el suero en estado normal y patológico (2, 195) estando directamente relaciona--das con los depósitos de Fe almacenados en los tejidos. Sin embargo en muchas tumoraciones malignas, -- pueden encontrarse niveles groseramente elevados sin un incremento correspondiente de los depósitos de Fe (119). Estos hallazgos sugieren la posibilidad de su empleo en el diagnóstico del cáncer, pero el valor -- de este test aún no está claramente definido. Una -- proteína con contenido férrico α_2H globulina, en sangre fetal y en pacientes con tumoraciones malignas -- que probablemente representa una forma especial de -- ferritina (12, 121) podría tener el mismo valor.

El empleo para tal fin de esta proteína, se ve influenciado por las múltiples fuentes poten--ciales de la ferritina sérica que pueden afectar tanto al tipo de proteína como a su cantidad. Mucha de la ferritina sérica en el cáncer puede reflejar unos

depósitos de Fe aumentados, que proceden bien de la anemia crónica que acompaña a estos procesos (41, - 251) y cuyo mecanismo fisiopatológico ya fué revisado en otras secciones, o bien por efectos de las -- transfusiones recibidas por estos sujetos. También -- puede proceder de tejidos dañados no específicos -- (105) así como hepatopatías (188).

Los altos niveles de síntesis de ferritina en algunas células cancerosas demostrado por WHITE (239) y la presencia en el suero de isoferritinas características de tejidos tumorales y fetales, sugiere sin embargo, que mucha de la ferritina procede directamente de la síntesis de estas células tumorales (8); si esto es así la cuantificación selectiva de estas isoferritinas podría suministrar la suficiente especificidad para su utilización como marcador - tumoral biológico.

DRYSDALE (68) realiza un estudio mediante el cual demuestra que las células HeLa contienen dos isoferritinas variantes, que no están presentes en - el hígado humano normal o cirrótico pero que son muy similares a las encontradas en la placenta humana.

Comparando los modelos de emigración electroforética y los puntos isoeléctricos, las dos isoferritinas

tinias corresponden a las variantes carcinofetales descritas previamente en el hepatoma humano y células hepáticas fetales por LEE (139, 140); LINDER (148) y RICHTER (193). Variantes similares han sido descritas por MARCUS (157) en el carcinoma mamario y en la enfermedad de Hodgkin (77).

Aunque en su estudio no encontró isoferritinas carcinofetales en el hígado humano normal, el autor no excluía la posibilidad de su síntesis a niveles pequeños. La aparente correspondencia de las isoferritinas carcinofetales a las de las células HeLa y la ausencia de isoferritinas normales en las células HeLa, es de particular interés.

Los estudios anteriores de ALPERT (8) y los de DRYSDALE (68) en hepatoma, hígado fetal y placenta indican que los tres tejidos contienen cantidades apreciables de isoferritinas comunes al hígado normal. Lo que tendría verdadero interés diagnóstico sería -- la detección de estas isoferritinas específicas más -- que el aumento global de la ferritina.

El descubrimiento de que la ferritina HeLa no contiene ningún componente hepático normal, confiere aún mayor interés a estas isoferritinas tumorales.

ALPERT (8) encuentra que las isoferritinas difieren en su pI, así la normal es de 5'45, la fetal de 5'34 y la del hepatoma de 5'23; la ferritina del hepatoma contiene los componentes más acídicos (5'1) que no aparecen en el hígado normal y que a su vez -- comparte con las isoferritinas fetales (de 12-20 semanas de gestación). Sin embargo cuando se trataba de -- un feto de más de 35 semanas de gestación su ferritina era indistinguible de la hepática del adulto nor--mal. La heterogeneidad no es atribuible a variaciones en su contenido en Fe.

Grandes diferencias inmunológicas han sido encontradas entre la ferritina del hepatoma y la ferritina hepática en las ratas (140, 183); estas diferencias podrán explicar que la ferritina del hepatoma necesita diez veces más de antisuero para su precipitación.

AROSIO (11) estudia los perfiles electroforéticos de la ferritina hepática normal adulta, la hepática con metastasis por carcinoma pulmonar, la car--diaca del adulto normal y la de células HeLa (línea -celular derivada de un carcinoma cervical).

La ferritina hepática se resuelve en 6 isoferritinas entre un pI de 5'1 y 5'6.

La ferritina cardíaca se resuelve en 8 iso-
ferritinas entre un pI de 4'8 y 5'4; algunas de sus -
formas menos acídicas corresponden a las más acídicas
hepáticas. Estos resultados son similares a los publi-
cados por ADELMAN (3); DRYSDALE (69) y POWELL (183).

La ferritina del carcinoma pulmonar corres-
pondía a las formas más acídicas de la ferritina hepá-
tica y algún componente de la isoferritina cardíaca.

Las isoferritinas HeLa tenían un espectro
más reducido emigrando entre un pI de 4'8 á 4'9 co-
rrespondiendo a las formas más acídicas de la ferriti-
na cardíaca.

La composición en subunidades de estas iso-
ferritinas era:

	<u>H (%)</u>	<u>HL (%)</u>
HIGADO	10	90
TUMOR	15	85
CARDIACA	40	60
HeLa	70	30

El estudio de su identidad antigénica de--
mostró que poseían antígenos comunes, pero que variaban

en el contenido relativo de ellos. Esto también fué ob-
servado por DRYSDALE (68) de tal manera que el hecho -
de que las ferritinas tumorales sean reconocidas por -
anticuerpos de ferritina hepática normal complica en -
gran manera el uso del radioinmunoensayo, aunque sea -
de baja reactividad.

AROSIO (11) concluye que las formas más ací-
dicas no son exclusivas o específicas del cáncer o de
tejidos fetales, sino que también se presentan en tejidos
adultos normales, como la cardíaca, páncreas adulto y
riñón.

Así mismo aventura la posibilidad de que --
cuanto más acídica sea la isoferritina (mayor conteni-
do en subunidad H) mayor sería el grado de malignidad
o indiferenciación tumoral.

POWELL (183) ha demostrado que el cambio ca-
racterístico en los perfiles de isoferritinas en el he-
patoma se refleja también en la ferritina sérica; por
el contrario en personas normales o en procesos de so-
brecarga de hierro, la ferritina sérica se deriva de -
las isoferritinas hepáticas normales. La ferritina sé-
rica puede por tanto ser un útil marcador tumoral, aun-
que en estos momentos con poca especificidad por los re-

métodos empleados en su identificación. En efecto las diferencias inmunológicas en las ferritinas tisulares son particularmente importantes en la consideración de los niveles de ferritina sérica, de tal manera, -- que las diferentes subunidades son moléculas híbridas de dos tipos de subunidades, un tipo predominante en hígado y bazo, y el otro en corazón, tumores y células HeLa. Los resultados pues dependerán fundamentalmente de la fuente de ferritina sérica y de la especificidad de los anticuerpos para las diferentes isoferritinas. La ferritina sérica se cuantifica utilizando anticuerpos antiferritina hepática o esplénica, consecuentemente tienen una sensibilidad para las isoferritinas carcinofetales más acídicas muy pequeñas (contiene sólo hasta un 20% del tipo HL), por ello en los casos de enfermedades hepáticas los valores encontrados se ajustan a la realidad mientras que en presencia de ferritinas más acídicas, los valores están infravalorados (11, 68, 94).

Un solución sería la determinación por separado, sin embargo la heterogeneidad de las reacciones inmunológicas produce mezclas complejas de anticuerpos de ambos tipos de subunidades. Además es difícil iodinizar la ferritina HeLa a la misma radiactividad específica que la ferritina hepática. Mientras

que la ferritina hepática es fácilmente yodada por el método de la cloramina T standar, en la ferritina HeLa se destruye su identidad inmunológica. Aunque se han obtenido marcajes adecuados disminuyendo la temperatura y la concentración de la cloramina T, la actividad específica y reactividad inmunológica es altamente variable (104).

De esta manera cuando se determina la ferritina sérica en pacientes afectos de tumores, no se puede estar convencido si se está midiendo la ferritina tumoral o ferritinas tisulares liberadas por tejidos dañados por el tumor. La utilización en estos casos de ferritina placentaria tampoco resuelve el problema, ya que la ferritina hepática posee la subunidad H común con la ferritina placentaria.

HAZARD (105) midió la ferritina sérica en tumores mediante isoferritinas hepáticas y con las isoferritinas más acídicas de las células cardíaca y HeLa. El nivel fué mayor cuando se midió por el tipo HeLa, con una relación de proporcionalidad entre 2 y 5; sin embargo en situaciones de sobrecarga la relación ensayo HeLa/ensayo hepático fué menor de 0'1. Es ra diferencia pues implica que las ferritinas en los cánceres contiene proporciones más elevadas de la sub

unidad cardíaca que en los estados de sobrecarga de hierro. Otros estudios no confirman este hecho, lo que el autor intenta explicar porque en alguno de estos pacientes se dá concomitantemente un aumento en los depósitos de hierro por una deficiente eritropoyesis. Por otro lado las isoferritinas ácidas también se elevan en casos de pancreatitis e infarto de miocardio.

KEW (132) determinó la ferritina sérica en 76 pacientes de raza negra afectos de carcinoma primitivo hepático encontrando elevaciones en 58 de los casos con cifras entre 30 y 25.600 ng/ml, con un valor medio de 800 ng/ml. En 18 de los casos los valores estaban dentro de los límites normales (inferior a 300 ng./ml). No se obtuvo correlación significativa entre la ferritina y el estado de los depósitos de hierro hepático. Tampoco entre la ferritina y el tamaño de la tumoración ni con los niveles de transaminasas.

Cirrosis macronodular aparecía en 17 de los 50 pacientes autopsiados, no encontrando diferencias en los niveles de ferritina de estos pacientes comparados con los que padecían cirrosis hepática. Ninguno de los pacientes presentaba lesiones histológicas de enfermedad alcohólica hepática, tampoco en--

contró correlación entre la ferritina sérica y los niveles de AFP.

PRIETO (187) ha señalado elevaciones de ferritina sérica en hepatopatías y hemacromatosis, pero en ningún caso tan elevadas como las que presenta este autor. Este hecho lo explica KEW (132) por la necrosis hepatocelular y su liberación de los hepatocitos debido al rápido crecimiento de este tumor (en ocasiones 10 días de tiempo de duplicación). Aunque debería correlacionarse con el nivel de las transaminasas y/o con el tamaño tumoral. La disminución del aclaramiento de la ferritina circulante podría ser otro factor pero en ningún caso de los señalados se produjeron alteraciones en las funciones hepáticas hasta fases terminales. El autor considera por fin como mecanismo más probable la producción por el tumor de isoferritinas específicas. POWELL (183) ya señaló la presencia de estas isoferritinas ácidas ya que han sido descritas en otros tipos de tumores (8) pudiendo ser esta isoferritina una expresión de la desdiferenciación de la célula maligna hepática.

ALBERT (9) estudia la ferritina de tejidos cancerosos de colon ya las compara con la ferritina de las células normales encontrando diferencia en su

estructura primaria de péptidos trípticos sugiriendo que la alteración de la ferritina ocurre en la célula en estado maligno.

Sabemos que el tejido mamario normal es capaz de sintetizar ferritina (102).

MARCUS y ZIMBERTG (157) en 1975 encuentra ferritinas elevadas en 14/38 (41%) de las mujeres con carcinoma mamario y en 65/97 (67%) de mujeres con carcinoma localizado recurrente o cáncer metastásico de mama con una concentración media de 671 ng/ml.

El autor encuentra valores de ferritina inferiores a 10 ng/ml. en 45 % de las mujeres normales, pero sólo en el 25% de las pacientes en el período preoperatorio y sólo en el 2% en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Sugieren que la ferritina puede ser de utilidad en el pronóstico de los pacientes con cáncer mamario detectando la presencia de tumor después de la mastectomía o la presencia de metástasis antes de que sean clínicamente manifiestas. El autor encuentra una dificultad y es que los valores normales están muy frecuentemente descendidos en la mujer por lo que es posible que aparezcan incrementos dentro del límite superior normal.

JACOBS (124) en 1976 estudia 229 mujeres - con carcinoma de mama en estado poco avazando y las - compara con 250 mujeres normales. Intentó además rela- cionar la ferritina circulante con la recurrencia tu- moral.

El total de 250 mujeres normales poseía -- una ferritina media de 56'6 ng/ml y las afectas de -- cáncer mamario de 96'9 ng/ml.

Una ferritina superior a 120 ng/ml. sólo - se encontró en el 5% de las mujeres normales, pero -- aparecieron en el 25% de las afectas de carcinoma ma- mario, lo que tenía significación.

Sin embargo la diferencia entre superior o inferior a 120 ng/ml. no era de significación estadís- tica en cuanto a prognosis de recurrencia. De todas - maneras la recurrencia fué más elevada en el grupo de mujeres con valores superiores a 200 ng/ml. (10% de - los casos). La mayoría de las recurrencias aparecie- ron a los tres años.

JONES (128) consideró que el aumento de la ferritina en la enfermedad de Hodgkin era un reflejo del bloqueo RE y el trabajo de JACOBS (122) apoya es- te concepto.

De todas formas JACOBS (124) no se atreve a asegurar que las elevaciones dependan de una síntesis directa tumoral y piensa que en parte podrían resultar del bloqueo del metabolismo del Fe en el SRE, lo que - dificulta así más el poder extraer conclusiones respecto a otros marcadores. TORMEY (220) ha demostrado que aparece una alteración en la concentración del antígeno carcinoembrionario (CEA), HCG ó Dimetilguanosa en el 30-45% de los pacientes con cáncer de mama en estadio precoz y en 97% de ellos comprobó que tenían metástasis; el posible valor atribuido por JACOBS a la ferritina en el control y seguimiento de estos pacientes aunque es muy sugestivo, está aún por determinar.

Parece que los enfermos con valores superiores a 200 ng/ml. tengan una recurrencia más elevada -- que los pacientes con ferritinas más bajas (124).

COOMBES (55, 56) en 1977 estudia 51 pacientes con adenocarcinoma mamario, dividiéndolas en los siguientes grupos:

- 1) - 9 pacientes (con enfermedad benigna).
- 2) -10 (T-1; T-2; T-3, con N-0).
- 3) -15 (con afectación ganglionar axilar ó T-4).
- 4) -17 (con enfermedad metastásica).

Determinando además que la ferritina sérica, el CEA, Sialil-transferasa, Calcitonina, beta-HCG, Fosfatasa alcalina, Relación Hidroxiprolina/Creatinina y Proteína C Reactiva.

En este estudio el 87% de los pacientes - del grupo 4 tenían aumentado el CEA y el 88% tenían una elevación de la ferritina sérica.

Sin embargo los pacientes con enfermedad mínima loco-regional sólo la positividad de todos - los parámetros guardó relación con la presencia o no de metástasis.

TAPPIN (219) en 1979 estudia el efecto de la cirugía sobre la concentración de la ferritina sérica en los pacientes afectos de carcinoma mamario.

El autor estudia 50 pacientes, en estadios I, II, y III, todos ellos fueron objeto de una mastectomía tipo Patey o una mastectomía simple con o - sin limpieza ganglionar.

Los valores en un grupo de mujeres normales oscilaba entre 8 y 177 ng/ml. Los pacientes se - distribuían según los estadios de la siguiente manera: ST I-6; ST II-32 y ST III-12.

En 29 pacientes (grupo A) la ferritina pre operatoria era normal, con una media de 94 ng/ml (20-170) y en 21 casos (grupo B) fué elevada con una media de 397 ng/ml. (233-830) de estos el 16'7% eran St I, 24% del estadio II y el 59'3% del estadio III.

De todos los pacientes estudiados el 90% - sufrió una elevación de la ferritina sérica en el período inmediato postoperatorio.

En el grupo A 26/29 mostraron elevaciones de la ferritina entre un 30 y un 548%, volviendo a la normalidad entre el 8°. y 10°. día (ferritina media - de 105).

En el grupo B 19/21 mostraron elevaciones de la ferritina entre el 7'3 y el 87% y permanecieron elevadas hasta el 5°. día; pero a los 21 y 35 días es taban significativamente ($p < 0'005$) disminuídas respecto a los valores iniciales (media de 212).

Según el autor la hiperferritinemia encontrada en estos pacientes en el período preoperatorio podría representar la secreción tumoral de la ferritina y es posible que la caída de sus niveles tras la - intervención esté en relación con la disminución de - la masa tumoral.

La elevación en el período inmediato a la cirugía se explica por la agresión física y respuesta inflamatoria que supone esta actitud.

Así pues en este estudio aparece una elevación de la ferritina en 21/50 (42%) de pacientes sin metástasis sistémicas detectables y un postoperatorio con elevación de la ferritina en el 90% de los pacientes.

No sólo en el cáncer de mama ha sido estudiada la relación entre ferritina sérica y cáncer; así GROOP (95) estudia un grupo de 90 pacientes afectados de cáncer broncopulmonar, enfermedad que en la mayoría de los casos cuando se diagnostica está en estadios muy avanzados y la eficacia del tratamiento es muy limitada. El autor intenta definir la utilidad de varios marcadores biológicos como el CEA, alfa-fetoproteína y ferritina sérica.

El CEA se encontró elevado en el 52% de los pacientes y en 37/42 con metástasis clínicamente manifiestas. Ningún paciente afecto de carcinoma anaplásico de células grandes tenía elevaciones del CEA.

La ferritina se determinó en 33/50 pacientes (66%); en 11/28 sin metástasis clínicas la ferritina

tina fué normal. En pacientes con metástasis la ferritina estaba significativamente elevada.

Así mismo la ferritina disminuía en aquellos que respondían al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia; los que respondían sufrían elevaciones o bien no variaban sus niveles. Es por todo ello por lo que el autor sugiere que esta proteína podría ser de gran utilidad en la monitorización biológica del tratamiento de estos pacientes. Además el autor estudió extractos de tejido pulmonar normal, no encontrando ferritina, lo que obliga a considerar que esta ferritina era de origen tumoral.

LI (144) ha publicado un caso de tumor de Pancoast con una gran sobrecarga de Fe hepático y esplénico, con una ferritina sérica de 3800 ng/ml. La ferritina tumoral difería de la hepática por su pI (4'9 y 5'6 respectivamente). Atribuyó el aumento de depósito hepato-esplénico a una acción tumoral sobre la absorción de Fe.

DOUGLAS (64) estudió 6 pacientes con los siguientes resultados:

	<u>Depósitos de Fe(110)</u>	<u>Ferritina(ng/ml)</u>
4 carcinomas pulmonares	+	126
	++	510
	++	420
	++	448
1 carcinoma orofaringe	++	334
1 carcinoma esófago	+	94

GROOP (96) en 1978 publica otro estudio ampliándolo a 38 pacientes, encontrando valores de ferritina significativamente elevados en los que sufrían metástasis. Todos los pacientes con metástasis tenían la ferritina elevada, mientras que el 85% tenían niveles de CEA elevados.

ITO (113) estudia 98 pacientes con carcinoma de Cervix no tratado. La ferritina normal en su laboratorio era de 35 ng/ml (3'9-108) en 52 mujeres controles, sin aparecer influencias de la edad.

50/98 enfermas (51%) tenían valores elevados de la ferritina (tomando el valor de 108 como límite superior máximo de la normalidad).

Los niveles según el estadio de la enfermedad eran:

<u>ESTADIO</u>	<u>N°. CASOS</u>	<u>FERRITINA (ng/ml)</u>	<u>RANGO</u>
Carcinoma in situ	16	60'5	7-125
I	14	78'5	5-500
II	31	142'9	15-486
III	28	237'9	25-2220
IV	9	190'5	26-370
= = = = =	= = = = =	= = = = =	= = = = =

Observando pues una evidente progresión - de los valores de ferritina según el estadio, excepto en el estadio IV.

4/30 (13%) con estadio precoz y 46/68 (79%) con enfermedad avanzada (estadios II á IV) tenían valores de ferritina elevados.

Un paciente con estadio clínico I pero con ferritinemia de 500 ng/ml. se confirmó posteriormente que se hallaba afecto de metástasis paraaórticas y supraclaviculares.

Estos resultados indican pues que la ferritina al menos en este caso se halla relacionada con - la extensión tumoral.

No existía por otra parte correlación en--tre el tamaño de la masa tumoral y el nivel de la ferritina.

De los 36 pacientes intervenidos, 12 de los 16 (75%) con elevaciones de la ferritina tenían invasión parametrial y/o metástasis ganglionares; 11 de 13 pacientes (85%) con ferritinas superiores a 201 ng/ml. tenían enfermedad diseminada; es decir, que la ferritina se asocia fundamentalmente con la invasión parametrial y la afectación ganglionar, aunque el volumen del tumor primario sea pequeño.

Así mismo encontró, hecho confirmado en anteriores publicaciones (124, 219) que la ferritina disminuía tras la cirugía hasta valores normales, de la misma manera que las nuevas elevaciones se asociaban con recurrencias locales y metástasis, indicando pues un mal pronóstico.

El mismo investigador se pregunta sobre el origen de esta ferritina y no logra dar una respuesta convincente, sobre si se trata de una ferritina de origen tumoral o bien el resultado de un bloqueo del metabolismo del Fe en el SRE. Además la ferritina se demuestra que no está correlacionada con el volumen tumoral y que el nivel elevado se asocia con la presencia de metástasis ganglionares y/o parametrales. Todo ello hace presumir que la ferritina elevada en este cáncer no se debe solamente a la producción de las células cance

rosas si no que también es influida por el daño tisular no específico debido a la invasión cancerosa e inflamación.

HANN (98) y cols. estudia los niveles de ferritina sérica en 58 niños afectados de neuroblastoma, encontrando que valores iguales o superiores a 400 ng/ml. se correlacionaban de manera muy evidente con la presencia de enfermedad evolutiva en 34/58 pacientes, mientras que en las remisiones la ferritina se normalizaba.

Así mismo los autores demuestran que la ferritina se produce en el tumor, ya que se encuentra en los fluidos sobrenadantes de los cultivos celulares de este tipo tumoral, no produciéndose por el daño hepático o por eritropoyesis deficiente.

No encuentra relación entre las transaminasas y la ferritina sérica en los niños afectados de neuroblastoma.

Sin embargo en el estadio IV-S la correlación con la ferritina sérica no era aparente (4/6 con enfermedad activa no tenían ferritinas elevadas). Este estadio constituye un grupo único de niños general

mente de edades inferiores al año, con tumor pequeño primario y diseminación metastásica a piel, médula ósea e hígado de mejor pronóstico y con posibles regresiones espontáneas o más raramente maduración citológica del tumor.

En pacientes con ganglioneuroblastoma la relación fué muy pobre.

La ferritina de este tumor difiere de la ferritina hepática por contener el 53% de la subunidad H y el 47% de la I, muy similar a la ferritina cardíaca. Desconocemos si su estructura es la de la ferritina del Sistema Nervioso Central normal, ya -- que ésta no ha sido determinada todavía.

Los mismo autores estudian 22 pacientes -- con tumor de Wilms encontrando ferritinas normales -- en todos ellos.

JACOBSEN (127) estudia 51 tumores testicu-- lares (21 seminomas y 30 no-seminomas) valorando la presencia de ferritina mediante la técnica indirecta de la inmunoperoxidasa, e intentando demostrar la presencia de la ferritina en el carcinoma in situ, para el diagnóstico precoz de este tipo de tumor en el --

testículo contralateral. No llega a ninguna conclusión.

Por último, una nueva vía en la utilización de esta proteína ha sido señalada por ORDER (175) el cual utiliza IgG antiferritina marcada por I^{131} - como una nueva forma de tratamiento en tumores que no responden a otro tipo de actuación terapéutica.

El autor presenta un estudio en Fase I -- con resultados en el hepatoma y datos preliminares -- en el cáncer de pulmón y neuroblastoma. La ferritina la obtiene purificando bazos hodgkinianos por método cromatográfico, obteniendo los siguientes resultados:

4/5 pacientes afectos de hepatomas tuvieron una remisión evidenciada clínica, bioquímica y -- mediante Tomografía Axial Computada, de los cuales 2 mantuvieron la remisión entre 7 y 9 meses y los otros siguen vivos y en remisión entre 3 y 5 meses. Los pacientes reciben dosis de 150 á 100 mCi de IgG antiferritina I^{131} . Los pacientes habían recibido previamente Adriamicina y 5 Fluoruracilo con fracaso en sus respuestas.

La vida media de la IgG antiferritina -- I^{131} es de 3 días y su máxima localización tumoral --

es a los 3 ó 4 días en un tumor cuyo tiempo medio de duplicación es de 7'7 días. La dosis liberada en el tumor equivale a 2.000-3.000 rads; en el resto de -- los tejidos la toxicidad fué nula.

En dos pacientes afectos de neuroblastoma esta terapia fracasó, pero demostró que era un buen -- método de localización tumoral. Lo mismo se podría -- decir en lo referente a los enfermos afectos de carcinoma pulmonar estudiados por este autor.

Las dosis alcanzadas mediante la implanta-- ción tumoral convencional de Radium o Iridio es de -- 1.000 Rads/día, claramente inferior a lo conseguido -- con este nuevo radio-núclido.

Durante los tres primeros días se produce un aclaramiento del isótopo en la sangre con un aumento progresivo de su concentración en tumoración entre el 3°. y 5°. día en que se acumula al máximo, pudiendo potenciar sus efectos con la administración de Adriamicina entre los días 3 y 5.

Esta nueva forma de tratamiento abre una -- serie de caminos muy interesantes; por un lado será -- preciso aumentar la especificidad de la ferritina según el tipo tumoral; por otro lado es un buen sistema lo-

calizador de las masas tumorales y por fin se abre -
la posibilidad de tratar el tumor primario y las me-
tástasis precoces mediante la irradiación selectiva
con la implantación de este isótopo biológico, repre-
sentando de esta manera una nueva oportunidad en el
tratamiento del cáncer.

TITULO DE LA TESIS Investigación del significado
de la Femenina Senia en el trastorno del
AUTOR metabolismo del hieno

DIRECTOR D. Carlos Camps Herreró.
D. Javier Garcia Loude - Bru
D. Vicente Alberola Candel

TRIBUNAL: Prof.Dr.D. Jose Viña
Prof.Dr.D. Rafael Carmona
Prof.Dr.D. Hermenegildo Bedate Alvarez
Prof.Dr.D. Javier Garcia Loude Bru
Prof.Dr.D. Vicente Alberola Candel

FECHA DE LECTURA: 19-Julio-1983

CALIFICACION OBTENIDA:

Sobresaliente "cum laude"



b14094125

l 23719618

CB 0002315232

I N D I C E (TOMO II)

	Pág.
III. MATERIAL Y METODOS	364
III-A) MATERIAL. POBLACION ESTUDIADA Y METODOS DE SELECCION	365
III-A-1: Grupo control	366
III-A-2: Estados ferropénicos.	368
III-A-3: Estados de sobrecarga de hierro	370
III-A-4: Hepatopatías crónicas	371
III-A-5: Inflamación e infecciones	374
III-A-6: Infarto Agudo de Miocardio: Modelo de inflamación aséptica - aguda	376
III-A-7: Insuficiencia renal crónica	378
III-A-8: Enfermedades proliferativas, medulares y ganglionares.	380
III-A-9: Tumorações sólidas y malignas	383
B) DETERMINACIONES ANALITICAS Y ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS	386
C) TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS.	419
IV. RESULTADOS.	421
IV-1: Grupo control	422
IV-2: Grupo anemia ferropénica.	424
IV-3: Grupo sobrecarga de hierro.	429
IV-4: Insuficiencia renal crónica	431
IV-5: Inflamaciones crónicas.	433
IV-6: Proceso crónico y pérdida de hierro	436
IV-7: Grupo hepatopatía crónica y anemia	439
IV-8: Hepatopatías crónicas	443

	Pág.
IV-9: Grupo mieloma	446
IV-10: Grupo Leucemias Crónicas	448
IV-11: Grupo Leucemias Agudas	450
IV-12: Grupo Linfomas	453
IV-13: Grupo Neoplasias sólidas	456
IV-14: Grupo Infarto Agudo de Miocardio .	459
V. DISCUSION	461
V-1: Grupo control.	462
V-2: Grupo anemias ferropénicas	466
V-3: Ferritina sérica en la sobrecarga fé-- rrica.	471
V-4: Ferritina sérica en la insuficiencia - renal crónica.	478
V-5: La ferritina en la anemia de los proce <u>-</u> sos crónicos	482
V-6: Ferritina sérica en el Infarto Agudo - de Miocardio	489
V-7: Ferritina sérica en las hepatopatías - crónicas	493
V-8: Ferritina sérica en los tumores hemato <u>-</u> lógicos.	499
V-9: Ferritina sérica en las neoplasias só- lidas.	509
VI. CONCLUSIONES.	514

III. MATERIAL Y METODOS

III - AMATERIALPOBLACION ESTUDIADA Y METODOS DE SELECCION:

Se han estudiado 441 sueros procedentes de 361 pacientes.

Los sujetos han sido distribuidos en varios grupos según el proceso causal.

Todas las determinaciones analíticas se realizaron sobre la misma muestra de sangre, y los estudios anatomopatológicos de los pacientes han sido realizados en fechas cercanas a estos estudios analíticos.

En todas las muestras analizadas se ha realizado el siguiente estudio base del metabolismo del hierro:

- Hemoglobina.
- Hematocrito.
- Recuento de hematíes.
- VCM.
- HCM.
- CHCM.
- Recuento de reticulocitos.
- Sideremia.
- Capacidad total de la transferrina.
- Porcentaje de saturación de la transferrina.
- Determinación de la transferrina por inmunodifusión.
- Ferritina.

III-A-1)

GRUPO CONTROL

Se han estudiado 58 sueros procedentes de 58 sujetos, voluntarios sanos pertenecientes al personal del Hospital Clínico Universitario de Valencia y estudiantes de la Facultad de Medicina.

Se excluyeron del estudio, todos aquellos que no reunieran las siguientes condiciones:

- Hemoglobina superior á 13 g% en varones y de -
12 g% en hembras.
- Porcentaje de saturación de la transferrina su
perior al 20%.
- Hematocrito superior al 36%.
- Sideremia superior a 60 mg%.
- Ausencia de fiebre.
- No hábito etílico.
- VSG normal.
- Buen estado nutricional.
- Ausencia de antecedentes de enfermedades sisté-
micas.

Los pacientes se distribuían según los --
sexos en:

29 varones.

29 hembras.

Con una edad media de:

39'31 varones.

37'42 hembras.

Con un rango de:

21 - 70 en varones.

19 - 65 en hembras.

Las hemoglobinas medias fueron:

$14 \pm 0'8$ en varones.

$13'4 \pm 0'6$ en hembras.

Recuento de hematíes medio de:

$4'9 \pm 0'3$ varones.

$4'4 \pm 0'4$ hembras.

Hematocrito medio de:

$43\% \pm 3$ en varones.

$41\% \pm 4$ en hembras.

No se realizó ningún estudio de los depósitos de hierro en los tejidos, mediante la obtención de las correspondientes muestras por biopsias, ya que no parecía éticamente aceptable.

III-A-2)

ESTADOS FERROPENICOS

Se han estudiado 33 sueros procedentes de 32 pacientes no tratados afectos de una anemia ferropénica.

Los pacientes reunieron los siguientes requisitos:

- Hemoglobina inferior a 13 g% en varones y 12 g% en hembras.
- Hematocrito: inferior a 20%.
- Sideremia: inferior a 70 mg% en el varón y de 60 en la hembra.
- Cuadro clínico de pérdidas hemáticas

Los procesos responsables de su anemia eran:

- Hernia hiatal	13
- Ulcus gastroduodenal.	9
- Menorragias	5
- Enfermedad de Rendu-Osler	2
- Púrpura de Schollein-Henoch	1
- Etiología no aclarada	2

La distribución por sexos era: 15 varones y 17 hembras.

La edad media de 44'79 (18-84) varones y 35'55 (23-76) en hembras.

Se practicó estudio de médula ósea en --
16/17 (94%) hembras y 14/15 varones (93%). Lo que -
supone para el grupo 30/32 (93%).

En el caso número 14 se determinó la fe-
rritina previa a la terapéutica y después de 30 días
de terapia marcial.

III-A-3)

ESTADOS DE SOBRECARGA DE HIERRO

Se incluyó en este grupo un total de 18 -
pacientes (15 varones y 3 hembras) con los siguientes
procesos causales:

- 8 Pacientes afectos de aplasia medular (7 varo-
nes y 1 hembra) con una edad media de 62'00 (43-80).
- 3 Hemocromatosis idiopáticas (2 varones y 1 hem-
bra); edad media de 60'66 (56-64). Ingesta media
de alcohol inferior a 50 g/día.
- 1 Porfiria hepatocutánea, en un varón de 60 años.
- 2 Anemias refractarias, edad media de 51'00 (41 y
61) ambos varones.
- 1 Talasemia Minor en una hembra de 43 años.
- 3 Anemias megaloblásticas por déficit de ácido fó-
lico en pacientes portadores de hepatopatías cró-
nicas, con una edad media de 61'66 (58-65).

En todos los pacientes se practicó estudio de los depósitos de hierro en los parénquimas, bien en médula ósea (aplasias), en hígado (hemocromatosis) o en ambos de los restantes enfermos.

Así mismo se investigó y se tomó en consideración en los pacientes afectos de aplasias medulares el número de transfusiones recibidas.

III-A-4)

HEPATOPATIAS CRONICAS

En este apartado se dividen los pacientes en dos subgrupos:

- a) Hepatopatía crónica sin anemia.
- b) Hepatopatía crónica y anemia.

a) Se estudiaron un total de 33 pacientes. El diagnóstico de la hepatopatía fué siempre - anatomopatológico, y apoyado en los datos clínico - biológicos.

-- 26 se hallaban afectos de una cirrosis hepática. En 20 de ellos existían claros antecedentes de elevada ingesta alcohólica.

La distribución por sexos era: 19 varones y 7 hembras.

La edad media del grupo era de 51'92 (40-73) para varones de 51'15 (40-73) y de 54'00 (47-59) para las hembras.

-- 4 Se encontraban diagnosticados de esteatosis hepática (3 varones y 1 hembra) con una edad media de 54'50 (43-77).

-- 2 Hepatitis crónicas persistentes, ambos varones de edad media de 50'50 (47 y 54).

-- 1 Hepatitis crónica activa, varón de 51 años.

b) Se seleccionaron 30 pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica (cirrosis hepática) y -- afectados de un proceso anémico de muy diversa etiología.

Eran 22 varones y 8 hembras, con edad media de 52'29 (40-82); para los varones de 56'54 (40-75) y las hembras de 59'37 (42-82).

Los diagnósticos causales del proceso anémico eran los siguientes:

- Ulcus gástrico	1
- Hernia hiatal	2
- Hipertensión Portal	13
- Hiperesplenía	7
- Epistaxis	3
- Metrorragias	3

En el momento de la determinación de la ferritina no siempre fué factible la realización de estudios histológicos, aunque siempre el diagnóstico de la hepatopatía fué anatomopatológico.

Estudios de médula ósea se realizaron en 28/30 (93%) de los sujetos y biopsia hepática en 8/30 (26%).

Tres de los casos están estudiados en ambos grupos (con y sin anemia) y corresponden a los pacientes:

	<u>Sin anemia</u>		<u>Con anemia</u>
N°s.	1		1
"	2		3
"	4		5

III-A-5)

INFLAMACION E INFECCIONES

En este grupo se han incluido, tanto los cuadros infecciosos-inflamatorios crónicos, como -- los infecciosos agudos de larga evolución.

El criterio para la selección de los pacientes se basó en el concepto de Anemia de los Procesos Crónicos de CARTWRIGHT (43).

Se evitó al máximo que durante el período de la extracción de la muestra sanguínea los pacientes estuvieran en período febril.

El total de pacientes sometidos a este estudio fué de 35 (14 varones y 21 hembras) con una edad media de 53'20 (17-76).

La relación de estos procesos infeccioso-inflamatorios era la siguiente:

- Tuberculosis pulmonar.

8 pacientes todos ellos varones de edad media - de 63'14 (43-76).

- Derrame pleural recidivante tuberculoso.
1 paciente varón de 63 años.
- Infección urinaria.
3 pacientes hembras de 24, 29 y 67 años.
- Un cuadro complejo de desnutrición, sepsis, hepatopatía y fiebre.
1 paciente de 24 años.
- Brucelosis.
6 enfermos (5 hembras y 1 varón), edad media de 49'00 (33-60). Dos de ellos presentaban así mismo una hernia hiatal por deslizamiento, con sangre oculta en heces positiva.
- Colitis ulcerosa.
1 paciente hembra de 17 años.
- Lupus eritematoso sistémico.
3 pacientes (2 varones y 1 hembra) de edad de 51'66 (49-54).
- Artritis reumatoide.

12 pacientes (10 hembras y 2 varones) con edad me
dia de 60'83 (53-70).

Se practicaron estudios de los depósitos
tisulares de hierro mediante técnicas biópsicas en -
31/35 (88%).

III-A-6)

INFLAMACION ASEPTICA AGUDA:

20 pacientes (16 varones y 4 hembras) en-
tre 45 y 78 años de edad (media de 62'00) con diagnós-
tico clínico-biológico y electrocardiográfico de in-
farto agudo de miocardio, fueron seleccionados para
este estudio.

Fueron admitidos a las pocas horas del co
mienzo del dolor e ingresados en la Unidad de Cuida-
dos Intessivos del Departamento de Medicina Interna.

Las extracciones sanguíneas se realizaron
dentro de las primeras 24 horas del ingreso, y poste-
riormente cada 24 horas durante los 4 días siguien--
tes (en total 5 tomas); excepto los casos:

17, 18, 19 y 20, en los que

sólo se realizaron 2 tomas en el primero y sólo 1 en los restantes por éxitus a las 24 y 48 horas del ingreso.

La metódica de estudio incluía además de los datos obligatorios ya señalados para el estudio del metabolismo del hierro, la realización de:

- Electrocardiograma.
- GOT; CPK y LDH (el mismo número de tomas que la ferritina).

En ningún paciente se practicó estudio de médula ósea.

La extensión del infarto fué la siguiente:

- Infero-lateral	1
- Inferior	7
- Infero-Posterior	4
- Infero-Antero-Septal	1
- Lateral	1
- Antero-lateral	1
- Antero-Septal	4
- Antero-Lateral-Extenso-Alto.	1

III-A-7)

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Se han estudiado 32 pacientes afectados de IRC con aclaramientos de creatinina inferiores a 20 ml/minuto; 19 varones y 13 hembras cuyas edades medias eran de 52'68 (40-65) y 46'00 (28-60) respectivamente.

Todos los pacientes se sometían a hemodiálisis periódicas con un dializador tipo de bobina o capilares, tres veces por semana, con el número de horas correspondientes a su superficie corporal y a la superficie del filtro que oscilaba entre 1 y 1'2 m². que era en promedio de 4-5 horas por sesión.

Las condiciones para incluir a los pacientes en este grupo eran:

- Ausencia de alteraciones hepáticas.
- No transfusiones sanguíneas por lo menos en los tres meses anteriores.
- Ausencia de enfermedades sistémicas.

Los pacientes se encontraban en hemodiálisis

sis entre 7 y 58 meses, media de 38 meses.

Se encontraban sometidos a la siguiente disciplina terapéutica:

- Dieta de 80 g. de proteínas.
- Administración de productos multivitamínicos, incluyendo B₁₂ y ácido fólico.
- La indicación de transfusiones era limitada - al máximo y guiada por la clínica.
- Nunca recibían hierro medicamentoso por vía oral.
- Cuando el índice de saturación de la transferrina era inferior al 16%, se indicaba una -- perfusión de 500 mg. de hierro dextrano men--sual hasta que este índice era superior al 16%. En el último mes ningún paciente había recibido esta terapia.

El total de pacientes a los que se practicó estudio medular fué de 29/32 (90%).

III-A-8)

ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS MEDULARES Y GANGLIONARES

Se han estudiado un total de 69 pacientes clasificados según su proceso patológico. Las determinaciones analíticas se realizaron antes de todo -- tratamiento. No existió afectación parenquimatosa he pática.

1) MIELOMA MULTIPLE:

Un total de 13 pacientes (8 varones y 5 - hembras); 9 mielomas IgG y 4 IgA; con una edad media de 70'53 (59-83) se han estudiado.

Se les ha clasificado según los estadios de DURIE y SALMON (194) de tal manera que a los esta dios II y III han correspondido 8 pacientes de los - cuales 2 sufrían un proceso hemorrágico de aparato - digestivo superior; mientras que al estadio I han co rrespondido 5 enfermos.

En todos los casos se realizaron estudios del hierro medular.

2) LINFOMAS:

Se seleccionaron para este grupo un total de 19 pacientes (13 varones y 6 hembras) que se distribuían de la siguiente manera:

- LINFOMAS NO-HODGKIN (estadios III y IV); 14 pacientes (8 varones y 6 hembras) con una edad media de 65'35 (43-81).

De ellos tres se encontraban en remisión completa (definida como la desaparición de todos los síntomas y signos de la enfermedad).

- LINFOMA DE HODGKIN (estadios III y IV); 5 pacientes con una edad media de 41'60 (24-57) todos ellos varones. Dos de los pacientes se encontraban en remisión completa.

Los criterios de extensión de la enfermedad fueron tomados de la Convención Internacional de ANN ARBOR y la clasificación histológica según los criterios de RAPPAPORT.

3) LEUCEMIAS:

Se estudiaron 37 pacientes (21 varones y 16 hembras) distribuidos en los siguientes grupos:

a) LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA:

Lo componían 10 pacientes (9 varones y --
1 hembra) de edad entre 50 y 77 (media de 61'90).

De ellos los pacientes 7,8,9 y 10 habían
sufrido hemorragias digestivas.

b) LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA:

Cuatro pacientes (3 hembras y 1 varón) --
de edades entre 25 y 56 (media de 39'00).

De ellos, se tuvo la oportunidad de seguir
su evolución hacia el brote blástico, en dos casos,
los números 3 y 4.

c) LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA:

Un paciente hembra de 25 años de edad en
remisión y sin tratamiento.

Un paciente de 21 años en brote agudo de
la enfermedad.

d) LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:

21 pacientes (9 varones y 12 hembras) de edad media de 48'99 (27-68).

Todos se encontraban en fase blástica, y la toma sanguínea sometida a estudio fué extraída - antes de toda medicación citotóxica y la aplicación de transfusiones sanguíneas.

Todos los casos tenían estudio de los de pósitos de hierro medular.

III-A-9)

TUMORACIONES SOLIDAS MALIGNAS:

Este grupo lo integran 32 pacientes (25 varones y 7 hembras) en edades comprendidas entre - 28 y 85 años (media de 62'06).

Todos los diagnósticos requerían inexcusablemente el estudio anatomopatológico de las neoplasias. Los estudios analíticos se realizaron previamente a toda actitud terapéutica.

La distribución de los pacientes según el tipo tumoral es:

- CANCER PULMONAR

9 pacientes varones con una edad media de 61'88 (50-70). Todos ellos en estadios III.

- ADENOCARCINOMA PROSTATICO

5 pacientes entre 60 y 75 años (media de 65'60). Todos ellos en fase avanzada (estadio C).

- ADENOCARCINOMA PANCREATICO

2 pacientes varones de 50 y 51 años.

- ADENOCARCINOMA GASTRICO

8 pacientes (6 varones y 2 hembras) con edades entre 46-85 (media de 66'50).

- ADENOCARCINOMA MAMARIO

2 pacientes hembras de 46 y 52 años en enfermedad loco-regional.

2 pacientes con la enfermedad en fase avanzada.

- EPENDIMOMA.

1 caso varón de 28 años de edad.

- EPIDERMOIDE LARINGEO

1 caso de 73 años de edad varón.

- CARCINOMA ANAPLASICO DE ORIGEN DESCONOCIDO CON METASTASIS HEPATICAS Y METRORRAGICAS.

1 caso hembra de 68 años de edad.

- HEPATOMA

3 casos (2 varones y 1 hembra) de edad media - de 67'00 (50-73).

De ellos, 2 casos asociados a hemorragias, el caso 1 de origen digestivo alto y crónicas; el caso 2 un hemoperitoneo que provocó la muerte del sujeto.

El caso 3 no sufría pérdidas sanguíneas aparentes y estaba injertado sobre una cirrosis hepática.

Se realizaron estudios de los depósitos de hierro tisulares mediante biopsias de médula ósea e hígado en 29/32 casos (90%).

III-B)

DETERMINACIONES ANALITICAS Y ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS

HEMATOCRITO:

Hemos utilizado el método directo (microhematocrito) mediante extracción de sangre capilar, utilizando tubos de vidrio calibrados (longitud de 75 mm. y de diámetro interior alrededor de 1 mm.) que se someten a centrifugación de 3.000 rpm durante 5 minutos, - con las extremidades selladas; a continuación se procede a su medición en un lector (213).

Valores normales en adultos:

- Varones: 47 ± 7%.
- Hembras: 42 ± 5%.

RECUESTO DE HEMATIES:

Reactivos:

- Sangre obtenida mediante extracción capilar o venosa sobre EDTA.

- Líquido de dilución.- Líquido de Mercano neutro o isotónico.

Fórmula: Sulfato de Sodio cristalizado.. 5g.
 Formol 1ml.
 Agua destilada100ml.

Material:

- Pipetas de dilución de Potain.
- Cámara cuentaglóbulos de Burker.

Contaje:

Sea N el número de hematíes contados en 4 cuadrículas: $\text{Hematíes/mm}^3 = N \times 100 \times 200 / 4 = N \times 5.000.$

Valores normales:

- Varones -- 4'5 - 5'5 x 10¹²/l.
- Hembras -- 4'0 - 5'0 x 10¹²/l.

HEMOGLOBINA:

Método de la oxihemoglobina, que consiste -
 en producir una solución de oxihemoglobina, mediante -

Valores normales:

VCM: 82 - 94 μm^3 .HCM: 28 - 34 μg .

CHCM: 30 - 36 %.

RECUENTO DE RETICULOCITOS:

Hemos utilizado el siguiente método:

Reactivos:

Solución salina de azul de cresil brillante.

Azul cresil brillante	1 g.
Cloruro sódico	1'8 g.
Agua destilada	100 ml.

Método:

Se mezclan 5 gotas de la anterior solución con igual volumen de sangre sin coagular (heparinizada o con EDTA); se dejan en contacto durante 15-30 minutos, pasados los cuales se agita la solución, se aspira mediante un capilar 1 gota que se extiende y se deja secar.



la mezcla de 0'02 ml. de sangre con una solución de 3 g/l de EDTA tetrasódico y lectura por fotocolorimetría.

Valores normales: (53, 87).

- Varones: superior a 13 g%ml.
- Hembras: superior a 12 g%ml.

CONSTANTES ERITROCITARIAS:

Se calculan a partir de las determinaciones de hemoglobina, hematocrito y recuento de hematíes (99):

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM):

$$\frac{\text{HTO (en \%)}}{\text{N}^{\circ} \text{ Hematíes (en millones)}} \times 10$$

HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (HCM):

$$\frac{\text{Hemoglobina (en g/100 ml)}}{\text{N}^{\circ} \text{ Hematíes (en millones)}} \times 10$$

CONCENTRACION CORPUSCULAR MEDIA DE HEMOGLOBINA (CHCM):

$$\frac{\text{Hemoglobina en g/100 ml}}{\text{HTO (en \%)}} \times 100$$

Lectura microscópica a 800 diámetros, con objetivo de inmersión.

Cálculo:

$$\frac{\% \text{ de Reticulocitos} \times \text{Hematíes/mm}^3}{100} = \text{Reticulocitos/mm}^3$$

Valores normales: entre 20.000 y 80.000/mm³ para unas tasas de Hemoglobina entre 12 y 16g/100 ml.

SIDEREMIA: (111)

En el suero el hierro está unido a la transferrina. En un tampón de fosfato ácido el hierro es es cindido, quedando las proteínas transportadoras libres en la solución.

Tras la reducción con ascorbato de sodio se transforma el hierro con un reactivo específico (bato-fenantrolina sulfonada) en un compuesto de color rojo y se procede a su lectura por fotocolorimetría.

Aparatos:

- Espectrofotómetro.
- Baño de agua.

Reactivos:

- Solución 1 = Tampón de fosfato de sodio 400mmol/l á pH 5.5.
- Solución 2 = Reactivo de coloración - (ácido batofenantrolindisulfónico sal dispodica 0'68 mmol/l, fosfato de sodio 400 mmol/l á pH de 5.5).
- Solución 3 = Ascorbato de sodio.
- Solución 4 = Solución patrón de hierro (1'0 mg/l = 17'91 mmol/l).

Método:

Longitud de onda: 546 nm (530-550).

Máximo de extinción: 535 nm.

Espesor de la cubeta: 1 cm.

El material de vidrio debe ser bien lavado y dejado en mezcla crómica durante 12 horas y luego enjuagarlo con agua destilada.

Para cada serie de análisis se prepara solamente un blaco de reactivos:

Cálculo:

Medición a 546 nm = (Epr - Eb) 568 picogramos/100 ml.

Epr = Extinción del problema.

Eb = Extinción del blanco de suero.

Valores normales:

Varones ... 70-158 picogramos/100 ml.

Hembras ... 60-145 picogramos/100 ml.

Técnica:

La toma sanguínea se realizó siempre entre las 8 y las 10 AM.

Pipetear en tubos de ensayo.

	<u>Tubos problemas</u>	<u>Blanco suero</u>	<u>Blanco Reactiv.</u>
Solución 3.....	5 mg.	5 mg.	5 mg.
Solución 1.....	-	1'0 ml.	-
Solución 2.....	1'0 ml.	-	1'0 ml.
Agua bidest. ...	-	-	1'0 ml.

Disolver el ascorbato de sodio agitando ligeramente.

Suero	1'0 ml.	1'0 ml.	-
-------------	---------	---------	---

Mezclar, tapar los tubos de ensayo y dejarlos 10 minutos a 37°C en baño de agua ó 30 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar podemos medir

las extinciones de los problemas frente al blanco de reactivos y las extinciones del blanco de suero frente al agua bidestilada.

CAPACIDAD DE FIJACION DEL HIERRO (LIBRE Y TOTAL): (112)

Para determinar la capacidad libre de fijación del hierro se añade al suero una cantidad excesiva de hierro. Bajo condiciones favorables (pH de 8'3) se produce al cabo del poco tiempo una saturación de la transferrina con el hierro añadido. El hierro no ligado se transforma tras reducción con un reactivo específico del hierro (Batofenantrolina sulfonada) en un compuesto de color rojo y la intensidad de esta reacción se mide fotocolorimétricamente. La diferencia entre el hierro añadido y el no, ligado indica la capacidad libre de fijación de hierro.

De la suma de la capacidad libre de fijación del hierro y la concentración sérica del mismo resulta la capacidad total de fijación de hierro.

Aparatos:

- Espectrofotómetro.
- Baño de agua.

Reactivos:

Solución 1 = Tampón (Trishidroximetilamino metano 1M a pH 8'3).

Solución 2 = Solución reductora (sulfato de metilaminofenol hidrosulfito de sodio 162 mM).

Solución 3 = Reactivo de coloración (ácido Betafenantrolindisulfónico sal sódica 1'7 mM).

Solución 4 = Solución patrón de hierro - (2'5 mg/100 ml).

Técnica:

El material de vidrio debe ser limpiado de la misma manera que para la determinación de la sideremia.

Para cada serie de análisis se prepara solamente un blanco de reactivos.

Pipetear en los tubos de ensayo.

	<u>Blanco de suero</u>	<u>Problema</u>	<u>Blanco Reactivos</u>
Suero	1'0 ml.	1'0 ml.	-
Solución 1 ..	0'5 ml.	0'5 ml.	0'5 ml.
Solución 4 ..	0'2 ml.	0'2 ml.	-

Mezclar, tapar los tubos y dejar 10 minutos a 37°C en baño de agua.

	<u>Blanco de suero</u>	<u>Problema</u>	<u>Blanco Reactivos</u>
Solución 2 ...	0'2 ml.	0'2 ml.	0'2 ml.
Agua bidest...	0'2 ml.	-	1 ml.
Solución 3 ...	-	0'2 ml.	0'2 ml.

Mezclar, tapar nuevamente los tubos y dejarlos en baño de agua 90 minutos a 45°C. Después de enfriar a temperatura ambiente medir las extinciones de los problemas contra el blanco de reactivos y las extinciones de los blancos de suero contra agua bidestilada.

Máximo de extinción = 535 nm.

Filtro entre 530 y 550 nm.

Espesor de la cubeta 1 cm.

Cálculo:

$(0'905 - E_{pr} + E_b) 552$ picogramos/100 ml = Capacidad libre de saturación.

E_{pr} = Extinción del problema E_b = Extinción del blanco de suero.

Valores normales:

Saturación total: 250-350. pg/ml.

Capacidad libre : 150-250. pg/ml.

TRANSFERRINA TOTAL (METODO INMUNOLOGICO):

Las placas de inmunodifusión del M-Parti-
gen^(R) contienen, en una capa de gel de agar prepara-
da para su empleo un antisuero monoespecífico de la
transferrina plasmática. El antisuero es obtenido --
por inmunización de animales.

Las muestras de suero a utilizar deben -
ser lo más recientes posibles o bien estar congela--
das (de sangre que ha coagulado espontáneamente).

Para las medidas de precisión es inexcusa-
ble el realizar una curva standar de transferrina a
concentraciones conocidas diferentes.

Procedimiento:

Depositar en dos pocillos numerados 1 á 3
5 μ l de solución standar a tres concentraciones dife-
rentes. Esperadas 48 horas se pueden leer los halos -
de inmunodifusión y relacionarlos con las concentra--
ciones ya conocidas de transferrina con lo que conse-
guimos una curva para la determinación de los sueros
problemas.

A partir de este momento el método consiste en el mismo procedimiento descrito para la realización de la curva standar pero con los sueros problemas, diluyéndolos a 1/5.

Para la medida exacta de los volúmenes a manejar se debe utilizar una microjeringa de los variados tipos existentes en el mercado.

Valores normales:

200 - 300 μ g/100 ml.

ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL:

Urea plasmática:

Método de la Ureasa-Fenol-Hipoclorito.

Valores normales: 10-50 mg%.

Creatinina:

Reacción de Jaffe según metódica de Popper con reactivos Boehringer.

Valores normales: inferior a 1'4 mg%.

Aclaramiento de Creatinina:

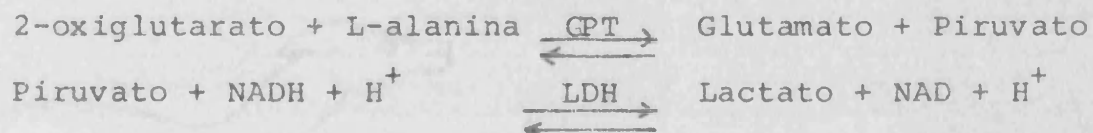
Según la fórmula $C = \frac{UV}{P}$ los resultados se han relacionado con la superficie corporal.

Valores normales: 80-120 ml/min. por 1'73 m²
de superficie corporal.

ENZIMAS HEPATICOS:

GLUTAMICO PIRUVATO TRANSAMINASA (GPT):

Fundamento :



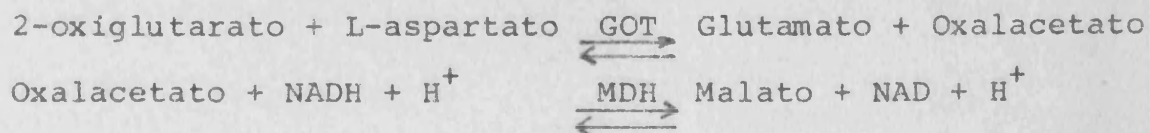
La actividad de la GPT es proporcional a la
velocidad de oxidación de la NADH.

Medición: Por espectrofotometría a 340 nm.

Valores normales: a 25°C hasta 21 mU/ml.

GLUTAMICO OXACETATO TRANSAMINASA (GOT):

Fundamento:



La actividad de GOT es proporcional a la velo
cidad de oxidación del NADH.

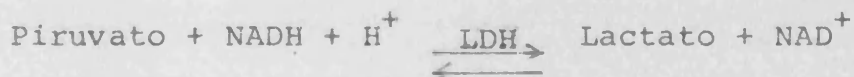
Medición: por espectrofotometría a 340 nm.

Valores normales: a 25°C hasta 19 mU ml.

ENZIMAS DE ORIGEN CARDIACO:

- LACTATO + DESHIDROGENASA: (LHD)

Fundamento:



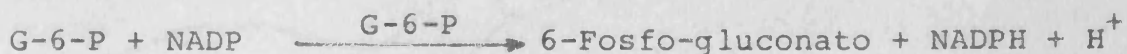
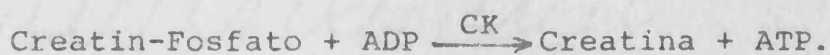
La actividad de LDH es proporcional a la velocidad de oxidación de la NADH.

Medición: Por fotometría a 340 nm.

Valor normal: a 25°C 70-240 mU/ml.

- CREATIN-FOSFO-KINASAS (CPK):

Fundamento:



Medición: Por fotometría a 340 nm.

Valor normal: a 30°C hasta 109 mU/ml.

FERRITINA: RADIOINMUNOANALISIS:

Utilizamos el método de ADDISON (2) modificado por MILES (160) por lo que se acorta el tiempo de realización utilizando un antisuero en fase sólida, más fácil de manejar y de conservar en el laboratorio.

Otros métodos como los de JACOBS y WORWOOD (129); DEPPE (63) y BEAMISH (23) son de menor sensibilidad.

La técnica precisa de algunas precauciones:

- Sólo debe utilizarse suero fresco o -- congelado a -20°C durante menos de 4 meses. Pudiendo realizarse la extracción a cualquier hora del día.

- Debe diluirse a 1/20 los sueros con concentraciones esperadas superiores a 300 ng/ml.

- Se exige un pipetaje exquisitamente riguroso, como premisa fundamental para la exactitud y -- precisaron del método.

Principio de la técnica:

En general el radioinmunoensayo se define por las ecuaciones siguientes:

ANTIGENO (standar o problema) + ANTICUERPO \longrightarrow
 \longrightarrow ANTIGENO ANTICUERPO.

ANTIGENO I¹²⁵ \longleftarrow ANTIGENO I¹²⁵ ANTICUERPO

La prueba es básicamente una reacción en dos fases:

Fase I: Ligazón de la ferritina humana a una ferritina antihumana en fase sólida.

Fase II: Ligazón de la ferritina antihumana insoluble, es decir, el producto de la reacción de la Fase I. La fase sólida se lava y se cuenta en un contador de centelleo -- gamma. La concentración de la ferritina del suero se calcula comparándola con la curva standar -- realizada previamente.

El anticuerpo debe tener la misma afinidad para el standar y el antígeno presente en la muestra. El antígeno no marcado entra en competición con el antígeno marcado en proporción 1/1 en lugares determina

dos del anticuerpo. Toda cantidad de antígeno añadido entraña una disminución de la cantidad de antígeno -- marcado fijado al anticuerpo. La radioactividad ligada está en función inversa con la cantidad de antígeno presente en el suero problema.

Después de un período de incubación, las fracciones ligadas y libres son separadas, después la radioactividad ligada es medida como hemos dicho anteriormente por un contador de centelleo gamma, reglado para obtener un rendimiento máximo para el radioelemento utilizado.

Reactivos y su reconstitución:

1-FERRITINA marcada con I^{125} :

Es una ferritina pura extraída de bazo humano. Se halla en forma liofilizada, conteniendo seroalbúmina bovina (5%) y tampón fosfato. Cada frasco -- contiene la cantidad de antígeno marcado suficiente -- para 100 determinaciones.

Radioactividad: alrededor de $1 \mu\text{Ci}$ (37 KBq)

Acitividad específica: alrededor de $15 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$

Conservación: mantener a 2-6°C.

Para su empleo se debe reconstituir con -
9 ml de Tampon más 1 ml. de suero de caballo. Agitar
suavemente. La solución así obtenida sólo se puede -
conservar durante 8 días a 2-6°C.

2-FERRITINA STANDAR:

El antígeno es una ferritina extraída de
bazo humano, altamente purificada. El reactivo con--
tiene 0'3% de seroalbúmina bovina y 1% de suero de -
caballo.

Las diferentes concentraciones de las stan-
dar se extienden desde 10 á 600 ng/ml (10, 20, 50, -
150, 300, 600) sin embargo se pueden hacer diluciones
con lo que esta gama será mucho más amplia.

Se debe conservar a 2-6°C.

Está preparado para su empleo inmediato, -
sin ninguna manipulación debe emplearse para cada de-
terminación 50 μ l con una pipeta de precisión.

3-ANTISUERO ANTIFERRITINA:

Ha sido obtenido de conejo por medio de la
administración de ferritina purificada de bazo humano.

Se debe conservar a 2-6°C.

Para su empleo se debe reconstituir con --
10 ml. de tampón, después de esta maniobra sólo se --
puede conservar durante 8 días a 2-6°C.

4-SUERO DE CABALLO:

Debe ser reconstituído con 4 ml. de agua -
destilada.

Su uso era destinado para evitar las absorcion
ciones no específicas sobre las paredes de los tubos
durante la primera incubación.

Así mismo permite realizar las diluciones
cuando la tasa de ferritina esperada es superior a --
600 ng/ml.

5-INMUNOADSORVENTE:

Es un segundo anticuerpo (obtenido del conejo)
fijado a la celulosa microcristalina por la técnica
de Wide. El reactivo en forma liofilizada contiene
suero de caballo, tampón y "nitrato" de sodio.

En el momento de su empleo se debe poner en solución con 50 ml. de tampón.

Es esencial mantener el Inmunoadsorvente en suspensión con la ayuda de un agitador electromagnético, durante todo el tiempo que dure su distribución.

La cantidad de inmunoadsorvente distribuída en cada tubo es suficiente para ligar totalmente el primer anticuerpo en 30 minutos.

6-TAMPON FOSFATO (mezcla seca):

Contiene fosfato monopotásico y disódico. Para su empleo se disuelve en 200 ml. de agua destilada. Se obtiene de esta manera una solución de 0'05M de pH 7'4.

7-TWEEN 20:

Está destinado para evitar las absorciones no específicas sobre los tubos de plástico y el inmunoadsorvente.

Se añade 1 ml. de la solución a 1000 ml. de agua destilada. La solución obtenida se utiliza para

el lavado del inmunoadsorbente, tras la eliminación del sobrenadante (fracción libre).

Equipo y Material necesarios:

- Micropipetas de 0'2 ml. 1'0 ml. y 2'0 ml.
- Puntas de plástico desechables para cada muestra.
- Pipetas de tipo Pasteur y Aspirador de Vacío.
- Agitadora horizontal de los tubos.
- Mezclador de tipo Vortex.
- Agitador de tipo magnético y barra imantada.
- Centrifugadora.
- Porta-tubos.
- Contador de centelleo gamma adaptado para la medida de I^{125} .
- Agua destilada.
- Tubos de ensayo de 10 x 75 mm. de vidrio o plástico.

Preparación de las muestras:

Las medidas se realizan en suero. Si la medida se efectúa en las primeras 24 horas serán conservadas a 2-6°C; en caso contrario se conservan a -20°C.

No deben utilizarse sueros hiperlipémicos o exageradamente hemolizados. Las drogas utilizadas en -

las terapéuticas de cualquier tipo no alteran los resultados.

Las muestras de suero pueden ser conservadas sin modificación de las tasas de ferritina durante cuatro meses.

Principales etapas de la técnica:

- Reconstitución de los reactivos.
- Preparación de las muestras en las que se necesite una dilución.
- Reparto de los reactivos a temperatura ambiente.
- Incubación durante 18-22 horas a temperatura ambiente.
- Reconstitución del inmunoadsorbente.
- Incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, en agitación para asegurar la homogeneidad de la suspensión.
- Centrifugación y separación del sobrenadante.
- Lavado con la solución tampón-tween-20 y separación del sobrenadante.
- Contaje de la fase sólida y cálculo de los resultados.

Preparación de los tubos:

La medida necesita de los grupos siguientes:

Grupo T para determinar la actividad total.

Grupo O para el punto O de la curva y determinación de la capacidad de ligazón.

Grupo Standar para los 6 puntos de la curva standar.

Grupo SX para las muestras a medir.

Se deben efectuar todas las mediciones por triplicado para los tubos T, O y standars y por duplicado para los sueros problemas.

Reparto de los Tubos:

Se realizan a temperatura ambiente. Pipeteando cuidadosamente.

El reparto se realiza en el orden siguiente:

- 1 - Standar y muestras.
- 2 - Ferritina marcada.
- 3 - Tampón.
- 4 - Antisuero.

El volumen final total en incubación es de 500 μ l.

<u>TUBOS</u>	<u>STANDARS (μl)</u>	<u>MUESTRAS</u>	<u>FERRIT. 1^{125}</u>	<u>TAMPON</u>	<u>ANTISUERO</u>
T.....	-	-	100	-	-
O.....	-	-	100	300	100
St 1-6	50	-	100	250	100
Sx ...	-	50	100	250	100

Mezclar e incubar durante 18-22 horas a temperatura ambiente.

Poner el inmunoadsorvente en 50 ml. de tampón.

Añadir 500 μ l de la suspensión en todos los tubos salvo en los del grupo T que son medidos directamente.

Poner en agitación mecánica.

Conservar la suspensión bajo agitación durante su distribución.

Dejar incubar 30 minutos bajo agitación.

Separación:

Después de la incubación centrifugar a 1500-2000g. durante 10 minutos.

Eliminar el sobrenadante por aspiración en forma cuidadosa.

Añadir 3 ml. de solución a 0'1% de Tween 20 a cada tubo para el lavado de la fase sólida.

Centrifugar de la manera descrita anteriormente.

Eliminar el sobrenadante, medir la radioactividad en un contador gamma.

Cálculo de los resultados:

Para cada grupo de tubos T, O, St 1 á 6, - hacer la media de los contajes.

Evaluar la capacidad de ligazón del sistema efectuando la relación de la media obtenida para el grupo O y la del grupo T:

$$\left(\frac{B}{T}\right) \% = \frac{O}{T} \times 100$$

La capacidad de ligazón está comprendida normalmente entre 30 y 60%.

Para cada Standar o muestra expresar su valor en porcentaje en relación con el grupo O.

Para los Standars $\left(\frac{B}{B}\right) \% = \frac{St}{O} \times 100$

Para las muestras $\left(\frac{Bx}{B}\right) \% = \frac{Sx}{O} \times 100$

Los resultados pueden ser expresados en porcentaje con relación a la actividad total:

Para los Standars $\left(\frac{B}{T}\right) \% = \frac{St}{O} \times 100$

Para las muestras $\left(\frac{Bx}{T}\right) \% = \frac{Sx}{T} \times 100$

CURVA DE COORDENADAS SEMILOGARITMICAS:

Se construye la curva llevando los valores obtenidos para todos los standars expresados en porcentajes, en función de la ferritina de cada standar expresada en ng/ml. Posteriormente se lee directamente sobre la curva la cantidad de ferritina contenida en cada muestra.

SENSIBILIDAD:

Se define como la más pequeña cantidad de ferritina que puede ser medida con una precisión aceptable. Esta es de 3 ng/ml.

Las medidas se realizaron por duplicado y el coeficiente de variación fué menor del 5%.

Limitaciones del método:

A - Una estricta observación del modo operatorio es necesario, en particular un pipetaje preciso y una agitación correcta en el curso de la incuba-

ción con el inmunoabsorbente.

B - La ferritina de bazo humano utilizado para la obtención del anticuerpo es la misma que la utilizada para actuar como Standar. Se asegura de esta manera un paralelismo casi total con la ferritina sérica. En los casos de valores muy elevados, la incertidumbre existe en cuanto a la naturaleza exacta de la ferritina sérica, cuya composición en tales casos tal vez sea diferente, obliga a una interpretación cuidadosa.

Los casos superiores a 300 ng/ml. que hayan sido dosificados sin dilución previa a 1/20 darán resultados subestimados.

OBTENCION DE ESPECIMENES DE MEDULA OSEA E HIGADO

MEDULA OSEA:

Las muestras se obtienen mediante la biopsia de cresta ilíaca utilizando el trocar de Tanzer.

El enfermo se coloca en decúbito supino, rotando la pelvis al objeto de que la cresta ilíaca antero-superior sea más prominente. Tras la introducción de la aguja a la profundidad que se cree conveniente, mediante movimientos giratorios, se extrae - acompañándose de movimientos laterales para asegurar la obtención del cilindro óseo.

El material óseo es después introducido, para ser fijado, en la solución de Zenker, para su posterior descalcificación y tinción.

También se utiliza aspiración medular, -- bien en esternón o en espina ilíaca antero-superior.

HIGADO:

Se obtienen las muestras hepáticas, mediano

te la realización de biopsias hepáticas ciegas, previa gammagrafía, sin imágenes nodulares, bajo anestesia local, por vía transcostal entre la línea axilar anterior media y en el área de máxima matidez a la percusión. Se utilizó la aguja y técnica de Menghini.

En otros casos se ha obtenido la biopsia por medio de una laparoscopia o peritoneoscopia, técnica de menor riesgo y que permite la visualización de la glándula.

TINCION DE HIERRO (PERLS)

Principio:

En medio ácido de hierro inorgánico forma con el ferrocianuro potásico un complejo fuertemente coloreado de azul verdoso (azul de Prusia).

Reactivos:

1) Acido clorhídrico al 4% en agua. Se vierten 40 ml. de solución concentrada de ClH (38%) en -- 34 ml. de agua destilada.

2) Ferrocianuro potásico al 45% en agua - destilada.

3) Solución de Fucsina básica. Se disuelve 1 g. de fucsina básica en 10 ml. de alcohol absoluto y se añaden 90 ml. de solución acuosa de fenol al 5%.

4) Solución de contraste diluída. Se añaa--den 3 ml. de solución de fucsina básica a 100 ml. de agua destilada.

5) Solución Formaldehídica al 37% en agua destilada.



Técnica:

Se fijan los frotis con formol durante --
tres minutos.

Volúmenes iguales de soluciones de ClH al
4% y Ferrocianuro potásico al 4% se mezclan en un re-
cipiente.

Se introducen los portaobjetos en ella du-
rante 30 minutos y luego se lavan con agua corriente.
Se contrastan 5 minutos con solución de fucsina bási
ca y se lavan primero con agua, después con alcohol
etílico y finalmente de nuevo con agua. Se dejan se-
car y están listas para su lectura.

INTERPRETACION DE PERLS:

MEDULA OSEA: (22)

- GRADO 0: Ausencia de hierro visible. (Fig. VIII y IX)
- GRADO 1: Pequeño número de partículas de hierro en las células reticulares. (Fig. XI).
- GRADO 2: Numerosas pequeñas partículas, con tendencia en algunos casos a formar agregados. (Fig. XIII y XIV).
- GRADO 3: Densos agregados y gran número de partículas de hierro. (Fig. XVII).

HIGADO: (132)

- GRADO 0: Hepatocitos, células de Kupffer y macrófagos portales: hierro no visible. (Fig. X).
- GRADO 1: Hepatocitos... pequeño número de gránulos confinados inicialmente en el polo biliar. (Fig. XII).
Kupffer..... Ocasionalmente gránulos.
Macrófagos portales Gránulos ocasionales

- GRADO 2: Hepatocitos ... Numerosos gránulos finos -
en la mayoría de las células.

Kupffer Idéntica descripción.

Macrófagos Pequeños grupos de macrófagos
conteniendo gránulos -
finos y gruesos. (Fig. XV y
XVI).

- GRADO 3: Hepatocitos ... Numerosos grumos en la ma-
yoría de las células.

Kupffer Idéntica descripción.

Macrófagos Grumos grandes intra y ex-
tracelulares. (Fig. XVIII
y XIX).

III-C)

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS:

La metodología estadística utilizada -- tiene un carácter fundamentalmente descriptivo y -- exploratorio.

Se han extraído las estadísticas usua-- les como son la media, mediana, desviación, standar y rango.

La posible relación entre variables se ha pretendido detectar a través de los respectivos coeficientes de correlación, así mismo se han estu-- diado las líneas de regresión, dispersión, junto a la varianza y covarianza.

Para estudiar la relación entre el com-- portamiento temporal de las variables del grupo -- Infarto de Miocardio Agudo (nº. 14) se ha utiliza-- do el criterio de cociente de verosimilitudes en -- contraste de independencia de las distintas compo--

nentes de una partición en un vector normal mul
tivariante, tal como expone ANDERSON, T.W. (9a)
con la aproximación χ^2 que allí mismo se propo-
ne.

A pesar de que no se ha contrastado la
normalidad de las variables estudiadas, debido
al gran número de pacientes y de variables uti-
lizadas, la robustez de los métodos estadísti--
cos utilizados, hacen pensar que las significa-
tividades encontradas en el estudio, respaldan
las conclusiones que de las mismas se despren--
den con un razonable grado de seguridad.

Los cálculos y gráficas se han efectua-
do con un ordenador Hewlett - Packard 9.845-B -
con programas elaborados en el Departamento de
Bioestadística de la Facultad de Medicina de Va
lencia.

Para el análisis de los resultados se -
utilizaron las normas habituales en estadística
biológica, considerando estadísticamente signifi-
cativos coeficientes de seguridad del 95%.

IV. RESULTADOS

EXPERIMENTAL



E. H. P.

IV-1)

GRUPO CONTROL:

La tabla 1-1, recoge pormenorizados caso por caso, y los valores medios, rango y desviación standar del grupo.

El valor medio global de la ferritina es de $90'672 \pm 58'59$ (14-230) ng/ml.

En sujetos varones es de $131 \pm 49'497$ -- (34-230) ng/ml. (Fig. 1-1); y en hembras de $50'345 \pm 34'104$ (14-140) ng/ml. (Fig. 1-2).

Es de destacar la significación estadística que posee la relación de la ferritina con el sexo ($r = -0'688$; $p < 0'001$) (tabla 1-2).

Existe un aumento de la ferritina con la edad en la globalidad del grupo de pacientes estudiados, que resulta ser estadísticamente significativa ($r = 0'438$; $p < 0.001$) (Fig. 1-3).

Sin embargo, esta relación, si se separan los pacientes según el sexo, sólo se conserva en las hembras ($r = 0'891$; $p < 0'001$) Fig. 1-5 y -

tabla 1-2); mientras que en los varones se pierde -
($r = 0'347$; $p < 0'09$) (Fig. 1-4 y tabla 1-2). En -
la tabla 1-2 puede apreciarse bien esta relación, -
viendo como a partir del período de edad 40-60 años,
en las hembras se produce un aumento sustancial en
la ferritina, ya que alcanza valores de 74 ng/ml.,
mientras que en los varones no se altera el valor -
medio ferritínico.

Por otra parte, tanto la sideremia, como
la capacidad total de transferrina y su porcentaje
de saturación, no guardan relación significativa --
con la ferritina (Fig. 1-6; 1-7 y 1-8).

IV-2)

GRUPO ANEMIA FERROPENICA:

Los resultados globales de este grupo se encuentran en la tabla 2-1.

En ella se puede comprobar como los pacientes cumplían los requisitos que definen una anemia por pérdida de hierro (hipocromía, microcitosis, hiposideremia, aumento de la capacidad total de transferrina y porcentaje de saturación pequeño).

El valor medio de la ferritina es de $17'594 \pm 18'545$ (0-75) ng/ml.

No existe influencia alguna del sexo, ni de la edad, sobre el nivel sérico de ferritina. (Figs. 2-1; 2-2 y 2-3).

No existe tampoco relación significativa entre hemoglobina, hematocrito y sideremia con la ferritina (Figs. 2-4; 2-5 y 2-6).

En cambio sí que existe significatividad en la relación entre transferrina y ferritina --

($r = - 0'5706$; $p < 0'01$) (Fig. 2-7), y entre el -- porcentaje de saturación de transferrina y ferritina ($r = 0'464$; $p < 0'02$) (Fig. 2-8).

Sin embargo mayor índice de relación encontramos entre ferritina y depósitos medulares de hierro ($r = 0'943$; $p < 0'001$).

En la tabla 2-2 comparamos ambas variables, incluyendo a los pacientes del grupo de sobrecarga de hierro; esto se ha hecho de esta manera ya que para relacionar ambas variables, es preciso una gradación de las mismas (que en el grupo de Déficit, no existe, ya que en todos los casos el Perls es 0), y además entre ambos grupos el único factor diferenciador es el nivel de los depósitos de hierro.

Lo mismo hemos hecho para estudiar la relación entre transferrina y su porcentaje de saturación, con el grado de depósito de hierro, observándose en ambos casos una relación estadísticamente significativa ($r = - 0'705$; $p < 0'001$ y $r = 0'769$; $p < 0'001$, respectivamente) (tablas 2-3 y 2-4).

Comparando el rango de la ferritina de este grupo con el de los sujetos del grupo control,

vemos como se imbrican sus límites; por lo tanto es necesario intentar definir un valor de ferritina, - que en un sujeto en principio sano, nos indique con toda probabilidad que nos encontramos ante una deficiencia férrica.

Si observamos la tabla 2-5, podemos comprobar, como en el grupo control por debajo de 50 ng/ml. sólo existe un 4'95% de sujetos, mientras que en los casos de déficit se encuentran el 96'64%.

Para ferritinas inferiores a 40 ng/ml., se encuentran el 3'42% y 88'50% respectivamente y - por debajo de 30 ng/ml. el 1'7% y 81'30%.

Si además estudiamos el grupo control, - haciendo distinción según el sexo, observamos como para ferritina inferior a 30 ng/ml. encontramos el 0% de varones, y debemos llegar a cifras de ferritinas menores de 10 ng/ml. para encontrar el valor 0% para las hembras.

Es por ello, por lo que podemos concluir que en un sujeto varón en apariencia sano, con ferritina inferior a 40 ng/ml. (grado de confianza -

del 95%) estará con toda probabilidad en situación de deficiencia férrica, y por debajo de 30 ng/ml. - con toda certeza.

Por otra parte como el patrón varón, es la ejemplificación del metabolismo férrico normal, éste será el índice de normalidad.

En cuanto a las hembras de edad fértil, dado que se hallan en una situación precaria, en cuanto a sus reservas corporales de hierro. El valor de ferritina 10 ng/ml. marcaría el nivel inferior máximo de los depósitos que permite una eritropoyesis eficaz.

De esta experiencia podríamos deducir algunas consecuencias de utilidad clínica, como son que:

- 1) TIBC superior a 400 mcg/% ml. y saturación de transferrina inferior al 16%, son datos suficientes para el diagnóstico de carencia marcial y no es necesaria la determinación de la ferritina.
- 2) Cuando la anemia no cumpla los requisitos anteriores, debemos determinar la ferritina.

a) Si la ferritina es menor de 30 ng/ml. en varones y de 10 ng/ml. en hembras, con toda probabilidad estaremos ante una carencia férrica.

b) Si la ferritina se encuentra entre -- 50-30 ng/ml. en varones y entre 40-20 ng/ml. en hembras, convendría reali--zar un estudio de tinción de hierro - tisular, para afirmar el diagnóstico.

Por otra parte debemos constatar un caso (el n°. 10) con ferritina normal (75 ng/ml.) y depó--sitos O.

Para comprobar los efectos de esta tera--péutica marcial sobre los niveles de ferritina séri--ca, estudiamos al paciente n°. 14, que tras este --tratamiento y al normalizar los valores hematológi--cos, la ferritina también era absolutamente normal (120 ng/ml.).

IV-3)

GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO:

En la tabla 3-1, se encuentran los resultados globales del grupo.

Los pacientes se distribuyen en la tabla, según el diagnóstico de la siguiente manera:

- Nº. 1 - 8 Aplasia medular.
9 - 11 Hemocromatosis Idiopática.
12 Porfiria Hepatocutánea.
13 - 15 Anemia Megaloblástica por déficit de -
Acido Fólico en Hepatopatía Crónica.
16 - 18 Anemia Refractaria.

El valor medio de la ferritina fué de --
477'778 + 235'559 (190-980) ng/ml. (Fig. 3-1), siendo
su relación con los depósitos medulares de hie--
rro estadísticamente significativa ($r = 0'812$; -
 $p < 0'0006$) (Fig. 3-10) mientras que con los depósitos
hepáticos no lo era ($r = 0'5605$; $p < 0'1$) (Fig.
3-11).

No existen diferencias significativas de la ferritina entre los sexos (varones = 506 ± 252 ng/ml. y hembras = 373 ± 110 ng/ml.) (Fig. 3-2) y tampoco influye la edad ($r = -0.0287$) (Fig. 2-3).

No hemos encontrado relación significativa entre Hemoglobina, Hematocrito, Sideremia, Transferrina y su porcentaje de saturación, con la ferritina (Figs. 3-4; 3-5; 3-6; 3-7 y 3-8).

Tampoco la encontramos entre transferrina y su porcentaje de saturación, con los depósitos medulares de hierro ($r = -0.048$ y $r = -0.116$ respectivamente).

En los pacientes afectos de Aplasia Medular (n°s. 1 a 8, en tabla 3-1) pudimos comprobar -- una intensa relación estadísticamente significativa entre el número de transfusiones recibidas por cada enfermo y la ferritina ($r = 0.954$; $p < 0.0006$) -- (Fig. 3-9).

En la tabla 3-2, se aprecia el valor de la ferritina según el nivel de los depósitos de hierro.

IV-4)

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA:

Los valores obtenidos en este grupo tanto individuales, como los descriptivos del conjunto se encuentran en la tabla 4-1.

El valor medio de la ferritina es de --
 $225'906 \pm 171'257$ (0 - 800) ng/ml. (Fig. 4-1). No existiendo diferencias significativas según los sexos ($r = - 0'530$), siendo para varones la media de $244'263 \pm 184'196$ (0 - 800) ng/ml. (Fig. 4-2) y para hembras de $199'077 \pm 146'270$ (10 - 600) ng/ml. (Fig. 4-3).

No hay tampoco relación estadísticamente significativa entre Hemoglobina (Fig. 4-4); Edad - (Fig. 4-5); Hematocrito (Fig. 4-6); Sideremia (Fig. 4-7); Transferrina (Fig. 4-8) y porcentaje de saturación de la transferrina (Fig. 4-9) con la ferritina; ni entre ésta y el aclaramiento de creatinina - (Fig. 4-11).

Por el contrario entre la ferritina y depósitos medulares de hierro la relación fué muy ele

vada siendo significativa ($r = 0.9195$; $p < 0.0001$) (Fig. 4-10).

En la tabla 4-2 puede verse como se produce una elevación progresiva de la ferritina con el aumento de los depósitos de hierro (según la tinción de Perls).

Por otra parte ninguna de las restantes variables estudiadas (Hemoglobina, VCM, Sideremia, Transferrina) tenían relación con el estado de los depósitos de hierro. Sin embargo debemos llamar la atención, en que a pesar de que no existía significación estadística alguna entre porcentaje de saturación y Perls ($r = 0.156$; $p < 0.43$) los pacientes en grado 0 tenían un porcentaje de saturación cuya media era del 14%.

IV-5)

INFLAMACIONES CRONICAS:

Los datos generales del grupo se encuentran en la tabla 5-1.

La distribución de los casos en la tabla según el tipo de proceso patológico es el siguiente:

Nº.	1 - 8	Tuberculosis pulmonar.
	9	Colitis ulcerosa.
	10 - 13	Lupus Eritematoso Sistémico.
	14 - 19	Brucelosis (18 y 19 asociado a Hernia Hiatal).
	20 - 31	Artritis Reumatoide.
	32 - 34	Infección Urinaria.
	35	Cuadro Séptico.

La ferritina media del grupo fué de --
 $273'686 \pm 125'55$ (58 - 600) ng/ml. (Fig. 5-1).

No existía influencia ni del sexo (Figs. 5-2 y 5-3), ni de la edad (Fig. 5-4) sobre la ferritina.

Ninguna de las variables estudiadas (Hemoglobina, Hematocrito, Transferrina y Saturación de Transferrina) (Figs. 5-5; 5-6; 5-7; 5-8 y 5-9) tenían relación estadísticamente significativa con la ferritina, ni tampoco con los depósitos medulares de hierro.

Sin embargo la relación entre ferritina y los depósitos de hierro (Fig. 5-10) fué estadísticamente significativa ($r = 0'8912$; $p < 0'0001$).

En tabla 5-2, podemos observar el aumento en los valores de ferritina, conforme aumenta el grado en los depósitos.

El número de pacientes con ferritinas superiores a 230 ng/ml. (rango superior en varones -- del grupo control) fué del 75%; sin embargo y si a las mujeres les aplicamos el rango superior de su grupo control; entonces el porcentaje de pacientes con valores de ferritina por encima del rango máximo del valor control es del 90%.

En los pacientes afectados de Artritis Reumatoide la ferritina media fué de 257'25 ng/ml.; -

teniendo en cuenta que el 92% de los pacientes de -
este grupo son hembras, calibraremos en su verdade-
ra magnitud la intensidad de su elevación.

Archer



L. H. B.

IV-6)

PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE HIERRO:

Los valores globales del grupo se encuentran en la tabla 6-1.

Se trata de un grupo un tanto heterogéneo, en el que predominan los procesos tumorales malignos; la distribución por enfermedades es la siguiente:

- | | | |
|-----|---------|-----------------------|
| Nº. | 1 - 8 | Carcinoma Gástrico. |
| | 9 | Hepatoma. |
| | 10 | Carcinoma Anaplásico. |
| | 11 - 14 | L.L.C. |
| | 15 - 16 | Mieloma. |
| | 17 - 18 | Brucelosis. |

La ferritina media de este grupo fué de $60'611 \pm 55'492$ (0 - 220) ng/ml. (Fig. 6-1).

Sexo y edad no influyen sobre los valores de ferritina (Figs. 6-2; 6-3 y 6-4).

Variables como Hematocrito (Fig. 6-5); - Hemoglobina (Fig. 6-6); Sideremia (Fig. 6-7); Transferrina (Fig. 6-8) y Porcentaje de Saturación de -- Transferrina (Fig. 6-9) no tenían, en su relación - con la Ferritina, significatividad estadística.

Sin embargo la ferritina sigue conservando su relación con los depósitos de hierro en los - casos con pérdidas crónicas de hierro, tanto tumorales como infecciosas (para verificarlo se han unificado este grupo y el de infecciones-inflamaciones - crónicas) ($r = 0'9356$; $p < 0'001$) (Fig. 6-10.)

Si observamos la tabla 13-2, podemos comprobar como en el grupo de neoplasias sólidas tal relación se mantiene (aunque las cifras de ferritina sean desproporcionadamente elevadas para el ni-- vel del Perls); pero es debido a la presencia de - los 8 casos de Carcinoma Gástrico sangrantes. De hecho, si no valoramos en el grupo a estos pacientes la relación estadísticamente significativa entre ferritina y depósitos medulares de hierro disminuye - en gran manera.

Por otra parte y aunque la relación entre transferrina y saturación de la misma y depósitos medulares de hierro no es muy elevada, todos -- aquellos pacientes con Perls 0, tenían una transferrina media de 430 mcg/% y una saturación del 13%.

IV-7)

GRUPO HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA:

En tabla 7-1, se observan los datos generales del grupo.

La distribución de los pacientes según - la causa etiológica de su proceso anémico es la siguiente:

a) Anemia por pérdidas sanguíneas.

Nº.	1 - 2	Ulcus Gástrico.
	3 - 4	Hernia Hiatal.
	5 - 17	Hipertensión Portal.
	23 - 25	Epistaxis.
	26 - 28	Metrorragias.

b) Hiperesplenía: 18 á 22, 29 y 30.

La edad media del grupo es semejante a - la del grupo sin anemia (57'3 frente a 54'6 años).

El valor medio de la ferritina fué de --
 $132 \pm 109'4$ (0 - 400) ng/ml. (Fig. 7-1).

No existía correlación entre ferritina y sexo ($r = - 0'061$) (Fig. 7-2; 7-3), ni tampoco con la edad (Fig. 7-4).

No demostramos relación significativa alguna de Hemoglobina (Fig. 7-5); Hematocrito (Fig. 7-6) y Sideremia (Fig. 7-7) con la ferritina sérica.

Sin embargo la transferrina ($r = - 0'6689$; $p < 0'001$) (Fig. 7-8) y su porcentaje de saturación ($r = 0'4657$; $p < 0'02$) (Fig. 7-9) sí que guardan correlación significativa con la ferritina.

También existía una clara correlación entre transferrina y depósitos medulares de hierro -- ($r = - 0'657$; $p < 0'001$) (tabla 7-2) y entre su -- porcentaje de saturación ($r = 0'577$; $p < 0'004$) -- (tabla 7-3) y el hierro medular. Sin embargo los valores de transferrina (para depósitos nulos) no son lo elevados que cabría esperar (comparar tabla 7-3 con tabla 2-2).

Las transaminasas (GOT) no tenían una relación significativa con la ferritina (Fig. 7-10), sin embargo los depósitos medulares de hierro --

($r = 0'8265$; $p < 0'001$) (Fig. 7-11) relacionados con la ferritina o con el cociente Ferritina/GOT, -- sí guardan relación significativa ($r = 0'7154$; -- $p < 0'001$) (tabla 7-4). Todo se reproduce en los datos que veremos posteriormente del grupo de Hepatopatía sin anemia (IV-8).

La distribución de los valores del cociente Ferritina/GOT según el grado de Perls puede verse en tabla 2-4; se comprueba como en los pacientes con grado 0 el cociente es inferior á 10, mientras que para el grado I, es inferior á 20. Valores muy semejantes a los encontrados en el grupo de pacientes sin anemia.

En tabla 8-3, se puede comprobar como la ferritina para los distintos estadios de Perls es -- semejante a la que podríamos encontrar en sujetos -- con patología simple del metabolismo férrico (sobrecarga-déficit) excepto que para estados de deple--ción se encuentran ferritinemias muy por encima de lo habitual en esos mismos estados puros, llegando incluso a presentar valores que podrían catalogarse como normales.

En la Hepatopatía Crónica sin anemia, -- aparecen sin embargo unos valores desproporcionadamente elevados para los niveles de depósito de hierro.

Por otra parte la ferritinemia de los pacientes afectos de pérdidas sanguíneas es de -- $87'913 \pm 72'624$ (0 - 280) ng/ml.; mientras que para los pacientes del grupo con secuestro esplénico es de $278'571 \pm 78'454$ (160 - 400) ng/ml.

Tuvimos por otra parte la ocasión de seguir la evolución de 3 pacientes del grupo sin anemia (n°s. 1, 2 y 4) que posteriormente presentan anemia por pérdidas hemáticas y en ellos hubo una caída de ferritina, como puede verse:

Ferritina ng/ml.	Sin anemia	Con anemia
470	- - - - -	160
470	- - - - -	19
650	- - - - -	17

IV-8)

HEPATOPATIAS CRONICAS:

Los datos generales del grupo se encuentran en la tabla 8-1.

La relación de pacientes según el diagnóstico es la siguiente:

Nº.	1 - 26	Cirrosis Hepática.
	27 - 30	Esteatosis.
	31 y 32	Hepatitis Crónica Persistente.
	33	Hepatitis Crónica Activa.

El valor medio de la ferritina en el grupo es de $354'606 \pm 227'319$ (100 - 950) ng/ml. -- (Fig. 8-1).

Los pacientes con el diagnóstico de Cirrosis Hepática tenían una ferritina de $363'92 \pm 211'49$ (150 - 900) ng/ml. (en varones $431'6 \pm 192'7$ (220-900) y en hembras 180 ± 29 (150 - 280) ng/ml.

En los enfermos diagnosticados de Esteatosis Hepática la ferritina media era de $161'50 \pm 80'11$

(100 - 300) (la única paciente hembra tenía una - ferritina de 100 ng/ml).

En Hepatitis Crónica Persistente 320 ± 70 (250 - 390) ng/ml. y en el mismo caso de Hepatitis Crónica Activa la ferritina es de 950 ng/ml.

La relación entre ferritina y sexo era - de $r = - 0'459$ con una significatividad de $p < 0'02$ (Figs. 8-2 y 8-3).

No existía relación significativa entre Sideremia (Fig. 8-4); Transferrina (Fig. 8-5) y Saturación de Transferrina (Fig. 8-6) con la ferritina.

Las transaminasas (GOT) y ferritina tenían una relación de $r = 0'5207$ con una significación de $p < 0'01$ (Fig. 8-7).

Entre depósitos hepáticos y ferritina, - la relación es de $r = 0'4696$; $p < 0'02$ (Fig. 8-8).

Sin embargo el cociente de ferritina/transaminasas (GOT) y su relación con los depósitos de

hierro hepático es de una alta significación estadística ($r = 0'758$; $p < 0'0001$) (Fig. 8-9)

En tabla 8-2, se observa como se incrementa el valor del cociente ferritina/GOT, con el aumento de los depósitos de hierro.

En tabla 8-3, se expresan los valores medios de ferritina, según el grado de Perls. Se puede comprobar como son más elevados que lo que correspondería al grado de depósito (comparar con ferritina y Perls en grupos déficit y sobrecarga de hierro).

IV-9)

GRUPO MIELOMA:

En tabla 9-1 se encuentran los valores generales del grupo.

Debemos destacar que los pacientes n°s. 12 y 13 tenían un cuadro de pérdida crónica sanguínea debido a sendas Hernias Hiatales.

La ferritina media del grupo es de --
 $383'538 \pm 254'405$ (66 - 940) ng/ml. (Fig. 9-1).
Si descontamos los dos casos de pérdidas hemáticas, la media de la ferritina se eleva a $433'244$ (190 - 940) ng/ml.

No existía relación significativa entre ferritina y sexo ($r = 0'3$) (Figs. 9-2 y 9-3); ni -- con Hemoglobina (Fig. 9-4); Hematocrito (Fig. 9-5); Sideremia (Fig. 9-5); Transferrina (Fig. 9-7) y Porcentaje de Saturación (Fig. 9-8).

Entre ferritina y depósitos medulares de hierro, la relación no es significativa ($r = 0'5196$; $p < 0'1$) (Fig. 9-9) y si eliminamos del estudio a -

los pacientes con pérdidas sanguíneas crónicas, la relación todavía es menor ($r = 0'329$; $p < 0'29$).

En cuanto a la relación entre ferritina y estadio no es estadísticamente significativa -- ($r = 0'4554$; $p < 0'14$) (Fig. 9-10); sin embargo se parando los casos sangrantes (tabla 9-2) la relación se vuelve estadísticamente significativa ($r = 0'733$; $p < 0'01$).

En cuanto al valor de ferritina según el grado de Perls, con los siguientes:

Perls 0 : 263 ± 13 (250 - 273).

Perls I : 472 ± 255 (190 - 240).

En los casos sangrantes (Perls 0) era de 108 (66 - 150) ng/ml.

IV-10)

LEUCEMIAS CRONICAS:

En la tabla 10-1, están los resultados globales e individuales del grupo.

Los pacientes se hallan distribuídos de la siguiente manera:

- N°. 1 - 6 Leucemia Linfoide Crónica (LLC).
 7 - 10 LLC + procesos pérdidas crónicas sanguíneas.
 11 - 14 Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

El valor medio de la ferritina fué de -- $151'286 \pm 122'439$ (0 - 370) ng/ml. (Fig. 10-1), - no existiendo influencia alguna del sexo (Figs. 10-2; y 10-3) ($r = - 0'071$), ni de la edad ($r = - 0'222$).

En LLC sin pérdidas sanguíneas la ferritina fué de $194'83$ (94 - 270) ng/ml., en cambio en los casos con pérdidas sanguíneas es de $7'25$ (0-25) ng/ml.

En los casos de LMC el valor medio de la ferritina fué de $230 \pm 130'384$ (90-370) ng/ml.

No hemos encontrado relación significativa de la ferritina con la Hemoglobina (Fig. 10-4); Hematocrito (Fig. 10-5); Sideremia (Fig. 10-6) y -- Transferrina (Fig. 10-7).

En cuanto a la relación entre ferritina y depósitos de hierro medulares (Fig. 10-8) el que la relación sea estadísticamente significativa -- ($r = 0'7954$; $p < 0'001$), se debe a la presencia -- de pacientes con pérdidas crónicas de hierro, ya -- que sin éstos la significación se pierde ($r = 0'553$; $p < 0'1$). No existe tampoco relación significativa entre transaminasas y ferritina (Fig. 10-11) ni tampoco entre el recuento total de leucocitos y la ferritina (Fig. 10-10) ($r = 0'339$; $p < 0'1$).

Tampoco encontramos relación entre Estado y ferritina ($r = - 0'2028$; $p < 0'5$) estudiando todos los pacientes (Fig. 10-9) y si descontamos -- del estudio matemático los pacientes con pérdidas -- crónicas sanguíneas, la relación aunque aumenta, no llega a alcanzar significación estadística ($r = 0'5818$; $p < 0'07$).

Los valores de ferritina según el Perlson:

Perls 0	102 \pm 8 (94 - 100) ng/ml.
1	236 \pm 90 (90 - 370) ng/ml.

IV-11)

GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS:

En la tabla 11-1 se exponen los datos -
generales del grupo:

En todos los casos, excepto el paciente
número 13 (smoldering leukemia) y los números -
22 y 23 (LLA en RC y en brote) se trataba de LMA.

El valor medio de la ferritina del gru-
po fué de $648'261 \pm 236'536$ (200 - 1150) ng/ml. -
(Fig. 11-1), la cual se eleva a $670'31 \pm 221$ (350-
1150) ng/ml., si descontamos el caso número 22 --
(LLa en RC).

No encontramos relación significativa -
entre Ferritina y Sexo (Figs. 11-1; 11-3) ($r = -0'369$),
Edad ($r = 0'013$); Hemoglobina (Fig. 11-4); Hemato-
crito (Fig. 11-5); Sideremia (Fig. 11-6); Transfe-
rrina (Fig. 11-7) y Saturación Transferrina (Fig.
11-8).

Tampoco encontramos significatividad en
la relación de la ferritina con los depósitos medu-
lares de hierro (Fig. 11-9) ($r = 0'0529$; $p < 0'8$),

ni con las transaminasas (GOT) (Fig. 11-10) ($r = 0'3706$).

En tabla 11-3 se observan los valores de la ferritina según el grado de Perls, comprobándose la ausencia de cambio alguno significativo en el nivel ferritínico según el mayor o menor contenido en hierro del SRE medular.

La relación entre Ferritina y el Recuento Leucocitario fué altamente significativa ($r = 0'7522$; $p < 0'0001$) (Fig. 11-11) (Tabla 11-2).

Eliminando el caso número 13 (Leucosis Pauciblastica), la relación entre la Ferritina y el Recuento Leucocitario es aún mucho mayor ($r=0'849$; $p < 0'0001$).

En cuanto a evolución tumoral y ferritina hemos observado como en el caso número 22 (LLA en RC) la Ferritina era de 200 ng/ml. mientras que en el 23 (LLA en brote) era de 1.000 ng/ml.

Por otra parte hemos podido controlar la evolución de la Ferritina en dos casos de LMC, observándose estas alternancias:

	<u>IMC</u>	<u>1°. brote</u>	<u>Remisión</u>	<u>2°. brote</u>
1°. caso	90 ng/ml.	475	220	500
2°. caso	350 ng/ml.	800		

IV-12)

GRUPO LINFOMAS:

Los valores generales del grupo se encuentran en tabla 12-1.

Los pacientes se distribuyen de la siguiente manera:

Linfomas no-Hodgkin : N°. 1 á 11.
 " " en RC : N°. 12 á 14.
 Linfoma Hodgkin : N°. 15 á 17.
 " " en RC : N°. 18 y 19.

La ferritina media del grupo fué de $703'053 \pm 520'260$ (58 - 1850) ng/ml. (Fig. 12-1).

Según el tipo anátomo patológico de linfoma y el estadio, los valores de ferritina eran los siguientes:

- Linfoma no - Hodgkin: 580 ± 360 (58 - 1200) ng/ml.
 * St. IV : 720 ± 272 (250- 1200)
 * RC : 68 ± 9 (58 - 80)

- Linfoma Hodgkin: 1046 ± 710 (170 - 1850) ng/ml.
- * St. IV: 1617 ± 165 (1500- 1850)
- * RC : 190 ± 20 (170 - 210)

Comprobamos pues por otra parte que el estadio y la ferritina se relacionan de manera significativa (Fig. 12-11) ($r = 0'6736$; $p < 0'01$); en linfomas no Hodgkin la relación era de $r = 0'742$ - ($p < 0'002$); y en Hodgkin de $r = 0'983$ ($p < 0'004$).

No existe significación en la relación entre Ferritina y Sexo (Figs. 12-2, 12-3); Hemoglobina (Fig. 12-4); Hematocrito (Fig. 12-5); Sidere-mia (Fig. 12-6); Transferrina (Fig. 12-7); y Saturación Transferrina (Fig. 12-8).

Tampoco la había entre ferritina y depósitos medulares ($r = 0'3755$; $p < 0'14$) (Fig. 12-9) (tabla 12-2), ni con los depósitos de hierro hepáticos ($r = 0'3421$; $p < 0'16$) (Fig. 12-10) (tabla 12-2).

No existía significación estadística en la relación entre recuento leucocitario (Fig. 12-12) y transaminasas (Fig. 12-13) con la ferritina.

Se comprobó como en los linfomas no-Hodgkin de mal pronóstico, la ferritina era significativamente más elevada (media de 820 ng/ml.) que en los de buen pronóstico (media de 270 ng/ml.) (casos n^{os}. 2 y 10), con independencia del estadio.

IV-13)

GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS:

Los valores generales del grupo se exponen en la tabla 13-1.

La distribución de los pacientes, según el tipo de tumor es la siguiente:

- Carcinoma Epidernoide pulmonar:	N ^{OS.}	1	á	8
- Carcinoma de Próstata	:	"	9	á 14
- Adenocarcinoma de Páncreas	:	"	15	á 16
- Epidernoide de Laringe	:	"	17	
- Ependimoma	:	"	18	
- Adenocarcinoma Gástrico	:	"	19	á 26
- Hepatoma	:	"	27	á 29
Con anemia pérdidas crónicas	"	27		
anemia aguda (Hemoperitoneo)		28		
- Adenocarcinoma mama				
Enfermedad loco-regional	:	30	á	31
Enfermedad metastática	:	32	á	33
- Carcinoma Anaplásico de origen desconocido con Metrorragias	:	34		

No encontramos relación significativa - de la ferritina con Sexo ($r = - 0'267$) (Figs. 13-2, 13-3); Edad ($r = - 0'280$); Hemoglobina (Fig. 13-4); Hematocrito (Fig. 13-5); Sideremia (Fig. 13-6) y - Saturación Transferrina (Fig. 13-8).

La relación entre Ferritina y Transferrina era elevada ($r = - 0'5336$) (Fig. 13-7) aunque - con escasa significación estadística, probablemente favorecida esta relación por la frecuencia de varios casos con pérdidas crónicas de hierro.

En cuanto a la significatividad de la relación entre Ferritina y Depósitos medulares (Fig. 13-9) fué elevada ($r = 0'7417$; $p < 0'0001$); sin embargo si no incluimos en el estudio los pacientes - afectos de carcinoma gástrico (n°. 19 á 26) la relación disminuye de manera acentuada ($r = 0'472$; - $p < 0'02$).

Si observamos la tabla 13-2, podemos comprobar como aunque la Ferritina asciende conforme - al grado de Perls, ello lo realiza de una manera -- desproporcionada con respecto a los valores de los transtornos puros del metabolismo férrico.

No encontramos relación entre Ferritina y Depósitos Hepáticos de hierro (Fig. 13-10).

A título informativo deberemos llamar - la atención sobre los casos de enfermedad mamaria tumoral loco-regional con una ferritina media muy inferior (240 ng/ml.) a los casos de enfermedad metastática (650 ng/ml.). Y en contraposición a esto, cómo en el Hepatoma sin anemia la ferritina es de 410 ng/ml. y como ante dos anemias distintas la ferritina también tiene comportamientos diferentes, así ante una anemia brusca (Hemoperitoneo) sin modificaciones en los depósitos férricos, la ferritina se encuentra elevada (370 ng/ml.) mientras que en un cuadro de pérdidas crónicas sanguíneas la ferritina desciente (46 ng/ml.).

IV-14)

GRUPO INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO:

Los valores obtenidos de las distintas variables estudiadas en diferentes días en todos los pacientes se exponen en tablas 14-1 y 14-2.

Se eliminaron del estudio cuatro pacientes en los que no se consiguió completar la evolución completa de cinco días, por fallecimiento.

El tiempo promedio desde el comienzo de la crisis dolorosa y el ascenso de la ferritina -- fué de 27'12 horas.

El pico máximo de la ferritina se encuentra en el 2º. día y es de $336'938 \pm 143'481$ - (130 - 600) ng/ml.

En Fig. 14-1 á 14-7 se observa la evolución de las distintas variables (Sideremia, Transferrina, Saturación transferrina, GOT, CPK, LDH, - y Ferritina); en un principio llama la atención -- que las curvas de ascenso y descenso de los enzimas

GOT y CPK son muy semejantes a la curva de variación de la Ferritina. Sin embargo, se realizó un estudio de la covarianza (contrastando la independencia de los patrones de comportamiento) desestimándose la existencia de una relación entre estas variables y confirmando también la ausencia de relación con -- los demás valores estudiados.

La Sideremia y Transferrina no se modificaron en el transcurso del estudio, aunque debemos significar que el hierro sanguíneo se mantuvo permanentemente por debajo de las cifras de la normalidad.

Archeopteryx



Archeopteryx
Archeopteryx

V. DISCUSSION

Archeopteryx

V-1)

GRUPO CONTROL:

En adultos sanos, la concentración de la ferritina sérica se ha demostrado que se encuentra directamente relacionada con los depósitos de hierro corporales, y cambios en el hierro depositado en el SRE son seguidos rápidamente de cambios en la concentración de la ferritina sérica (119).

La concentración media es superior en varones que en hembras, reflejo del mayor depósito de hierro en los primeros. El rango medio generalmente aceptado oscila entre 20 y 200 ng/ml. para varones y entre 10 y 150 ng/ml. para hembras.

Nuestros resultados coinciden con lo ya referido por la mayoría de los autores, oscilando para varones entre 34 y 230 ng/ml. (media: 131 ng/ml.) y para hembras entre 14 y 140 ng/ml. (media - 50 ng/ml).

Estas cifras son semejantes con las ya publicadas por WALTERS (229), SIIMES (206), COOK -

(52), HUSSEIN (109), JACOBS (119), FINCH (83), -
VILLEGAS (224), RODRIGUEZ (198), EASTHAM (68) y
PRIETO (187).

El hecho de eliminar de nuestra casuística todos aquellos sujetos con porcentaje de saturación inferior al 20%, tal como preconiza WALTERS (229) y COOK (52), ha evitado que obtuviéramos valores más bajos de ferritina, tales como -- los que publicaron ADDISON (2) y JACOBS (115) que no tuvieron en cuenta este hecho. Este último autor publicó otro estudio (119) posterior con valores de ferritina semejantes a los nuestros.

Si aceptamos como válida la sugerencia de WALTERS (229) de que 1 ng/ml. de ferritina representa 8 mg. de hierro de depósito, nuestros casos tendrían una media para sus depósitos de hierro, de 1.048 mg. para los varones y de 402 mg. - para las hembras (para PRIETO (189) y JACOBS (117) la media es de 1.000 mg. y 400 mg. para los sexos) y por tanto la diferencia en la concentración de ferritina entre los sexos, no refleja más que el - distinto estado de los depósitos, como consecuencia de las periódicas pérdidas menstruales femeninas.

Por otra parte si observamos la tabla - 1-3, podemos comprobar como hasta que la mujer llega a edades postmenopéusicas (más de 40 años), man tiene cifras medias de ferritina que se encuentran próximas a las que se obtienen en los procesos de pérdidas ferropénicas, elevándose a partir de esa edad de manera semejante a como lo hacen los varones. En éstos, sin embargo, la ferritina se mantie ne estable durante todos esos años y sólo entre -- los 60 y 80 años se produce una elevación de la fe rritina.

Ello coincide con lo ya publicado por -- COOK (53), SENGLER (202), LORIA (102), SHEEHAN -- (204) y RODRIGUEZ (198).

Todo lo cual confirma pues que la pobla ci ón femenina menstruante se halla en un estado lí mite en su metabolismo del hierro y que la ferriti na posee una alta sensibilidad en la detección de los estados de déficit férricos prelatentes.

Por otra parte la ausencia de correla-- ción entre Ferritina y Sideremia, TIBC y su Porcen ti ble.

taje de Saturación, además de haber sido reseñado por diversos autores (198, 206), demuestra que la ferritina permite una detección más precoz de los estados ferropénicos.

V-2)

GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS:

En los pacientes estudiados se ha comprobado como la ferritina responde perfectamente bien a los cambios en el estado de los depósitos férricos. De tal manera, que estos pacientes afectados de pérdidas crónicas de hierro, tienen una ferritina de aproximadamente el 1/10 del valor normal; existiendo una relación estadísticamente significativa entre la ferritina sérica y los depósitos de hierro.

Los valores medios de ferritina de nuestra casuística coinciden con los de la literatura. Tanto ADDISON (2), como JACOBS (115), LIPSCHITZ (131), WALTERS (229), WALSH (228), LINDSTED (130), SHEEHAN (204), KRAUSE (136), PRIETO (182), VILLEGAS (224) y OERTEL (172), dan valores semejantes que oscilan entre 10 y 30 ng/ml. en los estados de deficitarios de hierro.

Para comprender bien nuestros resultados hemos de destacar que todos los pacientes se

encontraban en estado de Anemia Manifiesta, por lo que no es posible comprobar el hecho ya demostrado de la mayor sensibilidad de la ferritina, sobre la TIBC su porcentaje de saturación y Sideremia, para detectar los estados de Anemia Prelatente.

Sin embargo, sí que observamos como la relación significativa de la transferrina y su capacidad de saturación, con la ferritina y con los depósitos de hierro, de tal manera que la TIBC aumenta cuando los depósitos se depleccionan y disminuye cuando éstos se encuentran aumentados (por ejemplo en las sobrecargas férricas o en las anemias de los procesos crónicos); con lo que la anemia de los procesos crónicos es relativamente fácil de diferenciar frente a la anemia ferropénica.

Así como VILLEGAS (224) tuvo la oportunidad de poder constatar el caso especial de ferritina normal con depósitos nulos, también nosotros hemos visto un sujeto anémico, con patrón carencial, con depósitos nulos y ferritina normal. Este sujeto se hallaba afecto de una Hernia Hiatal sangrante, pero podía considerársele, por lo demás, como un sujeto aparentemente sano.

Otros autores como KRAUSE (136), LIPSCHITZ (151), CASSASUS (44) y GIMFERRER (88) han encontrado pacientes semejantes; sin embargo, todos los casos padecían algún proceso proliferativo maligno, hepático activo, o se encontraban en terapéutica marcial; hechos que explicaban por sí solos la elevación de esta ferritina.

Mientras que autores como OERTEL (172) y LINDSTEDT (150) dan un límite superior máximo de ferritina para definir los estados deficitarios, - de 40 ng/ml., otros autores como LIPSCHITZ (151) y ROCA MARTINEZ (197) lo sitúan en 14 ng/ml.; y autores como SHEEHAN (204) en 20 ng/ml., ALI (5) en 13 ng/ml., BARNETT (16) en 10 ng/ml. y WALSH (228) en 5 ng/ml.

Sin embargo ninguno de ellos intentó diferenciar los valores de ferritina según los sexos; observando la literatura comprobamos como KRAUSE (136) y VILLEGAS (224) intentan aunque sin conseguirlo lograr una distinción entre los sexos de los valores de ferritina en los estados deficitarios, ya que las medias de los valores de ferritina obtenidos eran idénticas (6'5 ng/ml. y 5'6 ng/ml. para varones y hembras).

Lo cual es natural que sea así, ya que la diferencia sexual en los niveles ferritínicos es un hecho que sólo depende del estado de los depósitos de hierro y no de ningún otro factor ligado al sexo. Lo que sí es realmente importante es lograr un límite de seguridad entre los valores de ferritina que expresan normalidad y los que indican deficiencia férrica.

El rango normal de los valores de ferritina es amplio y dependiente del estado de los depósitos de hierro, encontrándose imbricados con los valores procedentes de los pacientes afectados de déficit férrico.

Hemos podido comprobar (tabla 2-5) como cifras de ferritina de 30 ng/ml. para varones es índice seguro de déficit férrico y para hembras el valor de ferritina de 10 ng/ml. marca el límite para asegurar una eritropoyesis eficaz.

A este respecto LINDSTEDT (150) dá un valor de 40 ng/ml., con un grado de confianza del 95%, como valor límite de ferritina para los sujetos normales de ambos sexos.

En cuanto al valor dado por nosotros, - como límite para las hembras, es artificial, sólo de utilidad práctica, como indicativo de absoluta deplección férrica; ya que conocemos que las hembras en edad fértil se hallan, en un gran porcentaje, en un estado de Anemia Prelatente que en absoluto es sinónimo de normalidad en su metabolismo férrico y de ahí la magnitud inferior de su ferritina sérica, aún en aquellos casos considerados como sanos.

También es conocido que la terapéutica marcial eleva de manera prematura la ferritina sérica (durante la 1^a. semana) (130, 206) de tal manera que la determinación precoz de esta proteína no es de utilidad, en cuanto a la valoración de la saturación de los depósitos, pero sin embargo es un excelente parámetro para controlar la evolución de los pacientes sometidos a terapéutica férrica - (30).

Así nosotros en el caso que pudimos controlar evolutivamente, la ferritina se normalizó - junto a los restantes parámetros hematológicos.

V-3)

FERRITINA SERICA EN LOS ESTADIOS DE SOBRE
CARGA FERRICA:

La transferrina plasmática actúa como mediadora de los intercambios internos del hierro. El hierro transferrínico es cedido a las células eritroides que lo utilizan para la síntesis de hemoglobina, los hematíes en su ciclo vital son fagocitados por las células del SRE, los cuales catabolizan la hemoglobina y liberan el hierro de la misma y, o lo ceden a la transferrina del plasma, o lo incorporan como hierro de depósito en forma de ferritina.

Las células del SRE no son capaces de captar el hierro de la transferrina y ello les diferencia del parénquima hepático; todo ello explica la diferente patogenia de la sobrecarga férrica parenquimatosa y reticuloendotelial y las consecuencias clínicas que de ello se derivan.

El "turnover" del hierro depositado en las células SRE es más elevado que el del atesora-

do en las células parenquimatosas, de modo que la cantidad de hierro liberado diariamente por el SRE es cinco veces superior al cedido por los depósitos parenquimatosos al plasma.

El ingreso de hierro en el SRE aumenta en circunstancias en los que está acelerado el catabolismo hemoglobínico (hemolisis crónicas, transfusiones repetidas en anemias arregenerativas o -- por administración de monoagregados de hierro que se fagocitan en el reticuloendotelio).

La cesión de hierro del SRE al plasma - aumenta por activación de la eritropoyesis y cuando disminuyen los depósitos.

La incorporación de hierro a los parénquimas está en relación directa con la concentración plasmática de hierro, la cual aumenta cuando la absorción intestinal o la liberación de hierro reticuloendotelial supera las necesidades de la médula ósea.

Así pues el hierro en la eritropoyesis ineficaz se deposita en los parénquimas, lo que no ocurre en las anemias aplásicas. En la eritropoye-

sis ineficaz los hematíes y sus precursores se destruyen en la médula liberando el hierro al plasma, además se acompaña de una absorción aumentada de hierro por la hiperplasia eritroidea crónica. Sin embargo, en las anemias aplásicas es habitual la repetición de transfusiones, lo que condiciona el aumento de ingreso al SRE; sucede lo mismo en caso de talasemias, así como en la eritropoyesis ineficaz.

De esta manera el acúmulo de hierro puede ser el resultado bien de una excesiva absorción intestinal de hierro, bien de la administración parenteral masiva del metal, o bien una combinación de factores.

En ciertas situaciones, pese a estar elevados los depósitos, puede tener lugar una absorción aumentada, ello ocurre:

- 1) Cuando es excesivo el hierro ingerido.
- 2) Cuando en presencia de un contenido normal de hierro de la dieta, la actividad absorptiva de la mucosa intestinal está exaltada, como sucede en la Hemocromatosis Idiopática, en las anemias refractarias que cursan con -

actividad eritropoyética aumentada, por disminución de la vida media, o por alta tasa de eritropoyesis ineficaz, y en circunstancia como la Porfiria Hepatocutánea Tarda (en la que además de un aumento de la absorción, se suele asociar una ingesta de alcohol elevada).

Pero independientemente del mecanismo que lleve a la sobrecarga de hierro, se produce una elevación de la ferritina sérica en relación con el aumento en los depósitos.

Así nosotros hemos estudiado un grupo de 18 pacientes que podrían ser divididos en dos subgrupos:

1) Sobrecarga con daño parenquimatoso.

a) Pacientes con aumento de la absorción férrica:

- Hemocromatosis Idiopática.
- Porfiria Hepatocutánea.

b) Eritropoyesis ineficaz:

- Anemias refractarias y Megaloblásticas.

- 2) Aplasias medulares, con transfusiones sanguíneas repetidas. Sin daño parenquimatoso por lo tanto.

En todos ellos la ferritina sérica era elevada independientemente de la patogenia de la sobrecarga y del sexo, siendo su relación con los depósitos medulares de hierro estadísticamente significativa ($p < 0'0006$). Con lo que tanto en las situaciones de déficit de hierro como en las sobrecargas de hierro, se cumple que la ferritina es el índice más fidedigno del estado de los depósitos de hierro.

Sin embargo la relación con los depósitos hepáticos no lo era, debido a que la mayoría de los casos estudiados se trataba de pacientes con sobrecarga reticuloendotelial y no parenquimatosos.

En nuestros casos de aplasia medular encontramos por otra parte significación estadística

con el número de transfusiones recibidas (Fig. 3-9) lo cual es una demostración indirecta de que en -- los casos de aplasia medular la sobrecarga de hierro se produce por las transfusiones terapéuticas que reciben estos pacientes.

Estos datos coinciden con los publica-- dos por JACOBS (115) y LIPSCHITZ (151) que demue-- tran que con cada transfusión se eleva la ferriti-- na en 60 ng/ml., lo que coincide también con el va-- lor de 8 mg. de hierro por 1 ng/ml. de ferritina, con lo que si se transfunden 1.000 cc. de sangre, ello equivale a 500 mg. de hierro (60 ng/ml. de fe-- rritina equivaldrán a 480 mg. de hierro). Nuestros resultados son coincidentes. Sin embargo no siem-- pre que nos encontremos ante una ferritina elevada estaremos en condiciones de afirmar que se ha pro-- ducido un aumento en los depósitos de hierro, ya -- que como ha demostrado LIPSCHITZ (151) deberemos -- descartar otros procesos que elevan la ferritina -- como pueden ser alteraciones de la célula hepática o del "turnover" de hierro en las anemias de los -- procesos crónicos o en las enfermedades tumorales (100) con aumento en la síntesis de ferritinas áci-- das, por lo que ante una ferritinemia elevada de-- beremos descartar los procesos anteriormente cita-- dos.

También PRIETO (182) ha estudiado 20 pa-
cientes coincidiendo sus resultados con los nues-
tros.

En cuanto a nuestros casos de Hemocroma-
tosis Idiopática encontramos una ferritina media -
de 730 (350-880) ng/ml. con unos depósitos de hie-
rro muy elevados (Perls III); con lo que el depósi-
to parenquimatoso de estos pacientes debido al au-
mento absortivo de hierro queda bien establecido.
Todos los pacientes se encontraban con un cuadro -
de Hemocromatosis bien desarrollado (Fase V: con -
daño hepático, fibrosis, y posteriormente cirro-
sis, con aumento total del hierro corporal); con -
lo que se coincide con autores como POWELL (186) -
en que a partir de de la Fase IV (aumento del hie-
rro corporal) se hace evidente el aumento de la fe-
rritina, sin embargo los pocos enfermos estudiados
y el estadio único en que se encontraban imposibi-
lita el aventurar ninguna afirmación más, como por
ejemplo que la ferritina sirva para detectar las -
enfermedades en fase precirrótica, aunque los da-
tos que hacen referencia a la relación entre la fe-
rritina y los depósitos medulares así lo sugieran.

V-4)

FERRITINA SERICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

CRONICA:

La anemia es una de las manifestaciones más frecuentes de la I.R.C.; su resistencia a los tratamientos habituales y la complejidad de su patogenia han hecho que los investigadores se preocuparan especialmente por este tema.

En esta anemia, el factor ferropénico es muy frecuente (derivado de una discutida disminución de la absorción intestinal y pérdidas hemáticas por residuo en los dializadores y extracciones para análisis) asociado a una disminución de la actividad eritropoyética, un discreto aumento de la hemolisis periférica y en ocasiones, déficit de ácido fólico.

La ausencia de una verdadera correlación entre los parámetros habitualmente indicadores de carencia marcial y la obligación ética, por una parte de no aplicar tratamientos innecesarios, o bien, de dejar a pacientes necesitados de suplen-

cias marciales, sin ellas, y por otra de no recurrir sistemáticamente a la repetición de técnicas biópsicas, para valorar el estado de los depósitos, ha llevado a la investigación de la ferritina como indicador del nivel de los depósitos y por tanto - como parámetro de valoración de la necesidad y de la eficacia de las terapéuticas marciales.

Nuestros resultados demuestran, por una parte que en el 22% de nuestros pacientes, elegidos al azar de una población sometida a hemodiálisis, se encontraban en deficiencia férrica, sin -- que existiese una verdadera correlación entre este hecho y las variables Sideremia, Transferrina y su porcentaje de saturación. Por otro lado muchos de los pacientes con valores que podrían indicar carencia férrica, se presentaban con depósitos de -- hierro normales o aumentados, y por tanto con ferritinas normales o aumentadas.

Así, encontramos en los pacientes afectados de carencia marcial (22%):

Transferrina:

- Superior á 400 mcg/% - 28%.
- Inferior á 400 mcg/% - 72%.

Porcentaje de Saturación:

- Superior al 16% - 29%.
- Inferior al 16% - 71%.

Mientras que en aquellos pacientes con depósitos normales (56%) ó aumentados (22%), los porcentajes eran los siguientes:

Transferrina:

- Superior a 400 mcg/% - 16%.
- Inferior á 400 mcg/% - 84%.

Porcentaje de Saturación:

- Superior al 16% - 52%.
- Inferior al 16% - 48%.

En el 78% de los pacientes (cifra semejante a la encontrada por HOFFMAN (106) la terapéutica marcial ó no era necesaria, ó podía ser perjudicial, extremos éstos que sin la utilización de la biopsia medular y con el manejo de las variables utilizadas, no hubieran podido ser discernidos con seguridad.

Encontramos una gran relación entre ferritina y depósitos medulares (Fig. 4-10), de tal

manera que la ferritina aumenta conforme lo hace el grado de depósito de hierro (tabla 4-2); hallazgo que coincide con los de HUSSEIN (109); ESCHBACH (75); COTTERIL (57); MIRAHMADI (164); ALJAME (7); LIPSCHITZ (151) y MILMAN (163).

Debemos llamar la atención de que en -- nuestros casos, los pacientes con depósitos normales tenían todos ellos una ferritina superior a -- 100 ng/ml. y como los pacientes con déficit férrico, tenían una ferritina media de 31 ± 27 (0 - 88) ng/ml., cifra que coincide con ESCHBACH (75) y MIRAHMADI (164). De tal manera que podemos afirmar -- que aquellos pacientes afectados de I.R.C. con ferritinas iguales o inferiores a 30 ng/ml. tendrán con absoluta certeza un déficit férrico; con un grado de confianza del 95% ante ferritinas inferiores a 60 ng/ml. y entre 60 y 100 ng/ml. deberemos realizar una técnica biópsica con tinción del hierro para su confirmación.

V-5)

LA FERRITINA EN LA ANEMIA DE LOS PROCESOS -
CRONICOS:

En la mayoría de los casos (déficit o sobrecarga férrica puros) la concentración de ferritina sérica refleja de una manera fidedigna el estado de los depósitos de hierro, de tal manera que, cambios en él se detectan rápidamente por las alteraciones en la concentración de la ferritina sérica.

La evaluación de los depósitos corporales en la anemia que acompaña a los procesos infeccioso-inflamatorios crónicos y que definió CARTWRIGTH (43), es un problema particularmente dificultoso.

Se trata, como ya sabemos, de una anemia moderada, normo o hipocroma, con hiposideremia, -- transferrina e índice de saturación por lo general normales y un aumento acusado del hierro del SRE. En estas condiciones la hiposideremia no es un parámetro útil, como tampoco lo son la transferrina y su índice de saturación, para valorar el grado de defi

ciencia férrica, con lo que obligatoriamente se impone, como método de valoración de los depósitos, la realización de biopsias tisulares y la tinción del hierro en ellos contenido.

El fenómeno ha sido descrito en multi--tud de enfermedades, siendo el resultado del blo--queo del hierro en el SRE, conduciendo a un aporte insuficiente de hierro a la médula eritroidea, por lo que el descenso de la sideremia, no sería más -- que el reflejo del bloqueo en la liberación del -- hierro (tanto el "pool" lábil como el tardío).

Este aumento del hierro del SRE, sería el estímulo para el incremento en la síntesis de -- ferritina (58), y es posible que la inflamación -- también intervenga en este sentido (47).

Es sabido que los episodios febriles -- conducen por sí solos (con o sin infección) a una hiposideremia y a un aumento en la ferritina circu--lante (17, 37, 71), es por ello, por lo que en -- nuestra casuística hemos tenido cuidado en que ningún paciente estuviera febril.

Estos fenómenos han sido bien descritos por BENTLEY y WILLIAMS (29) en 1974 en la Artritis Reumatoide.

WALSH (228) intentó confirmar el valor de la ferritina como guía de los depósitos de hierro.

Así en 11 pacientes con déficit férrico, la ferritina media fué de 2'8 ng/ml. mientras que en otros 11 pacientes afectos de anemia de proceso crónico la ferritina media fué de 65'8 ng/ml. La TIBC estaba correlacionada con la ferritina de manera inversa, mientras que en los casos con anemias de proceso crónico se asociaban ferritinas elevadas con TIBC normales.

El mismo KRAUSE (136), estudiando 104 - pacientes anémicos, encontró que aquellos que presentaban ferritinas normales, padecían diversas --afecciones, fundamentalmente Hepatopatías y Hemopatías malignas.

Nuestros resultados que incluyen una --gran variedad de procesos infeccioso-inflamatorios crónicos redundan en lo ya descrito en la literatur

ra; de esta manera hemos podido comprobar como a diferencia de los procesos que únicamente afectan al metabolismo del hierro (déficit-sobrecarga), en las A.P.C. la TIBC no guardaba relación significativa con la ferritina; lo mismo sucedería con el resto de las variables del metabolismo férrico.

Tampoco guardan relación estas variables con el grado de depósito de hierro.

El valor de la ferritina es de 273 ng/ml. (significativamente mayor que el del grupo control) estando el 90% de los pacientes con valores superiores al límite superior máximo del grupo tomado como control.

Por otra parte en la tabla 5-2, representamos el valor de la ferritina según el grado de Perls, llamando la atención que para el grado 0 la ferritina es superior a la encontrada en el grupo de déficit férrico (68 ng/ml., frente a 17 ng/ml.)

Estos datos son semejantes a los referidos por LIPSCHITZ (151); ROCA MARTINEZ (197); MARCUS (157) y DOUGLAS (64).

Resulta evidente que la simple determinación de la ferritina sérica, además de evitar la utilización de técnicas biópsicas, impide administrar tratamientos marciales en pacientes que no lo precisan y es un buen índice diagnóstico diferenciador entre anemia de proceso crónico y anemia carencial.

En lo que respecta a la Artritis Reumatoide, la ferritina media de nuestros pacientes es de 257 ng/ml. siendo el 92% de los casos hembras - (cuyo valor medio normal es de 50 ng/ml., y su rango superior 140 ng/ml).

En todos los casos estudiados de Artritis Reumatoide los valores de ferritina normales ó superiores a la normalidad se correspondían con -- Perls grado I ó mayor (II ó III); sólo el caso n°. 29 muestra un Perls 0 con ferritina de 78 ng/ml. - (valor inferior a la media del grupo).

Este caso es semejante a los n^{os}. 18 y 19 (Brucelosis con pérdidas sanguíneas crónicas) - que asociaban un Perls grado 0 con ferritina media de 60 ng/ml.; todo lo cual indica que las ferriti-

nas inferiores a la normalidad se asocian con carencias férricas.

Ello está de acuerdo con lo publicado por BENTLEY y WILLIAMS (29) en sus pacientes afectados de Artritis Reumatoide, de tal manera que, valores normales de ferritina excluyen la deficiencia férrica como factor contribuyente en la anemia y valores superiores al rango máximo normal contraindicando la terapéutica marcial.

Así mismo se demuestra en nuestra casuística como parámetros típicos de deficiencia férrica (TIBC inferior a 400 mcg%; % saturación inferior al 16%) pueden conducir a diagnósticos erróneos, si no se acompañan de la determinación de la ferritina sérica.

Debemos indicar en este momento que en algunos casos de Artritis Reumatoide, el aumento de la ferritina sérica puede ser secundario a un depósito extramedular (tejido sinovial, ganglios linfáticos) en ausencia de depósitos medulares elevados.

Para significar todavía más el valor de la ferritina sérica, en el diagnóstico diferencial de la anemia de procesos crónicos y los cuadros carenciales acompañantes o no a estos procesos, he--mos estudiado un grupo de pacientes afectos de di--versas enfermedades (infecciones, neoplasias sólidas sin metástasis medulares y síndromes mieloproliferativos) y que además presumiblemente sufrían pérdidas crónicas sanguíneas (ver tabla 6-1 y apar--tado IV-6).

En ellos se demuestra como la ferritina media desciende a 60 ng/ml. y variables como Hemoglobina, Sideremia, Transferrina y su porcentaje - de saturación, no estaban relacionados de manera - significativa ni con la ferritina sérica, ni con - los depósitos medulares de hierro.

De esta manera, en aquellos pacientes - afectos de Anemia de Proceso Crónico y que su fe--rritina sea inferior a los valores del grupo nor--mal, deberemos concluir que concomitantemente es--tán sufriendo un cuadro crónico de pérdidas sangui--neas.

V-6)

FERRITINA SERICA EN EL INFARTO AGUDO DE MIO-
CARDIO:

Al igual que en la inflamación crónica, en la aguda se afecta la cinética del metabolismo del hierro (disminución de la absorción alimentaria y bloqueo en el SRE), es por ello y porque el infarto agudo de miocardio es un modelo útil de inflamación aséptica, por lo que nos decidimos, a --raiz del trabajo original de BIRGEGARD (38) de 1979 a intentar reproducir su experiencia, ampliándola no sólo en el número de casos estudiados, sino --también en el rigor estadístico de los datos obtenidos, realizando un estudio basado en la covarianza entre correlaciones multifactoriales.

Por una parte el pico máximo de ferritina se alcanzó a las 27'12 horas del comienzo de la clínica dolorosa (media de 336'938 \pm 143'81 (130 - 600) ng/ml., lo cual está plenamente de acuerdo --con los datos suministrados por ELIN (73) en su modelo de inflamación aséptica por etiocolanolona y también por endotoxinas.

El nivel máximo de ferritina en el trabajo de BIRGEGARD (38) fué de 382 ng/ml. y el nivel final de 222 ng/ml. mientras que los nuestros fueron de 336 ng/ml. y 120 ng/ml. respectivamente (este último está dentro de los límites normales). El porcentaje de enfermos que volvió a la normalidad fué del 75%, mientras que en su casuística só lo 1 de 8 pacientes volvió a cifras normales.

La elevación de la ferritina se mantuvo durante 3'8 días, lo que concuerda con nuestra experiencia, en la que hubo que esperar hasta el 4º día para que la ferritina volviese a la normalidad (en la infección aguda se suele mantener durante 7 días) (36).

No encontramos relación entre ferritina y enzimas de origen cardiaco; aunque en un principio la evolución de estas variables hacía pensar - que podríamos encontrar alguna relación significativa.

No intentamos relacionar la ferritina - con la extensión y la localización de la necrosis miocárdica (como intentó BIRGEGARD (38) ya que el

patrón electrocardiográfico no es una medida útil de las anteriores variables. Tuvimos así mismo -- bien cuidado en descartar aquellos pacientes con -- temperaturas superiores a 38°C ó con enfermedades concomitantes.

Este mismo autor, encontró una elevación de la sideremia en las primeras 12 horas, hecho -- que no supo explicar de una manera coherente y que se contraponía al concepto de bloqueo del SRE, -- aunque posteriormente descendía. Nosotros, sin embargo, hemos encontrado una sideremia que en el 1^{er}. día se encontraba en el límite inferior de la normalidad (70 ng%) ó cuanto menos, por debajo de las cifras de nuestro grupo control, y que posteriormente descendía ligeramente en días sucesivos; lo -- cual sí que está de acuerdo con la posibilidad del bloqueo férrico por el SRE.

La ausencia de correlación entre ferritina y CPK, LDH y Transaminasas, y el ligero descenso de la sideremia, nos lleva a la consideración de que la elevación de la ferritina puede estar en relación más con el bloqueo del SRE, propio del -- proceso inflamatorio agudo que con la necrosis tisular.

Si bien esta última podría contribuir - algo a la elevación de la ferritina, no hay hasta el momento pruebas convincentes en este sentido. Quizá el futuro estudio de las ferritinas ácidas pueda aclarar este problema.

V-7)

FERRITINA SERICA EN LAS HEPATOPATIAS CRONICAS:

La ferritina tisular es una proteína de depósito de hierro, que se encuentra fundamentalmente en hígado y en SRE.

La ferritinemia es un índice útil del estado de los depósitos de hierro, como hemos podido comprobar en los pacientes afectados de déficit-sobrecarga férrica, y en los sujetos normales.

Las células del parénquima hepático contienen apreciables cantidades de ferritina, siendo por tanto, el hígado, el mayor órgano de depósito de hierro que se conoce.

Ya comentamos como REISSMAN y DIETRICH (195) demostraron que la ferritina se encontraba como proteína circulante en pacientes afectados de enfermedades infecciosas agudas hepáticas, siendo la primera evidencia de que en estas enfermedades la ferritina puede elevarse a pesar de la ausencia de alteraciones en el nivel de los depósitos corporales de hierro.

Más recientemente LIPSCHITZ (151) encontró elevaciones de la ferritina en 24 pacientes -- afectados de hepatopatía crónica alcohólica. Datos -- que fueron confirmados por MARCUS (157), SHEEHAN -- (204) y PRIETO (187).

En casos de daño hepático tóxico, también se ha comprobado la elevación de la ferritina, que guarda relación con el grado de daño celular -- (68).

Una vez confirmada en nuestro trabajo -- la estricta relación entre depósitos de hierro y -- ferritina (en los grupos de déficit y sobrecarga) hemos seleccionado un grupo de enfermos afectados de Hepatopatía Crónica, con el fin de dilucidar cuál es el papel real del estado de los depósitos de -- hierro y del daño celular en los niveles de ferritina circulante.

Por una parte llama profundamente nuestra atención, la gran diferencia existente entre -- enfermedad grave del parénquima hepático (Cirrosis) y enfermedad sin daño celular irreversible (Esteatosis) en cuanto a los niveles de ferritina se re-

fiere. Lo cual conduce a que la liberación de ferritina a partir de las células lesionadas es un factor importantísimo. De lo que se infiere que en aquellos casos con intensa destrucción celular, como pueden ser las Hepatitis Crónicas Activas y en menor grado la Persistente, mostrarán niveles de ferritina muy elevados. En nuestra casuística aunque han sido pocos los casos estudiados, se comprueba este hecho, aunque sólo tenga un valor indicativo. Estos datos están en concordancia con lo ya publicado por PRIETO (187).

En este sentido los valores encontrados de ferritina para el nivel de Perls son desproporcionadamente elevados (tabla 8-3), como también -- han referido PRIETO (187) y LIPSCHITZ (151), lo cual implica a la necrosis celular como factor importante que contribuye a la elevación de la ferritina, como ya hemos señalado. Lo cual también viene avalado por la relación positiva encontrada entre ferritina y transaminasas ($p < 0'01$).

Las relaciones entre ferritina y depósitos hepáticos ($p < 0'02$) y entre la misma y el sexo ($p < 0'02$) fueron también significativas, en -- contra de los encontrado por PRIETO (187).

La confirmación de todo ello, la encontramos al relacionar el cociente Ferritina/Transaminasas con el valor de los depósitos de hierro hepáticos, siendo su significación estadística mucho mayor que las encontradas anteriormente ($p < 0'0001$).

Esto no es sorprendente, dado que la ferritina liberada por la célula hepática, depende - no sólo de la intensidad de esa destrucción celular, sino también de su contenido intracelular (es decir de la concentración de hierro hepático) que varía de un paciente a otro independientemente de su hepatopatía y que depende lógicamente del estado de los depósitos corporales de hierro.

De los datos obtenidos concluimos que - valores del anterior cociente superiores a 56, indican generalmente un exceso importante de hierro (para PRIETO (187) es de 60), los inferiores a 20 son índice de normalidad, mientras que los inferiores a 12 (para PRIETO (187) es 10) indican depósitos disminuídos. Cifras muy similares pues a las encontradas por PRIETO (187) y también semejantes en los pacientes afectos de Hepatopatía y Anemia.

Por otra parte para confirmar los datos anteriores y para estudiar el comportamiento de la ferritina en pacientes afectos de Cirrosis Hepática con trastornos del metabolismo del hierro, estudiamos un grupo de 30 pacientes; y de ellos con anemia por hipersecuestación esplénica, y 23 por pérdidas crónicas sanguíneas.

La ferritina demostró que seguía fielmente las variaciones en el estado de los depósitos de hierro, disminuyendo de manera intensa con respecto al grupo de hepatopatía sin anemia (grupo control de referencia) en aquellos casos con anemia que se acompaña con déficit en los depósitos, mientras que se mantenía elevada en los casos en que el estado de los depósitos de hierro no variaba o en todo caso se elevaba.

Sin embargo la disminución de los valores de la ferritina no es lo intenso que cabía esperar (tal como sucede en los estados deficitarios férricos puros) sino que son cifras compatibles con la normalidad (valores grupo control). De tal manera que se podría concluir que en los casos de Hepatopatía Crónicas, ferritinas normales o inferiores a la normalidad se corresponden a estados de déficit férrico.

La evolución de los valores de ferritina en los casos que tuvimos la oportunidad de seguir, son un dato demostrativo de la correspondencia entre las variaciones en los depósitos de hierro y la ferritina.

Además la relación significativa entre TIBC y su porcentaje de saturación y la ferritina, al igual que sucede en los estados puros de déficit férrico, confirma que la ferritina también refleja el estado de los depósitos de hierro, en situaciones más complejas, como las hepáticas.

Concluyendo, que la ferritina en este grupo de pacientes no sólo refleja el estado de los depósitos de hierro, sino también el grado del daño hepatocelular.

V-8)

FERRITINA SERICA EN LOS TUMORES HEMATOLOGICOS:

Varios autores han descrito hasta la actualidad elevaciones de la ferritina sérica en leucemias agudas mieloblásticas y linfoblásticas (128, 134, 178, 179, 206, 207, 224); Linfoma de Hodgkin (77, 122, 128); Linfoma no-Hodgkin (24, 128, 157a) y Mieloma (128).

Existen por otra parte estudios "in vitro" que señalan un incremento de la síntesis de ferritina en las células blásticas y en extractos esplénicos de pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin (27, 200, 201, 239, 243); sin embargo otros factores pueden condicionar el aumento de la ferritinemia, tales como sobrecarga férrica, lesión hepatocelular e inflamación, todo lo cual puede hacer oscurecer las relaciones entre la actividad tumoral y los niveles de ferritina sérica.

Hemos incluido en nuestro estudio un total de 71 pacientes, desglosados de la siguiente manera:

- Mieloma múltiple:	13
- Leucemia Linfoide Crónica:	10
- Leucemia Mieloide Crónica:	4
- Leucemia Mieloblástica Aguda:	21
- Crisis blástica de LMC:	2
- Leucemia Linfoblástica Aguda:	2
- Linfoma no-Hodgkin:	14

En estadio avanzado 11 casos (9 de mal pronóstico y 2 linfocíticos bien diferenciado o de buen pronóstico).

En remisión completa 2 casos.

- Linfoma Hodgkin:	5
3 casos en estadio IV.	
2 "	en Remisión Completa.

a) Nuestros resultados demuestran como en las Leucemias Crónicas, los valores medios de la ferritina sérica (en LLC media de 194 ng/ml. y en LMC 230 ng/ml.) aunque se sobreponen con los valores de la normalidad, se hallan elevados con respecto a éstos. Datos que concuerdan con los publicados por JONES (128) y MATZNER (157a).

Hemos comprobado además la ausencia de relación entre ferritina y recuento leucocitario, estadio y Transaminasas.

Por lo tanto este aumento de ferritina, aunque discreto, no parece traducir un aumento por la actividad sintética tumoral.

El mismo CRICHTON (58) ha encontrado -- una síntesis normal de ferritina intracelular -- en la LMC, con componentes en su mayoría básicos, en contra de lo que sucede en las Leucemias Agudas.

El hecho constatado por nosotros, de la selección entre ferritina y depósitos medulares de hierro en las LLC ($r = 0.7954$) está causada por las pérdidas hemáticas de alguno de estos -- pacientes y por tanto traduce en último término el estado de los depósitos y no la actividad tumoral.

WALTERS (229) ha demostrado que 1 ng/ml. de ferritina equivale a 8 mgr. de hierro de depósito, los aumentos de ferritina encontrados -- en estas entidades podrían corresponder a cambios discretos en el contenido corporal de hierro, más que a una verdadera secreción tumoral.

b) En los casos estudiados por nosotros, afectados -- de enfermedad mielomatososa, hemos encontrado una

intensa elevación en los niveles de ferritina sérica (media de 433 ng/ml.), hecho que sólo conocemos que esté reseñado por JONES (128) en 1972, en una casuística muy escasa (sólo 4 pacientes) y donde el 30% de los casos la ferritina era normal (media del grupo fué de 336 ng/ml) y por MARCUS (157) en 6/9 pacientes afectados de esta enfermedad, algunos de ellos con cifras extremadamente elevadas de ferritina (4.600-10.000 ng/ml.) (aunque se ignore en su trabajo si alguno de estos pacientes había recibido transfusiones repetidas de sangre).

Por otra parte nuestros datos, que demuestran correlación entre ferritina y estadio de la enfermedad, y la ausencia de relación entre la ferritina y el estado de los depósitos de hierro, nos obligan a pensar que la ferritina, en esta entidad, es una consecuencia directa de la actividad sintética tumoral.

Así mismo, el hecho de que dos pacientes con pérdidas crónicas hemáticas, tuvieran una ferritina media (108 ng/ml.) muy superior a la encontrada en los estados deficitarios puros y similar a la encontrada en los sujetos norma-

les viene a corroborar la afirmación anterior - (esos casos tenían una saturación de transferrina inferior al 16%).

- c) En el grupo de las leucemias agudas nuestros resultados, son coincidentes con los ya publicados por JONES (128), quien en 35 casos de LMA - encuentra elevación de la ferritina sérica (389 ng/ml.) con una significativa correlación entre ella y el recuento leucocitario.

SIIMES (206) en 17 niños afectos de LLA; PARRY (178); KOLLER (134) y VILLEGAS (224) encuentran elevaciones de la ferritina sérica tanto en LMA, como en LLA en brote ó en recaída.

Nosotros hemos encontrado una ferritina media de 670 ng/ml. sin relación significativa con ninguna de las variables estudiadas del metabolismo del hierro, ni con enzimas de destrucción hepatocítica, lo que descarta la liberación de ferritina por la glándula hepática.

La relación entre ferritina y recuento leucocitario fué muy significativa, lo que evidencia de una manera clara que este aumento en

la ferritina sérica es la expresión de la actividad tumoral.

Por último y aunque hemos estudiado pocos casos, se comprueba como cuando la leucemia entra en remisión, la ferritina sérica se normaliza o bien, como en las crisis blásticas, as-ciende.

De todas formas no es posible descartar cierta participación del SRE en el aumento de la ferritina de estos pacientes, ya que se produce un aumento del hierro de depósito (cierto grado de eritropoyesis ineficaz) pero esto sólo podría explicar un aumento de hasta 100 ng/ml. (lo que equivale a 800 mg. de hierro).

Todos estos datos clínicos siguen la línea marcada por WHITE (239) que demostró como en las células leucémicas se producía un aumento en la actividad sintética ferritínica, lo -- que también fué comprobado por SUMMERS (214) y WORWOOD (243).

BROXMEYER (41a) ha publicado a este respecto un interesante trabajo, por el que demues

tra como las ferritinas ácidas, poseen actividad inhibitoria de la fase S de los CFU-GM (unidades formadoras de colonias granulocitos-macrófagos) tanto en LMA como en LMC, e incluso en linfomas, y como la remisión de la enfermedad se asociaba con una disminución de la actividad inhibitoria. Lo cual tiene importancia por cuanto implica un mecanismo regulador de la mielopoiesis y obliga a la investigación de como las células leucémicas escapan a su acción.

- d) La ferritina sérica en linfomas malignos no-Hodgkinianos, fué estudiada por JONES (128) en 1972, el cual no pudo demostrar alteración alguna en los niveles de ferritina sérica. Una revisión más reciente ha sido publicada por MATZNER (157a) en 1980, el cual demuestra como existe una notable correlación entre tipo histológico, actividad tumoral clínica y ferritina sérica. Siendo más elevada en los linfomas de alto grado de malignidad y estadio clínico más avanzado, por lo que es de utilidad para el marcaje de la enfermedad y su respuesta a la terapéutica.

Nuestros resultados han confirmado los datos de MATZNER (157a) con una ferritina séri-

ca significativamente más elevada en los casos de histología de alto grado de malignidad y en los estadios avanzados; con ferritinas normales en los casos de remisión completa.

No encontramos relación alguna entre la ferritina y los depósitos de hierro.

Por lo que respecta a la enfermedad de Hodgkin, los datos son similares, estando relacionada la ferritina con el estadio tumoral.

Dado el escaso número de pacientes estudiados, no ha sido posible establecer su relación con el tipo histológico, aunque JACOBS -- (122) en 1976 ya descartó tal relación así como MATZNER (157a).

REISSMAN y DIETRICH (195) en su estudio inicial en 1956, encontraron elevaciones de ferritina, pero que atribuyeron a la afectación hepática de los pacientes estudiados.

Sin embargo, la evidencia del hallazgo de SARCIONE (201) de que los linfocitos hodgkinianos sintetizan y liberan 4'2 y 2'4 veces más

ferritina que los linfocitos normales, hace pensar que el daño hepático no es lo fundamental.

Tras los estudios de BEAMISH (24) en -- que demostró una alteración en el metabolismo - férrico en la enfermedad de Hodgkin, con un bloqueo a nivel del SRE del hierro, que se traduce en una hiposideremia y una disminución del porcentaje de saturación de la transferrina, sobre todo en los pacientes sintomáticos; no es posible descartar una participación del SRE en la - elevación ferritínica, aunque quizá la mayor -- parte procede del aumento sintético en las células tumorales (hecho demostrado "in vitro") -- (201, 229).

En nuestros casos ninguno de los pacientes presentaba una saturación de transferrina - superior al 25% (todos los pacientes con sobrecarga férrica y ferritina superior a 100 ng/ml. tienen transferrinas superiores al 25%) (ver tabla 3-1) por lo que se puede minimizar este factor en la elevación de la ferritina.

En resumen y aunque no se pueda reali-- zar una afirmación taxativa cabe atribuir la -

elevación de la ferritina en Luecemias Agudas, enfermedad de Hodgkin y Linfomas no-Hodgkin de histología de alto grado de malignidad, como el resultado de la actividad sintética tumoral.

V-9)

FERRITINA SERICA EN LAS NEOPLASIAS SOLIDAS:

La cuestión fundamental que se intenta dilucidar en el campo de las neoplasias sólidas y su metabolismo férrico, es si el aumento de ferritina que aparece debemos encuadrarlo, bien como el reflejo del aumento del depósito férrico del SRE, como consecuencia de la anemia de tipo crónico que se produce en estos pacientes, procedente de una secreción activa tumoral; o bien es consecuencia de la liberación de tejidos dañados (como en el daño hepático).

WHITE (239) ha demostrado que las células tumorales tienen un aumento de síntesis de la ferritina.

El mismo hecho de que hepatoma, hígado fetal y células HeLa, contengan dos isoferritinas que no están presentes en el hígado normal o cirrótico y similares a las encontradas en la placenta humana (139, 148, 193) y que corresponden a isoferritinas catalogadas como Carcinofetales y que a su vez aparezcan cantidades apreciables de isofe--

rritinas de carácter básico (excepción de las células HeLa) obliga a que en este campo la investigación se vierta hacia la búsqueda de ensayos específicos para la determinación de la isoferritina ácida tumoral específica, más que a una simple determinación del aumento global de la ferritina, determinado mediante una isoferritina básica standar, - que nos dá resultados subestimados.

A pesar de esto debemos tener en cuenta que AROSIO (11) concluye que las formas ácidas no son sólo exclusivas del cáncer o de tejidos fetales, sino que también se presentan en tejidos adultos normales como corazón, páncreas y riñón, lo que complica todavía más el problema; lo que sí parece cierto es que cuanto más acídica es la isoferritina, mayor grado de indiferenciación posee la célula que la ha producido.

POWELL (183) ha demostrado que el cambio en los perfiles de isoferritina en el hepatoma, se reflejan de alguna manera en la ferritina sérica y que por tanto la ferritina podría ser un buen marcador tumoral, aunque en estos momentos con poca especificidad (por los métodos empleados para su determinación) ya que no se puede asegurar

si la ferritina que estamos determinando procede - de la sobrecarga RE férrica tumoral, de una secreción específica tumoral o bien de ferritinas tisulares liberadas por tejidos dañados por el tumor.

HAZARD (105) intentó medir la ferritinemia en tumores, mediante isoferritinas hepáticas y las más acídicas de células cardíacas y HeLa, - encontrabdo un mayor nivel de la ferritina por este timo método, pero que en otros ensayos no se confirmó, lo que se explicaba porque en estos pacientes se produce concomitantemente un aumento de los depósitos férricos debido a una deficiente eritropoyesis.

Nuestros resultados siguen las mismas -- oscilaciones hasta aquí señaladas, así hemos podido concluir que la ferritina media se encontraba - muy elevada (410 ng/ml.) y descartando los casos - con pérdidas crónicas sanguíneas, todavía era ma-- yor (538 ng/ml.) mientras que en estos casos era - de (47 ng/ml.).

Por otra parte el hecho de que la ferritina guarde relación estadísticamente significativa con los depósitos de hierro (aunque ésta dismin

nuya al retirar los pacientes con pérdidas crónicas (pérdidas crónicas sanguíneas) pero que siga una proporción extremadamente desproporcionada para el grado de depósito férrico (tabla 13-2) nos ayuda a la comprensión general del fenómeno. De esta manera pensamos que se encuentran involucrados dos fenómenos, por un lado una anemia de tipo crónico (en nuestra casuística los pacientes reunían esa característica) que explica el aumento en los depósitos de hierro (por variados mecanismos ya revisados) y por otra parte y dado el grado de desproporción entre el nivel de depósito y de ferritina sérica, una secreción tumoral, no debidamente cuantificada al utilizar en el ensayo una ferritina básica.

Esta relación entre masa tumoral y ferritina está ejemplificada en nuestros casos de adenocarcinoma mamario en la que había una diferencia significativa entre enfermedad metastatizada (ferritina 650 ng/ml.) y loco-regional (ferritina 240 ng/ml.).

La relación entre ferritina y depósitos medulares también se evidencia por un lado por los pacientes afectos de carcinoma gástrico (en el que todos cumplían los requisitos para definir una ane

mia carencial), excepto el caso n°. 24 que con depósitos I y no patrón de anemia carencial, la ferritina poseía valores normales (120 ng/ml.) y por otra parte, por los Hepatomas estudiados en los -- que destaca como dos pacientes afectados de diferentes procesos anémicos, ambos hemorragias, pero uno agudo y el otro crónico reflejaban en sus valores de ferritina tal diferencia.

Queremos llamar la atención en los 8 pacientes afectados de Carcinoma pulmonar (estadio III) que tenían una ferritina media de 466 ng/ml., lo -- que está de acuerdo con los resultados de GROPP -- (95) en cuanto a que encuentra elevación de la ferritina en los pacientes afectados de enfermedad -- avanzada o metastásica y que no respondían bien a la terapéutica. Destacando además que el autor no encontró ferritina en el tejido pulmonar normal.

Por último, queremos señalar que no hemos encontrado referencias en la literatura sobre ferritina y Adenocarcinoma de Próstata, Páncreas y Estómago; siendo nuestros resultados los abajo referidos:

Próstata	:	832 ng/ml.	(470 - 1.100)
Páncreas	:	365 ng/ml.	(230 - 500)
Estómago	:	47 ng/ml.	(21 - 120)

VI. CONCLUSIONES

1.- La ferritina sérica en los sujetos - normales, está en relación con el sexo y la edad.

2.- Es el parámetro más fiel en las alteraciones simples del metabolismo férrico; siendo el índice más precoz en la detección de los estados deficitarios.

Por otro lado podemos concluir que valores de capacidad de fijación de transferrina superiores a 400 mg/% ml. con índices de Saturación de la transferrina inferiores al 16%, son indicativos de deficiencia férrica, no siendo necesaria la determinación de la ferritina sérica.

3.- La ferritina sérica se eleva en las sobrecargas férricas independientemente de la patología de la misma.

4.- La disminución de la ferritina es patognomónica del déficit férrico; sin embargo, su elevación sólo podremos asegurar que es debida al aumento de los depósitos férricos, si descartamos afectación hepatocítica o procesos neoplásicos.

5.- En la anemia de los procesos crónicos se produce una elevación de la ferritinemia, - debido a un aumento en el hierro del SRE por bloqueo en el mismo.

6.- Una ferritina normal o descendida en la Anemia de los Procesos Crónicos, indica Carencia Marcial, lo que permite diferenciar estos casos ferropénicos, sin necesidad de la utilización de técnicas biópsicas.

7.- En el Infarto Agudo de Miocardio la elevación de la ferritina, puede relacionarse con el bloqueo del hierro en el SRE, más que con el -- grado de necrosis.

8.- En la Insuficiencia Renal Crónica - la ferritina no sólo es el índice más útil para -- el diagnóstico de las carencias marciales y de las sobrecargas, sino que se hace imprescindible para definir estas situaciones.

9.- Por tanto es un parámetro guía para el tratamiento marcial no sólo de estos enfermos, sino de todos aquellos que sufran una carencia férrica.

10.- En las Hepatopatías Crónicas, la ferritina sérica es el resultado de la afectación hepatocítica y del estado de los depósitos de hierro.

11.- En estas enfermedades, una ferritina normal o disminuída indica carencia férrica.

12.- En Leucemias Crónicas, la ferritina sérica no depende de la actividad tumoral, sino del contenido férrico en el SRE.

13.- En Mieloma, Crisis blásticas de -- Leucemias Mieloides Crónicas y en Leucemias Agudas, la ferritina es una consecuencia de la actividad sintética tumoral.

14.- Al igual que en el Mieloma, en los Linfomas no-Hodgkin, la ferritina está en relación con el estadio, así como también con el tipo histológico.

15.- En el linfoma de Hodgkin, la ferritina está en relación con el estadio; no siendo posible descartar que el aumento del hierro en el SRE, por bloqueo del mismo, posea cierta participa

ción en el aumento de la ferritinemia.

16.- En Neoplasias Sólidas, la elevación de la ferritina sérica reconoce los mecanismos patogénicos, por un lado la síntesis tumoral, y por otro el bloqueo férrico en el SRE.

17.- En algunos tipos de tumores, particularmente en el cáncer de mama, la ferritina podría ser un marcador de la evolución y respuesta al tratamiento.

18.- Es absolutamente necesario un ensayo específico para Ferritinas Ácidas, para intentar valorar exactamente el significado de la ferritinemia, en los procesos tumorales y en el Infarto Agudo de Miocardio.

b 14094125

i 23719667

CB 0002315233

I N D I C E

(TOMO III)

	Pág.
VII. TABLAS Y FIGURAS	519
VIII. BIBLIOGRAFIA	709
IX. ICONOGRAFIA.	749



VII. TABLAS Y FIGURAS



TABLA: 1-1

DATOS DE GRUPO DE CONTROL 50 casos con 7 variables (Banca 1, Hoja 1)

N Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1 SEXO	1	1.000	2.000	1.500	.500	1	1	1	1	1
2 EDAD	1	19.000	70.000	38.362	16.717	23	21	21	22	21
3 Fe	1	50.000	120.000	82.276	13.305	80	81	100	86	95
4 T.	1	195.000	375.000	285.259	38.827	260	375	345	290	300
5 T.I.	1	120.000	300.000	251.724	58.953	270	370	350	260	280
6 XT.	1	20.000	45.000	28.603	4.624	31	26	33	30	30
7 FERRITINA	1	14.000	230.000	90.672	58.590	120	87	99	200	76

N Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1 SEXO	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2 EDAD	21	22	24	20	27	20	26	25	33
3 Fe	60	110	96	91	85	105	120	77	81
4 T.	290	296	310	325	265	295	310	310	305
5 T.I.	380	250	315	310	220	200	208	270	310
6 XT.	27	37	29	28	32	34	34	24	26
7 FERRITINA	92	170	170	92	210	110	150	80	110

N Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1 SEXO	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2 EDAD	40	29	49	60	60	52	54	51	58
3 Fe	72	70	81	69	78	85	90	81	62
4 T.	215	290	290	250	280	340	260	250	280
5 T.I.	155	230	250	255	150	280	210	190	220
6 XT.	33	24	27	28	27	25	34	32	22
7 FERRITINA	142	34	93	160	162	92	142	35	150

N Variable	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1 SEXO	1	1	1	1	1	1	2	2	2
2 EDAD	66	60	64	63	70	38	21	23	55
3 Fe	73	93	74	100	83	90	100	79	69
4 T.	260	280	260	250	220	270	350	280	260
5 T.I.	300	230	150	160	120	250	310	230	280
6 XT.	28	33	28	45	37	30	28	28	25
7 FERRITINA	160	120	220	230	170	118	15	29	68

N Variable	33	34	35	36	37	38	39	40	41
1 SEXO	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2 EDAD	50	41	52	58	29	20	21	19	21
3 Fe	90	100	65	60	69	73	80	63	61
4 T.	330	353	360	315	276	305	344	225	275
5 T.I.	240	340	350	290	230	280	315	130	245
6 XT.	29	28	20	20	25	23	23	28	22
7 FERRITINA	76	68	72	92	32	29	29	22	16

DATOS DE GRUPO DE CONTROL 58 casos con 7 variables (Banca 1, Hoja 2)

N	Variable	42	43	44	45	46	47	48	49	50
1	SEXO	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	EDAD	29	21	29	25	52	21	23	31	22
3	Fe	70	90	76	91	64	82	79	64	80
4	T.	330	265	260	316	280	230	280	195	310
5	T.I.	310	220	270	290	230	190	250	168	300
6	HT.	21	32	30	29	22	31	28	31	25
7	FERRITINA	18	14	36	24	40	20	25	30	25

N	Variable	51	52	53	54	55	56	57	58
1	SEXO	2	2	2	2	2	2	2	2
2	EDAD	32	55	45	61	59	49	65	65
3	Fe	86	69	83	85	70	115	84	85
4	T.	290	240	220	260	205	330	250	260
5	T.I.	270	200	210	280	230	310	195	230
6	HT.	27	27	36	32	24	32	30	29
7	FERRITINA	23	62	72	140	120	60	110	85

TABLA: 1-2

GRUPO CONTROL: Relación de la Ferritina con el sexo y la edad.

EDAD	SEXO	
	Varones (ng/ml)	Hembras (ng/ml)
0 - 20	101 _± 9 (92-110)	22 _± 5 (16-29)
20 - 40	124 _± 48 (34-210)	25 _± 6 (14-36)
40 - 60	120 _± 41 (35-162)	74 _± 20 (40-120)
60 - 80	195 _± 30 (160-230)	112 _± 22 (85-140)

TABLA: 2-1

DATOS DE GRUPO DE ANEXIAS FERROPENICAS 32 casos con 15 variables (Banco 2, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.531	.499	1	1	1	1	1
2	EDAD	1	18.000	84.000	43.750	18.878	63	66	39	28	20
3	Hb	1	4.000	11.900	8.331	1.999	9.8	9.2	6.0	7.1	9.0
4	Hto	1	17.000	39.000	27.406	5.355	30	29	20	26	34
5	Hti	1	2.400	5.100	3.644	.767	3.1	3.1	2.4	2.7	5.1
6	VCM	1	52.000	99.000	76.344	12.429	99	91	83	86	59
7	HCM	1	16.000	32.000	23.000	3.832	32	28	25	26	17
8	CHCM	1	21.000	39.000	29.563	3.152	32	31	30	27	38
9	Ret	1	20.000	150.000	74.680	26.061	121	150	68	83	96
10	Fe	1	20.000	81.000	43.906	14.414	40	52	40	55	31
11	T.	1	297.000	490.000	375.438	43.964	320	310	408	380	390
12	T.I.	1	160.000	580.000	344.469	98.939	164	260	430	320	480
13	XT.	1	5.000	26.000	12.063	4.905	12	17	12	14	8
14	Perls	1	0.000	0.000	0.000	0.000	0	0	0	0	1
15	FERRITINA	1	0.000	75.000	17.594	18.545	10	45	1	9	1

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	EDAD	40	84	50	18	53	61	20	56	39
3	Hb	11.2	9.8	9.8	8.0	9.7	8.8	8.0	11.9	5.1
4	Hto	31	31	29	23	28	29	23	39	24
5	Hti	3.9	4.3	3.4	2.7	3.6	3.9	2.9	5.0	2.9
6	VCM	89	73	90	84	80	74	79	78	82
7	HCM	28	22	26	29	22	22	27	28	17
8	CHCM	32	31	30	33	30	30	34	39	21
9	Ret	72	65	42	105	80	78	87	100	105
10	Fe	45	26	59	60	52	26	59	42	26
11	T.	396	370	330	330	320	390	375	420	390
12	T.I.	305	380	210	360	230	300	360	500	500
13	XT.	12	7	19	18	16	6	16	10	7
14	Perls	0	0	-	0	0	0	0	0	0
15	FERRITINA	9	10	60	15	75	5	20	26	5

N	Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	SEXO	1	2	2	2	2	2	2	2	2
2	EDAD	35	48	23	23	60	50	54	43	70
3	Hb	9.0	4.0	10.7	10.8	9.9	9.8	8.9	6.9	5.9
4	Hto	29	17	36	35	34	32	31	23	21
5	Hti	5.0	2.8	4.2	4.2	4.1	3.8	5.1	2.9	3.3
6	VCM	61	61	83	83	82	89	60	86	63
7	HCM	19	14	25	23	24	23	18	23	21
8	CHCM	30	23	30	28	29	30	28	30	26
9	Ret	92	41	70	41	70	69	75	35	30
10	Fe	32	50	40	60	52	38	32	76	36
11	T.	400	300	370	310	297	415	400	387	420
12	T.I.	390	160	370	270	250	340	370	390	410
13	XT.	8	13	18	19	16	11	8	20	8
14	Perls	0	0	0	0	-	0	0	0	0
15	FERRITINA	5	4	34	10	50	40	0	5	6

DATOS DE GRUPO DE ANEMIAS FERROPENICAS 32 casos con 15 variables (Donco 2, Hoja 2)

n	Variable	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	SEXO	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	EDAD	76	30	20	20	69	30	29	44	31
3	Hb	7.6	10.5	9.0	6.2	7.9	6.1	5.0	6.2	8.1
4	Hto	29	31	29	19	20	21	21	19	30
5	Hri	3.3	3.9	4.1	3.1	3.3	3.3	3.3	3.0	4.9
6	VCM	90	01	70	52	90	63	64	54	64
7	HCM	24	26	21	20	24	18	21	20	21
8	CHCM	26	32	31	31	20	29	26	30	29
9	Ret	56	76	60	60	20	66	57	100	90
10	Fe	81	42	53	30	47	30	37	29	20
11	T.	330	330	300	490	340	360	410	450	400
12	T.I.	295	310	345	435	260	310	405	400	300
13	ZT.	26	14	13	6	11	0	0	0	5
14	Perls	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	FERRITINA	24	27	18	1	20	15	1	2	0



TABLA: 2-2

RELACION FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES
(Grupos Déficit y Sobrecarga)

<u>Perls Medular</u>	<u>Ferritina (ng/ml)</u>
0	15 \pm 16 (0-75)
1	246 \pm 48 (190-320)
2	385 \pm 74 (320-550)
3	787 \pm 213 (490-980)

TABLA: 2-4

RELACION SATURACION TRANSFERRINA Y DEPOSITOS MEDULARES
(Grupo Déficit y Sobrecarga)

<u>Perls Medular</u>	<u>Saturación Transferrina %</u>
0	12 <u>+</u> 5 (5 - 26)
1	49 <u>+</u> 4 (43 - 52)
2	39 <u>+</u> 17 (15 - 66)
3	64 <u>+</u> 33 (20 - 98)

TABLA: 2-5

RELACION DE PORCENTAJE DE CASOS SEGUN NIVELES FERRITINICOS.

(Grupo Anemia Ferropénica)

Ferritina (ng/ml)	Control (%)			Déficit (%)
		♂	♀	
< 50	4'95	3'40	26	96'64
< 40	3'42	3'10	25'1	88'50
< 30	1'70	0	20	81'30
< 20	0'30	0	6'80	72'51
< 10	0	0	0	58'25

TABLA: 3-1

DATOS DE GRUPO DE SOBRECARGA DE HIERRO 18 casos con 17 variables (Banca 3, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	i	1.000	2.000	1.222	.416	1	1	1	2	1
2	EDAD	i	41.000	80.000	59.333	10.508	61	43	80	61	62
3	Hb	i	5.700	15.300	9.272	3.117	7.5	6.0	6.7	5.7	8.9
4	Hte	i	16.000	49.000	28.278	9.497	25	19	18	16	30
5	Hti	i	1.500	4.900	2.856	.949	2.3	1.6	1.9	1.5	3.1
6	VCM	i	76.000	110.000	98.778	10.649	101	118	94	105	91
7	HCM	i	23.000	37.000	31.389	3.946	32	37	35	37	28
8	CHCM	i	29.000	35.000	32.167	1.833	32	31	35	35	29
9	Ret	i	5.000	48.000	26.444	12.829	36	7	10	15	20
10	Fe	i	30.000	310.000	143.167	65.880	40	310	199	120	148
11	T.	i	200.000	340.000	265.278	37.887	260	320	267	260	280
12	T.I.	i	135.000	290.000	217.278	39.349	190	290	258	215	245
13	XT.	i	15.000	98.000	51.833	22.139	20	98	75	46	52
14	Perls Mo	i	1.000	3.000	1.929	.703	3	3	3	2	1
15	Perls H	i	1.000	3.000	2.380	.781	-	-	-	-	-
16	Num.Trans.	i	0.000	11.000	4.000	3.464	11	7	5	4	1
17	FERRITINA	i	190.000	980.000	476.778	235.559	980	990	490	375	196

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	1	1	2	1	1	1	2	1
2	EDAD	79	45	65	56	64	62	60	62	58
3	Hb	7.6	7.0	8.9	14.6	15.3	14.0	15.0	8.0	8.9
4	Hte	23	21	30	42	45	40	49	22	31
5	Hti	2.5	2.6	3.1	4.0	4.3	4.1	4.9	1.9	2.8
6	VCM	93	81	96	103	104	90	100	110	107
7	HCM	27	27	20	34	35	34	31	33	31
8	CHCM	30	33	29	33	34	35	31	33	31
9	Ret	20	9	6	30	24	18	40	48	39
10	Fe	190	160	130	168	197	210	140	115	120
11	T.	210	290	290	246	285	280	310	226	235
12	T.I.	140	210	220	190	250	250	260	220	200
13	XT.	51	66	43	80	70	78	43	52	50
14	Perls Mo	2	2	1	-	-	-	-	1	1
15	Perls H	-	-	-	3	3	3	2	2	3
16	Num.Trans.	3	2	0	-	-	-	-	-	-
17	FERRITINA	350	330	225	550	880	750	362	250	320

DATOS DE GRUPO DE SOBRECARGA DE HIERRO

18 casos con 17 variables

(Banco 3, Hoja 2)

N	Variable	15	16	17	18
1	SEXO	1	1	1	2
2	EDAD	65	61	41	43
3	Hb	7.2	10.5	7.5	7.6
4	Hto	21	31	23	24
5	Hti	1.8	2.9	2.8	3.2
6	VCM	110	105	81	76
7	HCM	32	35	26	23
8	CHCM	32	33	32	31
9	Ret	12	8	5	21
10	Te	140	40	120	30
11	T.	252	230	340	200
12	T.I.	210	200	220	135
13	ZT.	41	17	36	15
14	Perls Mo	2	2	2	2
15	Perls H	3	1	1	2
16	Num.Trans.	-	-	-	-
17	FERRITINA	550	420	350	320

TABLA: 3-2

DEPOSITOS DE HIERRO Y FERRITINA.

(Grupo Sobrecarga de Hierro)

<u>Perls</u>	<u>Ferritina ng/ml</u>
0	15 \pm 16 (0 - 75)
1	131 \pm 49 (14 -230)
2	385 \pm 74 (320-550)
3	787 \pm 312 (490-980)

TABLA: 4-1

DATOS DE GRUPO INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA 32 casos con 16 variables (Banco 4, Hoja 2)

N Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1 SEXO	1	1	1	1	1	2	2	2	2
2 EDAD	55	54	51	49	42	54	52	20	60
3 Hb	9.3	7.4	10.6	8.7	7.6	9.0	10.0	4.1	10.0
4 Hto	31	27	29	20	20	30	30	14	30
5 Hti	3.1	2.9	3.0	2.3	3.0	3.5	3.1	1.3	3.4
6 VCM	99	92	96	99	92	85	99	105	87
7 HCM	30	25	33	31	24	25	32	31	29
8 CHCM	30	27	34	31	27	30	32	30	33
9 Ret	52	36	24	13	27	27	24	10	34
10 Fe	26	45	60	40	61	55	72	45	35
11 T.	300	360	235	210	300	250	250	350	160
12 T.I.	195	180	160	160	210	190	230	200	120
13 XT.	9	11	20	24	15	25	27	12	21
14 AcI.	5	5	5	5	5	6	5	5	10
15 Perls	1	1	2	1	1	0	1	2	1
16 FERRITINA	300	260	290	220	220	80	100	600	290

N Variable	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1 SEXO	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2 EDAD	60	59	38	37	32	40	42	29	67
3 Hb	9.3	5.1	4.2	9.2	5.5	10.0	5.9	5.3	7.9
4 Hto	30	19	14	31	17	30	19	10	20
5 Hti	3.1	2.4	1.9	3.3	1.0	3.1	2.0	1.8	2.9
6 VCM	99	80	74	99	95	76	99	79	96
7 HCM	31	21	23	31	30	33	30	29	27
8 CHCM	31	26	31	31	32	34	30	29	29
9 Ret	42	30	40	22	26	45	8	9	90
10 Fe	40	43	35	50	53	48	81	89	47
11 T.	300	392	300	255	390	390	400	159	335
12 T.I.	210	345	220	230	190	200	220	145	260
13 XT.	15	10	13	25	13	12	20	56	13
14 AcI.	7	5	7	5	5	9	7	5	15
15 Perls	1	0	2	1	1	1	1	-	0
16 FERRITINA	140	10	200	170	250	260	220	160	20

TABLA: 4-1

DATOS DE GRUPO INSUFICIENCIA RENAL CRONICA 32 casos con 16 variables (Banco 4, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.406	.491	1	1	1	1	1
2	EDAD	1	20.000	67.000	49.969	10.233	53	45	50	52	48
3	Hb	1	4.100	11.500	8.825	1.897	9.7	10.0	8.4	7.2	9.7
4	Hto	1	14.000	37.000	26.831	5.554	30	30	26	23	31
5	Hti	1	1.300	3.500	2.734	.585	3.1	3.2	2.5	2.3	3.3
6	VCM	1	74.000	105.000	94.406	6.712	97	93	99	99	93
7	HCM	1	21.000	33.000	28.938	3.102	31	31	32	31	29
8	CHCM	1	26.000	34.000	30.531	1.837	32	33	32	31	31
9	Ret	1	8.000	90.000	32.156	17.276	60	42	15	26	66
10	Fe	1	20.000	89.000	50.969	15.212	40	70	71	52	20
11	T.	1	159.000	510.000	303.031	79.460	220	240	250	410	360
12	T.I.	1	90.000	510.000	208.781	76.505	180	160	90	310	261
13	%T.	1	6.000	56.000	10.063	9.510	17	27	26	12	6
14	Acl.	1	5.000	20.000	6.906	3.311	20	10	7	5	5
15	Perls	1	0.000	3.000	1.172	.912	0	1	-	0	0
16	FERRITINA	1	0.000	800.000	225.966	171.257	43	183	100	0	30

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	EDAD	50	45	40	61	60	65	63	57	51
3	Hb	5.9	8.7	6.3	9.1	11.5	6.7	7.2	9.4	8.5
4	Hto	21	29	20	29	37	23	23	30	28
5	Hti	2.4	2.9	1.9	3.2	3.1	2.4	2.3	3.4	3.1
6	VCM	85	99	101	80	103	95	99	88	91
7	HCM	24	30	31	27	33	27	31	27	27
8	CHCM	20	30	31	30	31	29	31	31	30
9	Ret	30	18	40	25	34	20	20	32	46
10	Fe	60	50	50	63	32	40	45	50	39
11	T.	510	230	290	245	340	380	320	195	360
12	T.I.	510	186	200	215	300	150	170	124	135
13	%T.	13	21	16	25	9	8	14	29	10
14	Acl.	5	5	5	5	5	10	10	0	5
15	Perls	0	1	2	3	3	2	-	2	1
16	FERRITINA	25	130	390	470	600	360	250	350	220

TABLA: 4-2

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA: FERRITINA Y GRADO DEL
DEPOSITO DE HIERRO.

<u>Perls</u>	<u>Ferritina (ng/ml)</u>
0	31 \pm 27 (0 - 88)
1	206 \pm 56 (100-300)
2	327 \pm 42 (282-390)
3	623 \pm 136 (470-800)

TABLA: 4-3

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA: RELACION SATURACION
TRANSFERRINA Y DEPOSITOS DE HIERRO.

<u>Perls</u>	<u>% T</u>
0	14 <u>+</u> 6 (6-25)
1	17 <u>+</u> 6 (9-27)
2	19 <u>+</u> 8 (8-29)
3	15 <u>+</u> 7 (9-25)

TABLA: 5-1

DATOS DE GRUPO DE INFLAMACIONES CRONICAS 35 casos con 15 variables (Banco 5, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.629	.483	1	1	1	1	1
2	EDAD	1	17.000	76.000	53.286	14.951	63	63	43	63	76
3	Hb	1	5.700	11.000	9.623	1.170	10.2	10.9	8.6	10.0	10.0
4	Hto	1	20.000	39.000	31.143	4.304	30	32	28	32	31
5	Hti	1	2.300	4.600	3.551	.502	3.2	3.1	2.9	3.9	3.3
6	VCM	1	71.000	102.000	98.171	5.819	95	102	96	94	90
7	HCM	1	21.000	35.000	27.829	3.038	31	35	29	27	30
8	CHCM	1	26.000	34.000	30.629	2.085	32	34	30	31	33
9	Ret	1	8.000	95.000	30.743	19.009	26	45	18	15	70
10	Fe	1	23.000	100.000	50.114	17.034	59	64	42	70	42
11	T.	1	130.000	330.000	250.943	65.287	220	250	190	290	145
12	T.I.	1	90.000	300.000	206.171	58.023	170	210	110	260	155
13	ZT.	1	7.000	42.000	20.171	8.241	17	25	22	26	28
14	Perls	1	0.000	3.000	1.501	.834	1	1	2	2	1
15	FERRITINA	1	50.000	600.000	273.686	125.557	245	170	470	460	200

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	1	2	2	2	1	1	1	2
2	EDAD	69	65	20	17	52	54	49	63	60
3	Hb	10.1	9.9	9.0	9.9	5.7	9.9	10.0	10.0	9.9
4	Hto	33	30	30	30	21	30	30	31	32
5	Hti	3.8	3.2	3.3	3.3	2.4	3.1	3.3	3.4	3.8
6	VCM	86	93	90	93	89	96	90	91	84
7	HCM	28	30	27	30	23	31	30	29	26
8	CHCM	32	33	30	32	26	33	33	32	31
9	Ret	21	20	35	66	24	15	24	15	8
10	Fe	43	48	100	58	41	26	32	45	38
11	T.	300	300	320	140	130	246	260	190	200
12	T.I.	170	130	270	120	100	140	180	90	201
13	ZT.	15	12	32	40	30	11	16	22	15
14	Perls	1	2	2	3	2	3	2	-	2
15	FERRITINA	200	325	330	400	360	600	390	250	390

N	Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	SEXO	2	2	2	2	1	2	2	2	2
2	EDAD	33	50	48	40	55	69	59	64	58
3	Hb	9.4	6.9	10.9	8.9	7.5	10.0	10.0	9.9	10.0
4	Hto	29	20	33	29	22	35	32	33	34
5	Hti	3.3	2.3	3.8	3.3	2.5	4.0	4.5	4.6	3.8
6	VCM	87	84	80	87	90	80	71	72	98
7	HCM	28	29	28	25	27	24	22	21	26
8	CHCM	32	34	33	30	30	28	31	29	29
9	Ret	10	23	15	70	85	16	45	46	41
10	Fe	30	47	42	49	55	38	49	50	43
11	T.	230	290	230	320	345	340	290	245	270
12	T.I.	220	300	180	246	300	260	275	210	220
13	ZT.	8	17	16	15	15	11	18	20	17
14	Perls	-	2	1	0	1	2	2	2	-



DATOS DE GRUPO DE INFLAMACIONES CRONICAS 35 casos con 15 variables (Banco 5, Hoja 2)

N	Variable	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	SEXO	2	2	2	2	2	2	1	2	2
2	EDAD	60	62	61	53	54	62	70	58	67
3	Hb	10.8	10.5	9.7	9.8	9.0	10.5	11.0	10.4	7.4
4	Hto	37	34	37	35	33	36	38	36	24
5	Hti	4.1	3.9	4.4	4.3	3.6	4.2	4.2	4.0	2.7
6	VCM	90	87	84	83	91	85	90	90	94
7	HCM	22	28	22	23	25	25	26	27	29
8	CHCM	29	31	26	27	29	29	29	30	29
9	Ret	42	26	25	40	36	20	15	24	14
10	Fe	60	57	35	39	38	68	60	65	78
11	T.	310	378	220	260	290	300	250	250	181
12	T.I.	250	230	100	240	220	300	280	190	190
13	NT.	20	18	16	14	14	20	25	20	42
14	Perls	1	1	-	3	2	0	2	2	2
15	FERRITINA	185	170	270	470	310	70	240	250	260

N	Variable	33	34	35
1	SEXO	2	1	2
2	EDAD	24	24	29
3	Hb	10.0	8.9	11.0
4	Hto	32	27	35
5	Hti	3.6	3.2	4.0
6	VCM	91	84	89
7	HCM	25	27	27
8	CHCM	31	32	33
9	Ret	24	21	52
10	Fe	95	45	23
11	T.	265	260	236
12	T.I.	300	150	230
13	NT.	35	18	7
14	Perls	1	0	2
15	FERRITINA	150	50	215

TABLA: 5-2

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES DE HIERRO.

(Grupo Inflammaciones Crónicas)

<u>Perls</u>	<u>Ferritina (ng/ml)</u>
0	68 \pm 10 (58-78)
1	198 \pm 41 (150-280)
2	326 \pm 71 (215-470)
3	517 \pm 59 (470-600)

TABLA: 6-1

DAIOS DE PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE HIERRO 18 casos con 15 variables (Banco 6, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.389	.407	2	1	1	1	1
2	EDAD	1	46.000	85.000	63.222	11.133	75	79	85	68	62
3	Hb	1	6.100	11.000	8.239	1.362	6.1	7.9	7.2	6.8	7.9
4	Hta	1	18.000	37.000	26.667	4.269	18	24	26	24	25
5	Hta	1	2.500	3.900	3.167	.442	2.7	2.5	2.9	2.9	2.6
6	VCM	1	64.000	99.000	84.397	9.001	68	98	88	82	97
7	HCM	1	21.000	31.000	25.722	2.844	22	31	24	23	30
8	CHCM	1	23.000	34.000	30.000	2.646	22	32	27	28	31
9	Ret	1	31.000	107.000	70.667	20.036	85	107	45	50	57
10	Fe	1	25.000	90.000	46.500	15.243	28	25	52	30	42
11	T.	1	230.000	430.000	344.222	46.869	308	340	376	310	355
12	T.I.	1	110.000	525.000	314.500	81.396	310	300	320	310	341
13	XT.	1	7.000	22.000	13.333	4.295	9	7	15	9	11
14	Perls	1	0.000	1.000	.111	.314	0	0	0	0	0
15	FERRITINA	1	0.000	220.000	60.611	55.492	20	21	32	20	50

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	2	1	1	2	2	2	1	1	1
2	EDAD	52	65	46	50	49	77	50	67	51
3	Hb	11.0	7.8	8.9	8.9	8.1	9.6	7.4	7.6	10.0
4	Hta	37	25	20	27	26	31	29	30	31
5	Hta	3.8	3.9	3.6	3.2	3.3	3.6	3.3	3.3	3.6
6	VCM	99	64	77	64	71	85	87	90	81
7	HCM	29	21	24	27	24	26	22	27	27
8	CHCM	29	34	31	32	28	31	26	31	33
9	Ret	80	80	90	70	86	31	66	82	46
10	Fe	52	43	36	38	35	68	52	45	90
11	T.	230	340	330	410	300	375	390	360	430
12	T.I.	110	300	290	525	250	300	360	320	410
13	XT.	22	12	9	7	19	10	15	12	20
14	Perls	1	0	0	0	1	0	0	0	0
15	FERRITINA	120	97	70	46	220	6	0	4	25

N	Variable	15	16	17	18
1	SEXO	1	2	2	1
2	EDAD	61	69	48	55
3	Hb	9.0	6.3	8.9	7.0
4	Hta	29	20	29	22
5	Hta	3.4	2.6	3.3	2.5
6	VCM	85	76	87	88
7	HCM	26	24	26	20
8	CHCM	31	31	30	31
9	Ret	62	44	76	85
10	Fe	48	37	49	55
11	T.	390	295	320	345
12	T.I.	353	240	246	300
13	XT.	15	12	15	15
14	Perls	0	0	0	1
15	FERRITINA	15	66	60	60

TABLA: 7-1

DAIOS DE GRUPO HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA 30 casos con 18 variables (Banco 7, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.267	.442	2	2	1	1	1
2	EDAD	1	40.000	82.000	57.367	11.140	62	48	75	68	57
3	Hb	1	5.900	12.000	8.760	1.462	7.7	10.6	7.4	9.2	10.1
4	Hto	1	19.000	37.000	28.267	4.171	22	31	20	29	32
5	Hti	1	1.900	4.100	3.257	.581	1.9	3.4	4.1	3.1	3.8
6	VCM	1	61.000	117.000	87.433	11.500	117	68	68	92	84
7	HCM	1	18.000	38.000	27.833	4.542	38	29	18	29	27
8	CHCM	1	26.000	37.000	38.500	2.814	34	32	26	30	33
9	Ret	1	18.000	144.000	58.300	26.430	80	144	82	31	42
10	Fe	1	19.000	126.000	51.667	22.619	48	60	32	36	20
11	T.	1	82.000	586.000	381.000	85.371	235	275	586	306	431
12	T.I.	1	64.000	586.000	247.700	97.959	160	236	500	260	400
13	XT.	1	4.000	49.000	18.067	10.953	20	21	7	11	4
14	Perls Mo	1	0.000	2.000	.321	.601	0	0	0	0	0
15	Perls H	1	0.000	1.000	.375	.331	1	-	0	-	-
16	GOT	1	2.000	32.000	16.233	7.841	10	12	20	30	20
17	FERR/GOT	1	0.000	47.000	18.760	11.127	18.0	4.6	0.3	1.3	0.0
18	FERRITINA	1	0.000	400.000	132.400	109.465	160	56	19	40	17

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	2	1	1	1	1	1	1	1	2
2	EDAD	69	58	64	63	63	60	60	67	42
3	Hb	9.6	10.0	9.0	9.1	5.9	7.8	7.9	8.1	10.0
4	Hto	29	32	27	30	19	28	29	21	33
5	Hti	2.9	3.5	3.1	3.4	2.1	3.4	3.9	3.9	3.9
6	VCM	100	91	87	87	95	85	71	79	84
7	HCM	33	31	29	29	25	22	20	21	27
8	CHCM	33	34	33	32	29	28	26	26	31
9	Ret	69	35	18	68	64	47	70	76	58
10	Fe	60	24	40	36	35	69	58	58	55
11	T.	290	430	370	298	485	240	388	320	396
12	T.I.	250	480	260	280	390	190	240	270	391
13	XT.	19	5	12	19	13	23	16	15	14
14	Perls Mo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	Perls H	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	GOT	16	18	20	18	14	21	19	32	8
17	FERR/GOT	3.1	0.0	1.1	3.3	8.0	0.8	3.1	2.1	10.3
18	FERRITINA	50	0	23	61	89	15	60	68	83

DATOS DE GRUPO HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA 30 casos con 10 variables (Grupo 7, Hoja 2)

N	Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	SEXO	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	EDAD	43	51	65	48	55	56	71	47	49
3	Hb	6.8	7.7	7.8	8.6	7.7	11.0	12.0	8.8	9.1
4	Hto	26	26	28	27	35	37	36	28	26
5	Hti	3.4	2.5	3.8	3.0	3.8	3.6	3.9	3.0	2.8
6	VCM	61	104	72	91	92	102	92	93	95
7	HCM	21	30	22	29	26	38	30	26	35
8	CHCM	26	29	28	32	33	29	32	28	37
9	Ret	88	25	76	21	32	36	72	60	72
10	Fe	79	126	55	68	70	26	48	108	31
11	T.	358	258	318	198	278	82	378	238	325
12	T.I.	298	198	208	138	98	64	315	168	268
13	ZT.	19	49	18	38	24	28	18	42	9
14	Perls Mo	0	-	0	1	1	2	1	1	0
15	Perls H	-	1	-	-	-	-	1	-	-
16	GOT	23	28	18	3	13	8	17	17	26
17	FERR/GOT	4.2	8.8	9.8	28.8	13.8	47.8	14.7	14.7	8.8
18	FERRITINA	98	168	98	238	258	388	288	258	13

N	Variable	24	25	26	27	28	29	30
1	SEXO	1	1	2	2	2	1	2
2	EDAD	48	41	52	68	78	51	46
3	Hb	7.8	7.4	7.7	8.9	9.8	6.1	9.6
4	Hto	24	22	29	28	29	28	28
5	Hti	2.8	2.9	3.8	3.5	3.6	2.1	2.8
6	VCM	85	88	76	88	81	94	108
7	HCM	28	26	21	25	28	25	33
8	CHCM	32	32	26	31	31	27	33
9	Ret	18	92	64	78	45	46	56
10	Fe	78	19	38	45	39	47	45
11	T.	272	268	348	318	328	158	238
12	T.I.	258	215	268	268	278	88	215
13	ZT.	25	8	9	14	12	29	17
14	Perls Mo	0	0	0	0	-	2	1
15	Perls H	1	-	-	1	-	1	1
16	GOT	18	22	2	18	22	13	14
17	FERR/GOT	18.8	12.8	38.8	21.8	8.6	38.7	11.8
18	FERRITINA	188	288	61	218	198	488	168

TABLA: 7-2

HEPATOPATIA Y ANEMIA.

RELACION TRANSFERRINA Y DEPOSITOS MEDULARES.

<u>Perls</u>	<u>TIBC (mcg%)</u>
0	331 <u>+</u> 68 (235-506)
1	258 <u>+</u> 61 (190-370)
2	116 <u>+</u> 34 (82-150)
3	---

TABLA: 7-3

HEPATOPATIA Y ANEMIA.

SATURACION TRANSFERRINA Y DEPOSITOS.

<u>Perls</u>	<u>%</u>	<u>T</u>
0	14 <u>+</u> 6	(4 - 25)
1	25 <u>+</u> 11	(10 - 42)
2	29 <u>+</u> 1	(28 - 29)
3	---	

TABLA: 7-4

HEPATOPATIA Y ANEMIA.

COCIENTE FERRITINA/GOT Y DEPOSITOS.

<u>Perls</u>	<u>Ferritina/GOT</u>
0	7'0 + <u>8'1</u> (0 - 30)
1	16'3 + <u>6'0</u> (11 - 28)
2	38'9 + <u>8'2</u> (30 - 47)
3	---

5
 TABLA: 8-1

DATOS DE GRUPO DE HEPATOPATIAS CRONICAS 33 casos con 17 variables (Banco 8, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.242	.429	1	1	1	1	1
2	EDAD	1	40.000	77.000	54.667	8.048	50	56	40	47	56
3	Hb	1	11.500	17.000	13.445	1.257	13.0	12.6	12.0	12.2	17.0
4	Hto	1	34.000	50.000	40.333	3.677	40	39	39	40	51
5	Hti	1	3.400	4.900	4.002	.351	4.1	4.1	4.0	4.2	4.9
6	VCM	1	92.000	107.000	98.121	3.783	97	95	97	95	101
7	HCM	1	24.000	37.000	32.121	2.674	31	29	30	30	34
8	CHCM	1	31.000	36.000	33.030	1.446	32	31	31	32	34
9	Ret	1	8.000	64.000	23.750	15.017	12	16	60	32	24
10	Fe	1	15.000	100.000	34.671	34.166	102	80	84	15	75
11	T.	1	140.000	370.000	254.212	53.717	300	290	205	200	160
12	T.I.	1	60.000	360.000	225.273	67.309	260	205	220	290	170
13	XT.	1	15.000	62.000	30.333	12.264	31	29	29	41	41
14	Perls H	1	0.000	2.000	.970	.521	1	1	1	1	2
15	GOT	1	5.000	45.000	15.970	8.137	28	32	45	23	10
16	FERR/GOT	1	0.000	70.000	23.315	14.409	16.0	15.0	20.0	20.0	70.0
17	FERRITINA	1	100.000	950.000	354.606	227.319	470	470	700	650	701

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	1	1	1	2	1	1	1	2
2	EDAD	47	50	60	58	59	49	49	68	50
3	Hb	13.6	12.4	15.0	14.7	11.5	15.0	15.4	14.0	13.8
4	Hto	40	38	49	46	34	44	44	41	40
5	Hti	4.1	4.1	4.9	4.7	3.5	4.1	4.1	4.1	4.3
6	VCM	90	92	100	97	97	106	102	100	96
7	HCM	32	30	31	31	32	36	37	34	29
8	CHCM	33	32	31	32	33	34	35	34	33
9	Ret	0	20	36	12	14	24	32	0	12
10	Fe	120	66	130	45	110	120	84	102	100
11	T.	200	270	300	150	230	227	324	272	270
12	T.I.	100	250	360	150	170	225	340	225	260
13	XT.	60	25	43	29	44	51	25	37	35
14	Perls H	1	2	2	2	1	1	1	0	0
15	GOT	10	10	6	12	10	27	13	15	17
16	FERR/GOT	17.0	50.0	60.0	44.0	10.0	16.0	25.0	17.0	11.4
17	FERRITINA	300	500	362	800	100	460	320	260	100

DATOS DE GRUPO DE HEPATOPATIAS CRONICAS 33 casos con 17 variables (Grupo 3, Hoja 2)

N	Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	SEXO	1	1	1	1	2	1	2	1	2
2	EDAD	60	65	60	67	50	73	47	50	71
3	Hb	13.4	14.4	13.0	13.0	14.2	12.3	13.3	13.0	12.0
4	Hto	40	41	40	39	41	39	37	39	36
5	Hti	4.2	4.4	4.3	3.6	4.1	3.4	4.0	3.9	3.9
6	VCM	95	92	93	107	100	106	92	100	92
7	HCM	32	32	30	35	34	35	33	33	34
8	CHCM	33	35	32	33	34	31	35	33	33
9	Ret	24	32	24	18	0	21	64	20	39
10	Fe	32	89	140	105	100	159	126	115	55
11	T.	140	189	243	212	270	300	200	249	370
12	T.I.	60	105	160	125	262	290	160	182	315
13	ZT.	25	49	51	50	37	48	60	46	15
14	Perls H	1	1	1	1	1	1	0	1	1
15	GOT	13	10	14	15	14	11	17	17	10
16	FERR/GOT	17.0	22.0	16.0	26.0	11.0	37.0	8.0	13.0	20.0
17	FERRITINA	230	220	230	390	160	410	150	230	201

N	Variable	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	SEXO	2	1	2	1	1	1	2	1	1
2	EDAD	48	51	51	45	53	43	77	51	54
3	Hb	12.0	15.0	12.3	13.0	13.6	13.2	11.5	13.2	15.1
4	Hto	34	43	35	42	38	38	37	42	46
5	Hti	3.5	4.2	3.6	4.0	3.8	3.9	3.0	4.3	4.5
6	VCM	97	102	97	103	100	97	97	97	102
7	HCM	34	35	34	24	30	32	30	30	31
8	CHCM	35	34	35	32	36	33	31	31	32
9	Ret	21	12	12	0	0	16	24	43	20
10	Fe	79	100	79	90	130	92	09	69	62
11	T.	220	290	267	340	227	171	307	240	261
12	T.I.	170	215	270	312	225	180	255	160	260
13	ZT.	35	62	33	26	59	44	29	29	24
14	Perls H	1	1	1	1	1	0	1	1	0
15	GOT	0	16	12	15	0	10	6	18	27
16	FERR/GOT	10.0	13.0	14.0	20.0	17.0	12.0	16.0	22.0	11.0
17	FERRITINA	150	220	160	300	130	120	100	390	250

DATOS DE GRUPO DE HEPATOPATIAS CRONICAS 33 casos con 17 variables (Banco 8, Hoja 3)

N	Variable	33
1	SEXO	1
2	EDAD	47
3	Hb	13.9
4	Hto	39
5	Hti	4.1
6	VCM	96
7	HCM	34
8	CHCM	35
9	Ret	60
10	Fe	73
11	T.	307
12	T.I.	335
13	XT.	23
14	Perls H	1
15	GOT	23
16	FERR/GOT	41.0
17	FERRITINA	950

TABLA: 8-2

HEPATOPATIAS CRONICAS.

COCIENTE FERRITINA/GOT Y DEPOSITOS.

<u>Perls</u>	<u>Ferritina/GOT</u>
0	11'9 + <u>2'9</u> (8 - 17)
1	20'3 + <u>7'3</u> (11 - 41)
2	56'0 + <u>9'9</u> (44 - 70)
3	----

TABLA: 8-3

HEPATOPATIAS CRONICAS.

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES.

Perls	Hepatopatía Crónica y anemia.	Hepatopatía Crónica
0	80 \pm 70 (0 - 280)	192 \pm 55 (120-260)
1	234 \pm 40 (160-280)	346 \pm 218 (100-950)
2	390 \pm 10 (380-400)	611 \pm 197 (362-880)
3	---	---

TABLA: 9-1

DATOS DE GRUPO DE MIELOMA 13 casos con 17 variables (Banco 9, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.305	.407	1	2	2	2	1
2	EDAD	1	59.000	83.000	70.530	7.207	62	72	69	70	83
3	Hb	1	5.100	11.000	8.392	1.596	7.3	5.1	7.8	7.0	7.5
4	Hto	1	15.000	39.000	27.533	6.177	22	15	28	25	24
5	Hti	1	1.900	4.100	3.077	.591	2.3	1.9	3.4	2.9	2.6
6	VCM	1	76.000	97.000	88.692	6.430	77	78	82	86	92
7	HCM	1	23.000	31.000	26.846	2.213	31	26	23	27	20
8	CHCM	1	28.000	34.000	30.538	1.824	32	34	28	31	31
9	Ret	1	12.000	90.000	33.000	20.840	30	18	90	29	32
10	Fe	1	32.000	125.000	62.615	24.771	125	60	32	42	71
11	T.	1	140.000	390.000	269.462	58.618	140	230	360	228	300
12	T.I.	1	130.000	350.000	233.846	54.935	130	190	290	210	270
13	ZT.	1	10.000	90.000	27.923	20.518	90	24	10	19	41
14	Perls Mo	1	0.000	1.000	.692	.462	1	1	1	1	1
15	Perls H	1	0.000	3.000	1.500	1.500	3	-	0	-	-
16	St	1	1.000	3.900	2.231	.773	3	3	3	3	3
17	FERRITINA	1	66.000	940.000	303.538	254.405	800	940	640	480	450

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13
1	SEXO	2	1	1	1	1	1	1	2
2	EDAD	65	77	72	59	70	70	61	69
3	Hb	8.4	10.0	8.9	11.0	9.9	10.1	9.0	6.3
4	Hto	29	36	29	39	30	32	29	20
5	Hti	3.2	3.9	3.1	4.1	3.2	3.4	3.4	2.6
6	VCM	70	92	93	95	73	94	85	76
7	HCM	26	25	28	26	30	29	26	24
8	CHCM	28	28	30	29	33	31	31	31
9	Ret	15	24	12	24	32	17	62	44
10	Fe	40	109	65	55	59	72	48	37
11	T.	278	216	324	300	240	240	390	275
12	T.I.	250	180	270	265	215	190	350	240
13	ZT.	17	45	20	18	22	30	15	12
14	Perls Mo	0	0	1	1	1	1	0	0
15	Perls H	-	-	-	-	-	-	-	-
16	St	3	1	1	1	1	1	3	3
17	FERRITINA	275	250	275	250	190	220	150	66

TABLA: 9-2

MIELOMA: FERRITINA Y ESTADIO.

<u>ESTADIO</u>	<u>FERRITINA (ng/ml)</u>
1	237 \pm 29 (190 - 275)
3	598 \pm 223 (275 - 940)

TABLA: 10-1

DATOS DE GRUPO DE LEUCEMIAS CRONICAS 14 casos con 17 variables (Lanco 10, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.286	.452	1	1	1	1	1
2	EDAD	1	25.000	77.000	55.357	14.155	56	52	64	69	59
3	Hb	1	6.700	12.000	9.693	1.735	7.3	12.0	12.0	11.3	12.0
4	Hto	1	24.000	40.000	31.143	4.438	25	40	35	32	39
5	Hti	1	2.800	4.100	3.557	.342	2.0	4.0	3.8	3.4	4.1
6	VCM	1	63.000	100.000	87.214	8.664	88	100	92	94	97
7	NCM	1	17.000	33.000	27.143	3.962	25	30	31	33	29
8	CHCM	1	26.000	35.000	30.643	2.297	29	38	31	35	31
9	Ret	1	12.000	82.000	36.857	20.777	16	12	50	21	41
10	Fe	1	28.000	145.000	76.143	20.595	70	100	145	110	61
11	T.	1	210.000	449.000	319.214	74.118	210	256	225	280	449
12	T.I.	1	100.000	430.000	274.857	99.790	160	180	200	230	430
13	XT.	1	9.000	64.000	27.000	15.473	39	49	64	39	13
14	Perls Mo	1	0.000	1.000	.571	.495	1	0	1	1	1
15	Perls H	1	0.000	2.000	1.000	1.000	-	-	-	-	0
16	GBT	1	1.000	35.000	10.786	10.129	2	1	10	3	35
17	N. Leucos	1	19000.000	50000.000	32285.714	9669.012	45000	26000	23000	27000	25000
18	St	1	2.000	3.000	2.500	.500	3	2	2	3	2
19	FERRITINA	1	0.000	370.000	151.286	122.439	220	94	150	270	180

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	2	1	1	1	1	2	2	2
2	EDAD	64	77	58	67	61	56	40	27	25
3	Hb	10.2	9.6	7.4	9.6	10.0	6.7	8.6	8.5	10.5
4	Hto	30	31	29	30	30	24	29	20	34
5	Hti	3.3	3.6	3.3	3.3	3.6	3.9	3.4	3.4	3.9
6	VCM	90	86	87	90	83	63	85	83	87
7	NCM	31	26	22	29	27	17	25	20	27
8	CHCM	34	31	26	32	33	28	29	30	30
9	Ret	24	31	66	82	66	24	21	23	39
10	Fe	65	68	52	45	70	28	30	73	60
11	T.	285	375	390	360	400	351	250	250	350
12	T.I.	310	380	360	320	410	180	250	150	340
13	XT.	27	18	13	12	26	9	33	25	17
14	Perls Mo	1	0	0	0	0	1	0	1	1
15	Perls H	2	-	-	-	-	-	-	-	-
16	GBT	8	5	11	16	0	32	10	4	1
17	N. Leucos	46000	19000	31000	50000	33000	39000	30000	45000	19000
18	St	2	3	3	3	2	-	-	-	-
19	FERRITINA	255	0	0	4	25	370	110	300	90

TABLA: 11-1

DATOS DE GRUPO DE LEUCEMIAS AGUDAS 23 casos con 18 variables (Banca 11, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.609	.488	2	1	2	1	2
2	EDAD	1	21.000	68.000	46.739	15.897	60	66	49	64	28
3	Hb	1	4.000	12.000	7.904	1.689	9.7	6.6	4.0	6.7	8.2
4	Hto	1	15.000	39.000	25.130	5.382	31	15	17	22	25
5	Hti	1	.200	4.100	2.609	.752	3.6	1.8	1.8	2.6	2.9
6	VCM	1	80.000	100.000	91.217	5.116	86	80	94	86	86
7	HCM	1	22.000	33.000	28.174	2.565	26	29	22	26	28
8	CMCM	1	23.000	35.000	30.783	2.536	31	35	23	31	32
9	Ret	1	7.000	67.000	33.435	15.274	12	18	30	52	9
10	Fe	1	26.000	180.000	109.000	34.987	26	114	90	100	120
11	T.	1	177.000	343.000	275.478	38.165	303	343	300	260	280
12	T.I.	1	180.000	300.000	229.733	35.861	285	280	240	200	221
13	ZT.	1	8.000	75.000	41.087	14.853	8	50	30	38	46
14	Perls Mo	1	0.000	2.000	1.000	.417	1	1	1	1	1
15	GOT	1	1.000	33.000	10.304	6.416	10	8	12	8	12
16	N. Leucos	1	7000.000	140000.000	59739.130	35734.793	7000	85000	98000	43000	70000
17	N. Blastos.	1	2.000	80.000	51.087	20.255	30	70	40	60	35
18	FERRITINA	1	200.000	1150.000	648.261	236.536	350	660	880	410	520

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	2	1	2	1	2	2	2	1	2
2	EDAD	43	56	67	38	64	49	27	60	25
3	Hb	6.0	8.8	8.5	7.7	9.5	9.8	6.4	8.1	9.4
4	Hto	21	27	26	23	20	30	19	20	29
5	Hti	2.1	2.7	2.9	2.3	3.2	3.3	2.1	2.9	2.9
6	VCM	100	95	89	99	87	90	90	96	100
7	HCM	28	32	29	33	29	29	30	27	31
8	CMCM	29	32	32	34	33	32	33	20	32
9	Ret	50	67	29	7	25	33	21	62	29
10	Fe	150	36	180	168	110	115	90	130	140
11	T.	275	177	277	220	255	300	265	249	239
12	T.I.	180	160	224	200	195	270	240	210	258
13	ZT.	50	20	64	75	44	38	33	52	68
14	Perls Mo	1	1	2	1	1	0	1	1	1
15	GOT	12	33	8	14	7	13	12	7	1
16	N. Leucos	49000	100000	80000	55000	60000	15000	90000	7000	32000
17	N. Blastos.	40	65	00	70	60	28	50	30	40
18	FERRITINA	410	1150	000	650	475	360	800	810	475

DATOS DE GRUPO DE LEUCEMIAS AGUDAS 23 casos con 18 variables (Danco 11, Hoja 2)

N Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1 SEXO	1	2	2	1	2	1	2	2	1
2 EDAD	33	58	57	35	68	43	31	25	21
3 Hb	7.8	6.9	6.7	6.6	8.8	6.0	7.9	12.0	7.3
4 Hto	31	25	24	19	29	20	27	39	23
5 Hri	3.3	2.8	2.6	2.1	1.2	2.4	2.9	4.1	2.5
6 VCM	93	89	94	90	90	83	94	95	92
7 HCM	29	24	26	31	27	25	28	29	29
8 CHCM	31	28	28	34	30	30	29	30	31
9 Ret	33	36	42	21	45	38	43	32	27
10 Fe	110	100	89	130	105	120	65	120	99
11 T.	290	310	335	340	240	290	250	263	275
12 T.I.	270	260	210	300	200	280	265	208	190
13 ZT.	30	30	26	38	43	41	26	45	42
14 Perls Mo	1	1	2	0	1	1	1	1	1
15 GOT	14	8	16	3	8	3	15	1	12
16 N. Leucos	26000	49000	20000	95000	109000	79000	51000	12000	140000
17 N. Mlastos.	80	70	45	80	70	40	60	2	30
18 FERRITINA	460	650	480	800	900	875	875	200	1000

TABLA: 11-2

LEUCEMIAS AGUDAS.

RECuento LEUCOCITARIO Y FERRITINA.

<u>N. LEUCOS.</u>	<u>FERRITINA (ng/ml)</u>
0-15.000	370 \pm 100 (200-480)
15.000-45.000	564 \pm 158 (410-875)
45.000-75.000	731 \pm 126 (520-875)
75.000-105.000	913 \pm 143 (800-1150)
105.000-135.000	1.000 \pm (1.000-)

TABLA: 11-3

FERRITINA Y DEPOSITOS DE HIERRO EN LAS LEUCEMIAS
AGUDAS.

<u>Perls</u>	<u>Ferritina (ng/ml)</u>
0	580 \pm 220 (360 - 800)
1	682 \pm 225 (350 - 1150)
2	640 \pm 160 (480 - 800)

TABLA: 12-1

DATOS DE GRUPO DE LINFOMAS 19 casos con 19 variables (Banco 12, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.316	.465	2	2	1	1	2
2	EDAD	1	24.000	81.000	57.105	14.682	72	67	60	43	72
3	Hb	1	4.600	15.300	10.858	2.543	10.4	10.3	11.0	13.0	4.6
4	Hto	1	14.000	50.000	33.947	7.757	32	30	36	45	14
5	Hti	1	1.300	5.000	3.626	.809	3.3	3.2	3.5	5.0	1.3
6	VCM	1	81.000	102.000	92.895	6.664	96	93	101	90	102
7	HCM	1	24.000	33.000	29.632	2.530	31	32	31	27	33
8	CHCM	1	29.000	34.000	31.360	1.422	32	34	30	30	32
9	Ret	1	6.000	90.000	36.158	23.903	24	90	21	70	13
10	Fe	1	34.000	135.000	66.053	23.284	60	80	72	64	61
11	T.	1	122.000	406.000	271.042	70.205	200	180	245	205	250
12	T.I.	1	106.000	310.000	222.604	54.701	120	150	220	180	230
13	2T.	1	12.000	43.000	24.947	7.395	30	43	29	31	25
14	Perls Mo	1	0.000	2.000	1.145	.552	0	1	2	1	1
15	Perls H	1	0.000	3.000	.833	.687	1	1	1	1	1
16	GOT	1	1.000	25.000	8.211	5.845	1	1	7	1	5
17	N. Leucos	1	4900.000	10000.000	8065.263	3209.275	10000	12000	9100	9500	10000
18	St	1	0.000	4.000	2.947	1.761	4	4	4	4	4
19	FERRITINA	1	50.000	1050.000	703.053	520.260	500	290	1200	1000	920

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	2	2	1	1	1	1	2	1	1
2	EDAD	81	40	57	67	66	71	78	62	68
3	Hb	9.5	9.8	9.6	14.0	7.1	7.7	12.4	12.0	15.3
4	Hto	31	30	20	43	31	26	38	37	42
5	Hti	3.2	3.3	3.3	4.4	3.7	3.1	3.9	4.0	4.6
6	VCM	96	90	82	97	83	83	97	90	96
7	HCM	29	29	28	31	24	24	30	31	31
8	CHCM	30	32	29	32	29	30	31	32	32
9	Ret	15	24	33	44	18	4	39	61	24
10	Fe	135	40	60	73	52	34	60	105	49
11	T.	406	260	360	205	317	122	290	360	100
12	T.I.	252	200	310	270	220	186	250	290	190
13	2T.	33	15	18	24	16	27	19	27	27
14	Perls Mo	1	1	2	2	1	1	1	1	0
15	Perls H	1	0	1	1	0	1	1	0	-
16	GOT	10	6	11	10	8	4	9	14	16
17	N. Leucos	6000	14000	8500	5000	9300	5000	6500	7000	9000
18	St	4	4	4	4	4	4	0	0	0
19	FERRITINA	725	700	660	800	250	860	58	80	65

DATOS DE GRUPO DE LINFOMAS 19 casos con 19 variables (Banco 12, Hoja 2)

N Variable	15	16	17	18	19
1 SEXO	1	1	1	1	1
2 EDAD	51	24	43	33	57
3 Hb	8.8	12.0	10.0	15.0	12.4
4 Hto	26	37	31	50	38
5 Hti	3.2	4.0	3.2	5.0	3.7
6 VCM	81	90	96	100	102
7 HCM	27	31	31	30	33
8 CHCM	33	33	32	30	32
9 Ret	90	20	32	40	24
10 Fe	39	60	55	89	67
11 T.	312	310	335	262	284
12 T.I.	200	280	270	258	225
13 XT.	12	20	21	34	23
14 Perls Mo	1	1	2	1	1
15 Perls H	1	0	3	1	0
16 GOT	25	10	11	6	1
17 N. Leucos	8000	11000	4900	6600	8000
18 St	4	4	4	0	0
19 FERRITINA	1500	1050	1500	210	170



TABLA: 12-2

FERRITINA Y DEPOSITOS DE HIERRO EN LINFOMAS.

<u>Perls</u>	<u>Ferritina ng/ml. Depósito medular</u>	<u>Ferritina ng/ml. Depósito Hepático</u>
0	323 \pm 258 (65-580)	610 \pm 656 (80-1850)
1	663 \pm 540 (58-1850)	729 \pm 398 (58-1500)
2	1025 \pm 349 (600-1500)	---
3	---	1500 \pm 0 (1500)

TABLA: 13-1

DATOS DE GRUPO DE NEOPLASIAS SOLIDAS 34 casos con 16 variables (Banca 13, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	SEXO	1	1.000	2.000	1.265	.441	1	1	1	1	1
2	EDAD	1	20.000	85.000	61.294	11.907	58	64	50	71	50
3	Hb	1	4.900	14.000	6.956	2.139	10.5	10.1	9.2	12.0	14.0
4	Hto	1	17.000	46.000	29.176	6.610	33	34	32	38	46
5	Hti	1	1.000	5.000	3.221	.640	3.7	3.6	3.3	4.2	5.0
6	VCM	1	64.000	106.000	89.971	8.566	85	93	96	90	92
7	HCM	1	21.000	35.000	27.412	3.191	28	28	27	28	28
8	CMCM	1	23.000	36.000	30.000	2.712	32	30	28	32	30
9	Ret	1	12.000	107.000	48.824	26.416	27	25	15	20	25
10	Fe	1	15.000	184.000	58.971	35.317	40	15	41	45	84
11	T.	1	120.000	410.000	253.953	74.544	240	200	300	190	290
12	T.I.	1	90.000	525.000	231.971	98.601	190	100	245	155	280
13	XT.	1	7.000	93.000	25.765	18.708	17	17	13	25	28
14	Perls Mo	1	0.000	2.000	.871	.607	1	1	2	1	1
15	Perls H	1	0.000	1.000	.875	.331	-	-	-	-	-
16	FERRITINA	1	21.000	1100.000	410.235	331.608	348	250	960	500	291

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	SEXO	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	EDAD	66	70	68	60	62	75	60	63	68
3	Hb	12.0	11.0	10.6	7.5	9.7	9.8	7.7	7.3	11.0
4	Hto	40	37	34	28	30	29	24	23	32
5	Hti	4.2	3.8	3.5	2.7	3.3	3.2	2.6	2.8	3.3
6	VCM	91	97	97	96	90	90	92	84	96
7	HCM	28	28	30	25	30	30	29	27	33
8	CMCM	30	29	30	26	33	33	32	30	33
9	Ret	18	15	21	29	54	72	51	60	24
10	Fe	39	58	52	43	63	47	97	73	58
11	T.	170	320	312	220	192	132	218	198	226
12	T.I.	130	280	250	170	150	120	184	200	270
13	XT.	27	18	18	19	32	35	39	20	26
14	Perls Mo	1	1	1	1	2	2	2	1	1
15	Perls H	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	FERRITINA	570	360	300	470	910	570	1040	1100	900

DATOS DE GRUPO DE NEOPLASIAS SOLIDAS 34 casos con 16 variables (Banca 13, Hoja 2)

N	Variable	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	SEXO	1	1	2	1	2	1	1	1	1
2	EDAD	50	51	73	28	75	79	85	68	62
3	Hb	9.2	11.0	10.8	6.6	6.1	7.9	7.2	6.8	7.9
4	Hto	33	34	32	22	18	24	26	24	25
5	Hti	3.8	3.4	3.6	2.3	2.7	2.5	2.9	2.9	2.6
6	VCH	86	100	88	97	68	98	88	82	97
7	HCH	24	32	30	29	22	31	24	23	31
8	CHCH	27	32	33	30	23	32	27	28	31
9	Ret	32	12	36	23	85	107	45	58	57
10	Fe	39	60	26	50	28	25	52	30	42
11	T.	210	170	190	100	300	340	376	310	355
12	T.I.	110	120	205	90	310	300	320	310	340
13	ZT.	19	35	13	30	9	7	16	9	11
14	Perls Mo	1	-	-	1	0	0	0	0	0
15	Perls H	-	-	-	-	-	-	-	-	1
16	FERRITINA	500	230	170	1050	26	21	32	28	50

N	Variable	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	SEXO	2	1	1	2	1	1	2	2	2
2	EDAD	52	65	46	50	78	73	46	52	40
3	Hb	11.0	7.8	8.9	8.9	5.8	12.3	7.1	7.6	6.1
4	Hto	37	25	28	27	21	39	20	26	24
5	Hti	3.8	3.9	3.6	3.2	2.3	3.4	3.1	2.7	2.3
6	VCH	99	64	77	84	91	106	91	97	85
7	HCH	29	21	24	27	25	35	22	28	26
8	CHCH	29	34	31	32	27	36	25	29	30
9	Ret	80	88	98	95	68	24	45	32	42
10	Fe	52	43	36	39	100	104	150	60	125
11	T.	230	340	330	410	120	260	220	300	194
12	T.I.	110	300	290	525	130	290	210	202	218
13	ZT.	22	13	9	7	93	52	70	28	63
14	Perls Mo	1	0	0	0	1	-	1	1	1
15	Perls H	1	1	0	1	1	1	-	-	-
16	FERRITINA	120	97	78	45	370	410	260	220	850



DATOS DE GRUPO DE NEOPLASIAS SOLIDAS 34 casos con 18 variable. (Banco 13, Hoja 3)

N	Variable	33	34
1	SEXO	2	2
2	EDAD	50	60
3	Hb	4.9	8.1
4	Hto	17	26
5	Hti	1.8	3.3
6	VCM	91	84
7	HCM	27	24
8	CINCM	28	28
9	Ret	65	86
10	le	53	55
11	T.	342	304
12	T.I.	273	350
13	zT.	15	19
14	Perls Mo	1	1
15	Perls H	-	1
16	FERRITINA	450	220

TABLA: 13-2

GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS.

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES.

<u>Perls</u>	<u>Ferritina (ng/ml)</u>
0	47 \pm 25 (21-97)
1	488 \pm 281 (120-1100)
2	870 \pm 179 (570-1640)
3	---

TABLA: 14-1

DATOS DE FERRITINA INFARTO MIOCARDIO AGUDO 16 casos con 46 variables (Banco 14, Hoja 1)

N	Variable	Tipo	Min	Max	Media	Desv.	1	2	3	4	5
1	EDAD	1	46.000	76.000	61.375	8.123	60	54	65	54	58
2	SEXO	1	1.000	2.000	1.168	.370	1	1	1	1	1
3	Hb	1	13.700	18.000	15.350	1.154	13.9	15.0	15.6	17.0	15.1
4	Hto	1	40.000	54.000	46.625	3.740	43	45	52	54	47
5	Hti	1	4.500	5.500	4.994	.462	4.5	4.5	5.6	5.8	4.9
6	Ret	1	15.000	95.000	54.813	28.669	90	80	95	80	25
7	Fe dia 1	1	31.000	115.000	78.563	26.379	63	47	57	90	99
8	Fe dia 2	1	47.000	120.000	66.438	20.205	57	47	47	77	90
9	Fe dia 3	1	28.000	100.000	60.313	23.113	42	63	57	70	60
10	Fe dia 4	1	21.000	97.000	65.188	19.236	47	68	52	65	21
11	Fe dia 5	1	47.000	98.000	65.608	14.145	60	57	55	58	63
12	T dia 1	1	214.000	394.000	304.375	48.491	330	235	327	363	394
13	T dia 2	1	172.000	353.000	288.250	55.208	297	240	353	349	345
14	T dia 3	1	181.000	400.000	303.875	72.849	348	298	279	323	396
15	T dia 4	1	200.000	390.000	291.125	62.612	325	217	352	372	211
16	T dia 5	1	200.000	360.000	291.438	42.669	336	238	300	274	274
17	XT dia 1	1	10.000	36.000	23.863	6.485	29	22	17	24	25
18	XT dia 2	1	13.000	54.000	24.625	11.191	19	23	13	22	26
19	XT dia 3	1	7.000	58.000	21.875	12.268	12	29	29	21	15
20	XT dia 4	1	10.000	38.000	22.688	8.202	14	31	14	19	10
21	XT dia 5	1	15.000	33.000	23.000	5.397	19	27	18	13	26
22	TI dia 1	1	138.000	340.000	242.563	48.435	340	285	130	270	318
23	TI dia 2	1	178.000	384.000	245.625	37.851	190	290	210	298	304
24	TI dia 3	1	178.000	320.000	247.250	43.836	254	235	250	252	298
25	TI dia 4	1	130.000	328.000	243.875	45.120	190	238	300	196	285
26	TI dia 5	1	136.000	315.000	268.625	34.345	246	315	290	276	300
27	GOT dia 1	1	9.000	158.000	52.813	40.256	11	86	9	62	29
28	GOT dia 2	1	16.000	178.000	38.000	46.110	190	105	100	51	16
29	GOT dia 3	1	4.000	169.000	68.750	46.378	83	86	29	43	11
30	GOT dia 4	1	14.000	96.000	40.938	26.925	21	81	16	30	10
31	GOT dia 5	1	4.000	110.000	31.750	29.300	5	19	11	20	10
32	CPK dia 1	1	88.000	951.000	279.375	227.157	91	539	60	412	199
33	CPK dia 2	1	82.000	980.000	354.313	255.149	192	906	400	396	149
34	CPK dia 3	1	39.000	517.000	171.563	134.487	118	353	49	180	80
35	CPK dia 4	1	20.000	392.000	106.500	90.485	118	78	78	121	60
36	CPK dia 5	1	20.000	150.000	67.863	36.183	29	78	55	68	48
37	LDH dia 1	1	89.000	1882.000	514.188	419.459	167	1882	69	576	640
38	LDH dia 2	1	286.000	1489.000	665.813	312.601	890	657	500	600	412
39	LDH dia 3	1	304.000	1206.000	618.938	286.190	794	617	384	480	378
40	LDH dia 4	1	116.000	1411.000	607.125	370.431	1411	480	482	423	238
41	LDH dia 5	1	150.000	853.000	371.938	225.024	284	313	215	361	157
42	Ferritina dia 1	1	115.000	495.000	266.563	123.942	148	420	250	419	260
43	Ferritina dia 2	1	130.000	688.000	336.938	143.481	360	490	340	476	210
44	Ferritina dia 3	1	74.000	480.000	203.863	81.947	260	280	190	338	150
45	Ferritina dia 4	1	60.000	258.000	142.863	59.051	210	230	110	250	60
46	Ferritina dia 5	1	36.000	286.000	120.750	61.655	160	170	90	200	66

DATOS DE FERRITINA INFARTO MIOCARDIO AGUDO 15 casos con 46 variables (Banco 14, Hoja 2)

N	Variable	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	EDAD	56	68	59	59	67	46	75	62	67
2	SEXO	1	1	2	1	1	1	1	1	1
3	Hb	15.0	18.0	14.0	14.3	16.0	15.0	17.0	14.9	16.1
4	Hto	44	51	43	44	47	45	52	47	47
5	Hti	4.6	5.9	4.5	4.7	5.0	4.9	5.3	5.4	5.1
6	Ret	30	24	20	32	65	86	60	80	90
7	Fe dia 1	31	110	115	53	80	57	50	47	93
8	Fe dia 2	47	97	63	72	62	52	52	48	120
9	Fe dia 3	47	100	36	90	98	52	47	36	43
10	Fe dia 4	50	86	52	80	77	57	57	76	60
11	Fe dia 5	80	70	77	75	52	98	52	78	81
12	T dia 1	304	320	316	214	260	286	260	267	366
13	T dia 2	320	172	200	340	290	275	297	314	253
14	T dia 3	216	200	181	330	350	322	380	342	400
15	T dia 4	250	286	200	216	360	332	290	329	391
16	T dia 5	320	216	250	300	333	360	363	317	316
17	XT dia 1	19	28	36	24	38	23	17	17	28
18	XT dia 2	14	54	31	24	21	19	17	15	47
19	XT dia 3	21	50	21	30	28	16	12	18	14
20	XT dia 4	20	30	20	30	26	17	20	21	15
21	XT dia 5	26	33	31	25	15	20	17	24	27
22	TI dia 1	210	228	260	250	218	224	196	246	276
23	TI dia 2	254	202	244	280	292	256	280	200	275
24	TI dia 3	170	210	236	196	184	205	316	226	320
25	TI dia 4	211	250	180	200	328	290	299	260	270
26	TI dia 5	255	260	204	275	236	380	315	290	252
27	GOT dia 1	9	69	158	21	96	51	93	21	23
28	GOT dia 2	156	49	156	112	86	27	114	57	44
29	GOT dia 3	70	62	105	98	62	4	27	161	30
30	GOT dia 4	90	58	22	76	28	14	27	25	28
31	GOT dia 5	89	45	15	110	16	19	14	4	41
32	CPK dia 1	294	118	951	60	539	341	235	98	169
33	CPK dia 2	157	83	600	558	310	313	235	127	131
34	CPK dia 3	517	78	225	157	39	69	49	240	80
35	CPK dia 4	239	110	392	88	60	49	29	28	45
36	CPK dia 5	127	30	150	97	90	20	29	69	39
37	LDH dia 1	519	930	304	196	657	480	343	196	201
38	LDH dia 2	546	1030	1480	559	820	220	519	616	206
39	LDH dia 3	764	1200	343	343	490	340	754	870	430
40	LDH dia 4	736	960	392	167	110	602	833	892	340
41	LDH dia 5	853	710	250	150	260	350	580	350	190
42	Ferritina dia 1	140	450	495	170	320	198	310	330	115
43	Ferritina dia 2	600	200	436	325	250	320	290	210	370
44	Ferritina dia 3	400	210	190	125	180	190	250	180	130
45	Ferritina dia 4	190	170	70	105	110	150	180	160	110
46	Ferritina dia 5	180	110	30	100	45	160	140	140	80

DATOS DE FERRITINA INFARTO MIOCARDIO AGUDO 16 casos con 46 variables (Banco 14, Hoja 3)

N	Variable	15	16
1	EDAD	76	85
2	SEXO	2	2
3	Hb	13.9	15.0
4	Hto	40	45
5	Hri	4.6	4.6
6	Ret	15	25
7	Fe dia 1	37	100
8	Fe dia 2	60	72
9	Fe dia 3	28	96
10	Fe dia 4	95	81
11	Fe dia 5	47	55
12	T dia 1	262	348
13	T dia 2	347	220
14	T dia 3	375	200
15	t dia 4	246	260
16	T dia 5	240	320
17	ZT dia 1	14	28
18	ZT dia 2	17	32
19	ZT dia 3	7	48
20	ZT dia 4	30	30
21	ZT dia 5	16	17
22	TI dia 1	206	246
23	TI dia 2	225	246
24	TI dia 3	234	260
25	TI dia 4	220	200
26	TI dia 5	224	186
27	GOT dia 1	32	81
28	GOT dia 2	73	90
29	GOT dia 3	169	60
30	GOT dia 4	39	34
31	GOT dia 5	54	28
32	CPK dia 1	294	392
33	CPK dia 2	833	220
34	CPK dia 3	373	146
35	CPK dia 4	157	60
36	CPK dia 5	80	43
37	LDH dia 1	392	676
38	LDH dia 2	1058	740
39	LDH dia 3	1206	550
40	LDH dia 4	1215	330
41	LDH dia 5	790	190
42	Ferritina dia 1	115	150
43	Ferritina dia 2	150	130
44	Ferritina dia 3	74	110
45	Ferritina dia 4	72	90
46	Ferritina dia 5	65	98

TABLA: 14-2

EVOLUCION TEMPORAL DE VARIABLES.

GRUPO INFARTO MIOCARDIO.

DIAS	FE (pg/ml)	TRANSFERRINA (pg/ml)
1	70'653+26'379 (31-115)	304'375+48'491 (214-394)
2	66'438+20'285 (47-120)	288'250+55'208 (172-353)
3	60'613+23'113 (28-100)	303'875+72'849 (181-400)
4	65'188+19'236 (21-97)	291'125+62'612 (200-390)
5	65'688+14'145 (47-48)	291'438+42'669 (208-360)

DIAS	% T (%)	T I (pg/ml)
1	23'063+ 6'485 (10-36)	242'563+48'435 (130-340)
2	24'625+11'191 (13-54)	245'625+37'851 (178-304)
3	21'875+12'282 (7-50)	247'250+43'836 (170-320)
4	22'688+ 8'282 (10-38)	243'875+45'120 (180-388)
5	23'000+ 5'397 (15-33)	268'625+34'345 (186-315)

DIAS	GOT (mU/ml)	CPK (mU/ml)
1	52'813+40'256 (9-158)	299'375+227'157(60-951)
2	88'000+46'110 (16-178)	354'313+255'149(83-980)
3	68'750+46'378 (4-169)	171'563+134'487(39-517)
4	40'938+26'925 (14-90)	106'500+ 90'485(20-392)
5	31'750+29'308 (4-110)	67'063+ 36'183(20-150)

DIAS	LDH (mU/ml)	FERRITINA (ng/ml)
1	514'375+419'459 (69-1882)	266'563+123'493 (115-493)
2	665'813+312'601 (206-1480)	336'938+143'481 (130-600)
3	610'938+286'190 (304-1206)	203'063+ 81'949(74-400)
4	607'125+370'431 (118-1411)	142'063+ 57'051(60-250)
5	371'938+225'024 (150- 853)	120'750+ 61'655(30-280)

FERRITINA Y SEXO

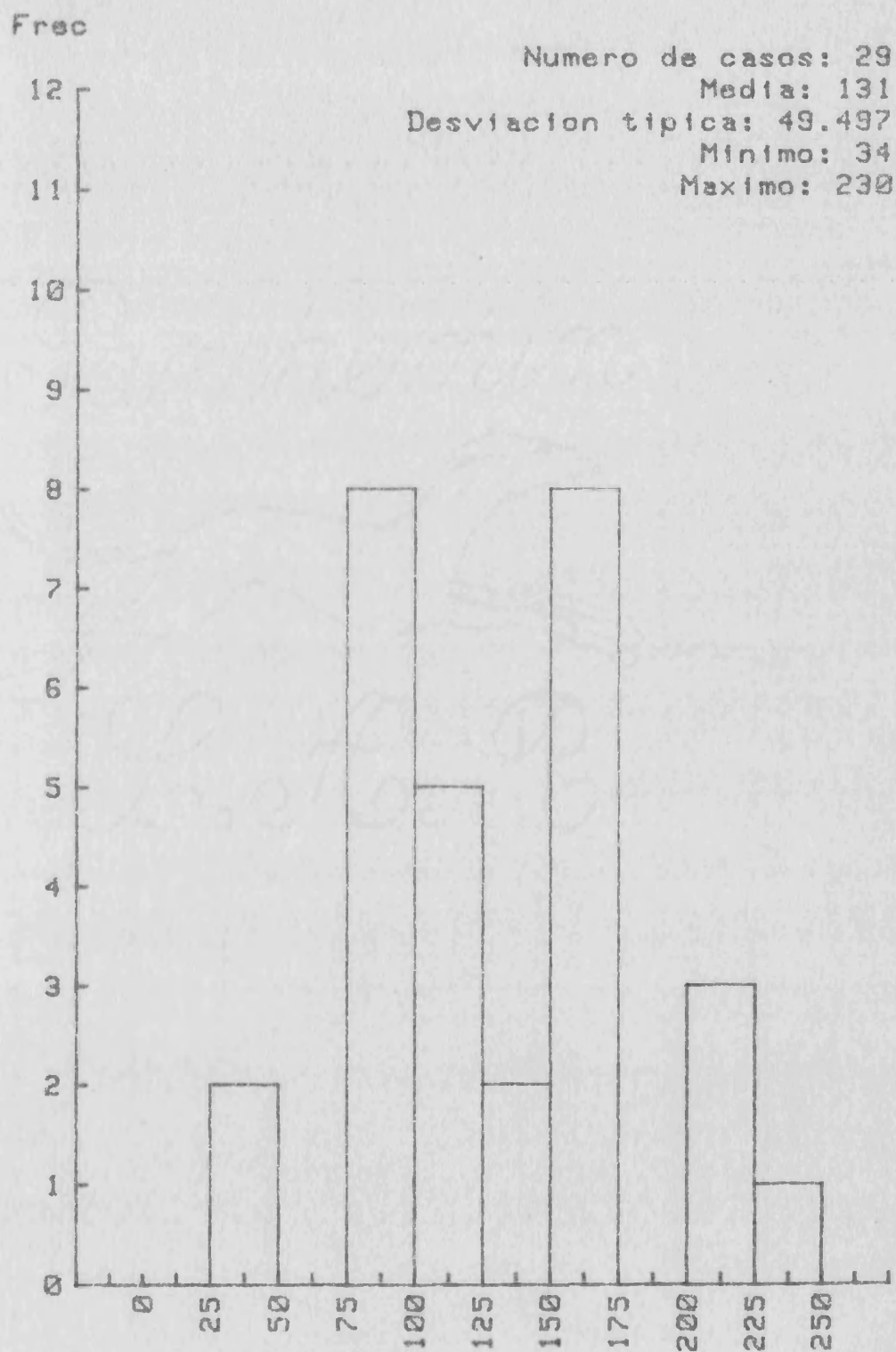


FIG. 1 .- 1:GRUPO CONTROL VARONES

FERRITINA Y SEXO

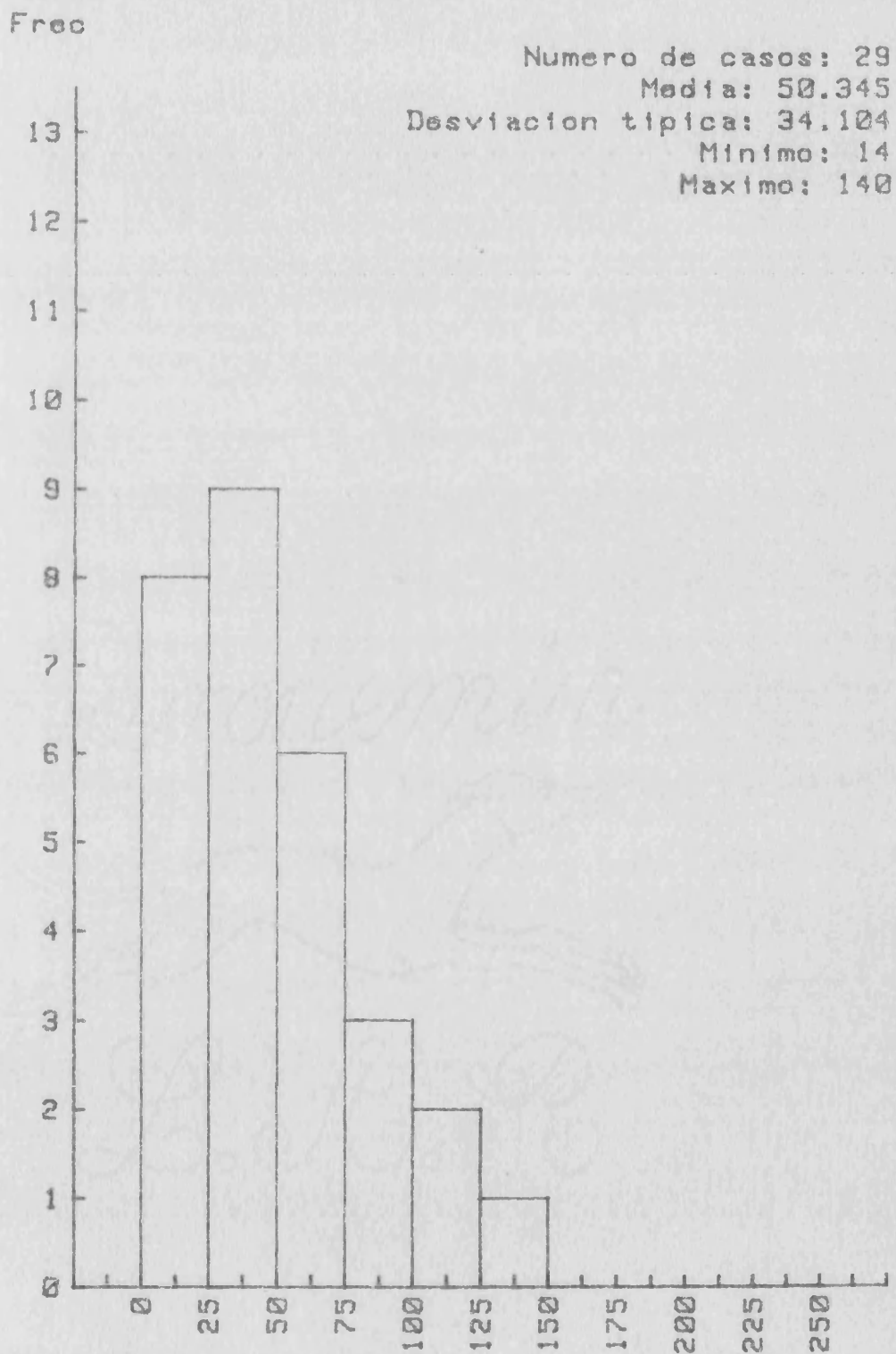


FIG. 1 .- 2: GRUPO CONTROL HEMBRAS

FERRITINA Y EDAD

Numero de casos: 58
Desviacion tipica: 52.671
Coeficiente de correlacion: .438
 $Y = 31.7808 + 1.5352 * X$

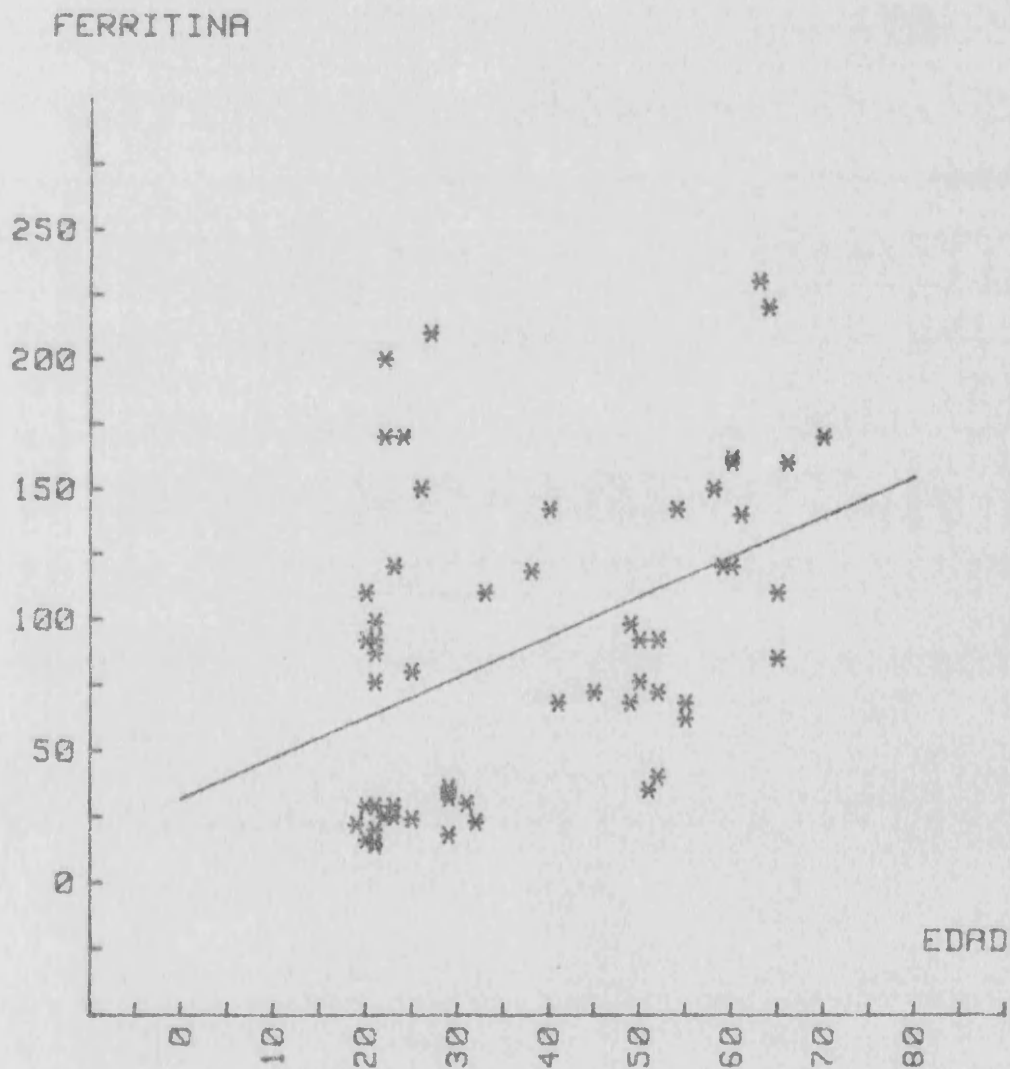


FIG 1.- 3:GRUPO CONTROL

FERRITINA Y EDAD

Numero de casos: 29
 Desviacion típica: 46.414
 Coeficiente de correlacion: .3474
 $Y = 92.487 + .9797 * X$

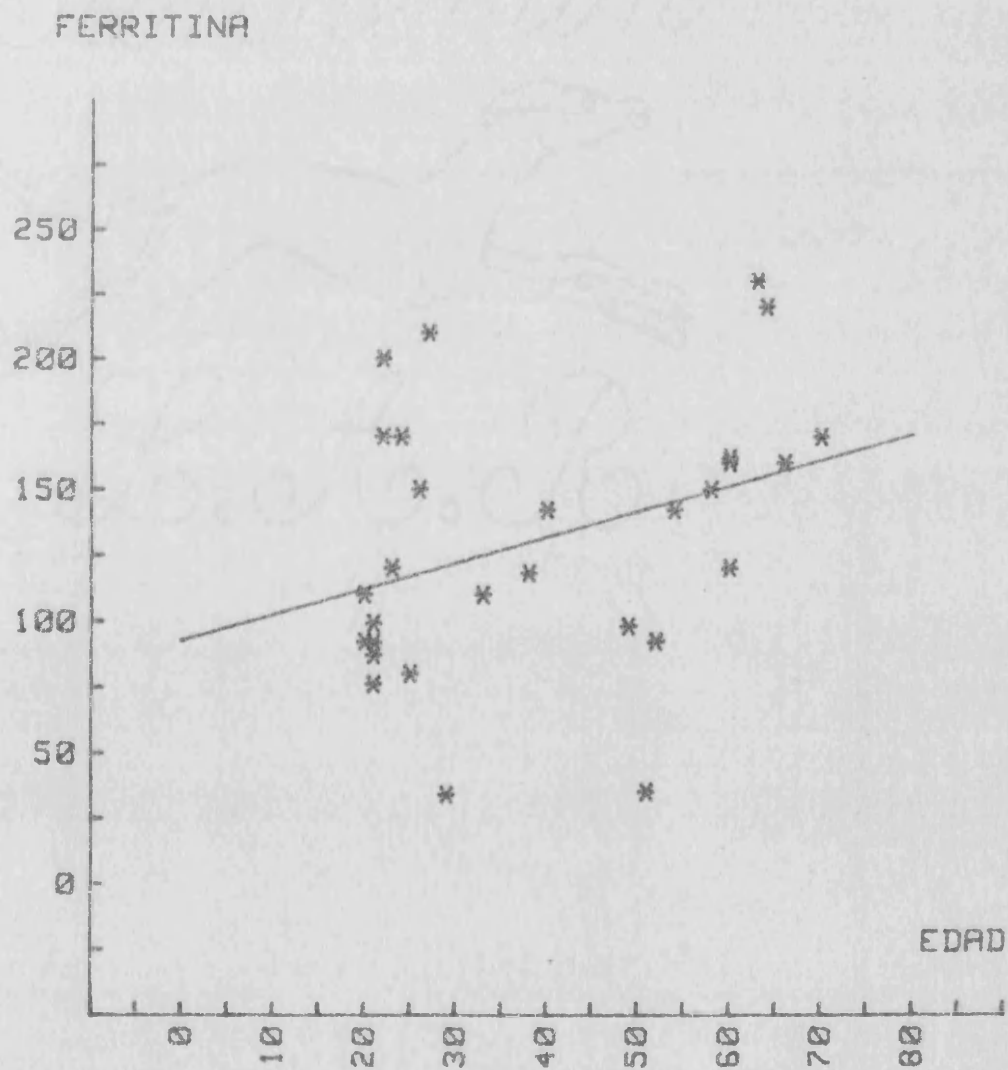


FIG 1.- 4:GRUPO CONTROL VARONES

FERRITINA Y EDAD

Numero de casos: 29
Desviacion tipica: 15.458
Coeficiente de correlacion: .8914
 $Y = -21.7209 + 1.9262 * X$

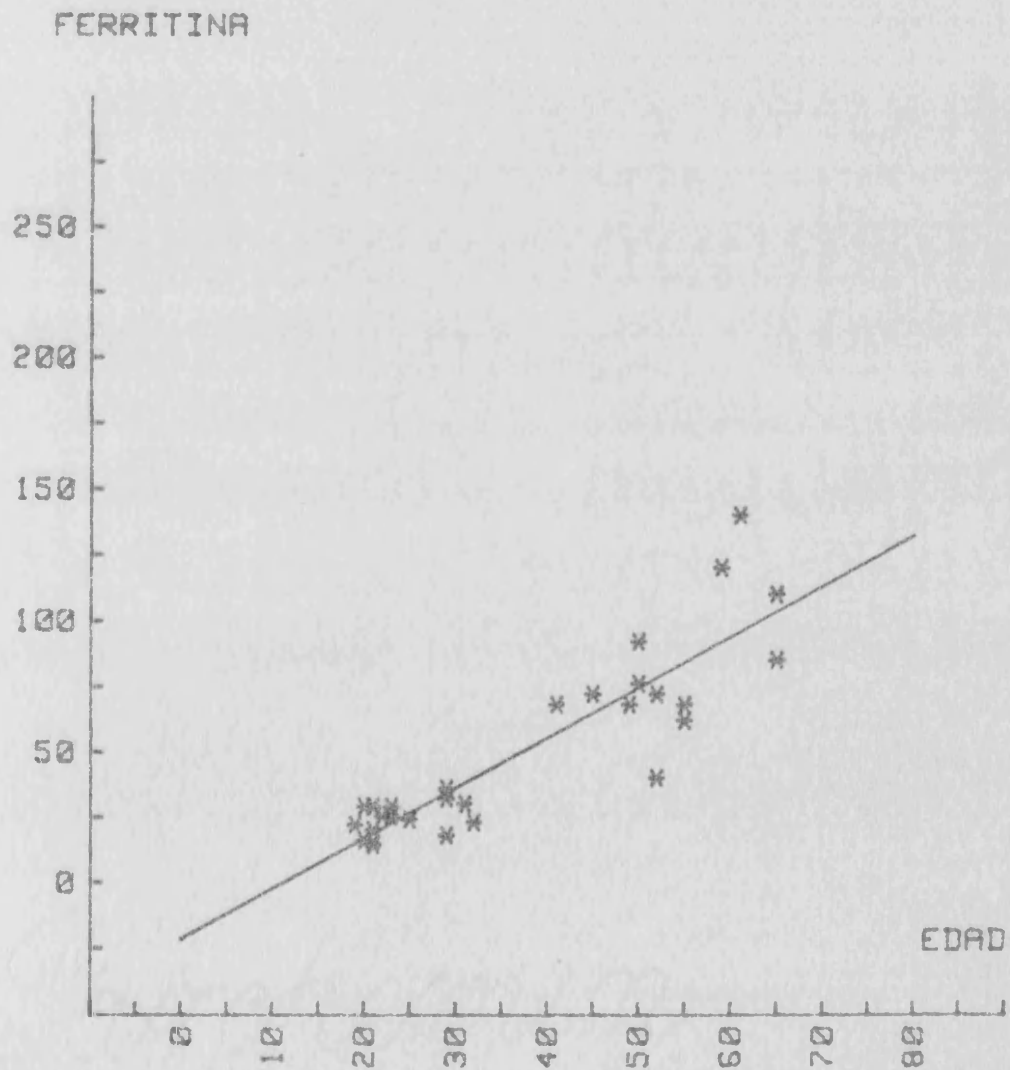


FIG 1.- 5:GRUPO CONTROL HEMBRAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 58
Desviacion tipica: 56.811
Coeficiente de correlacion: .2446
 $Y = 2.0689 + 1.0769 * X$

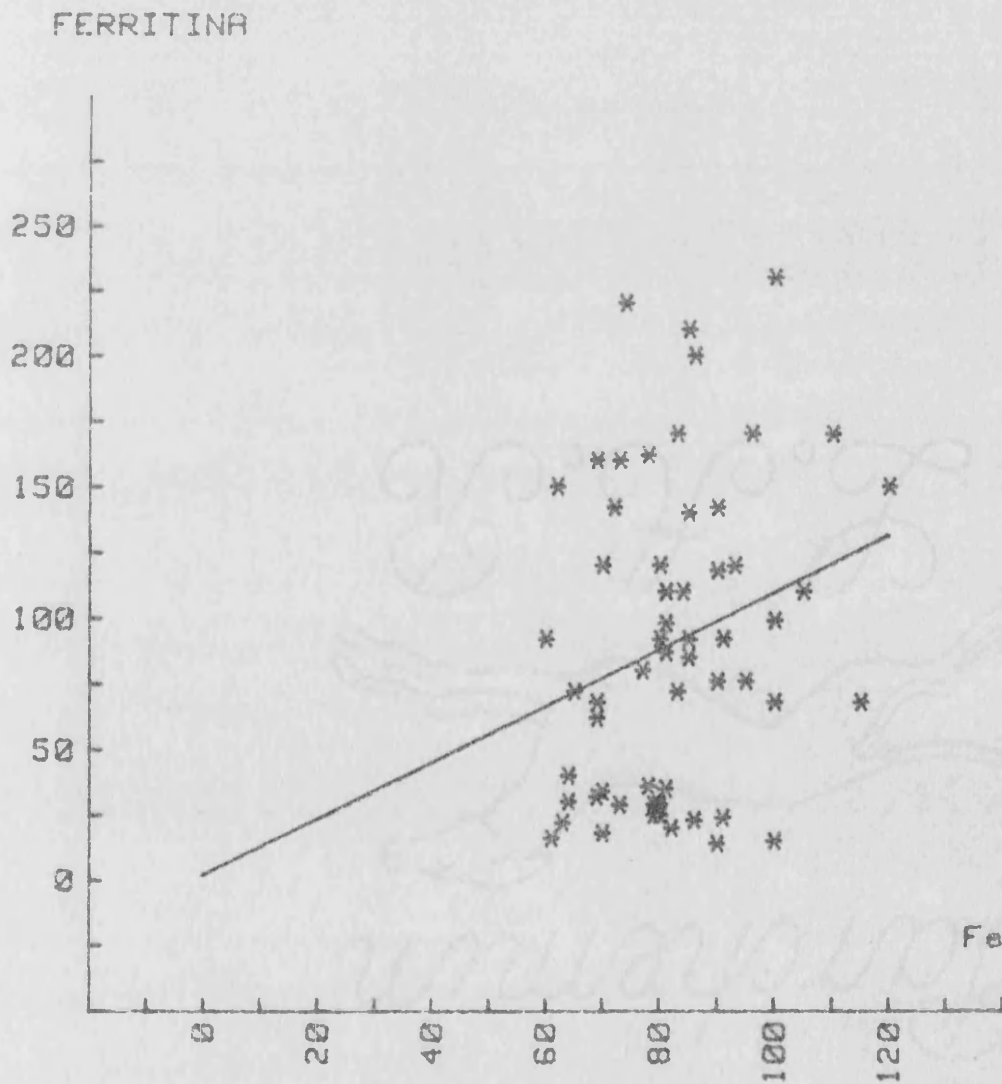


FIG 1.- 6:GRUPO CONTROL.

RELACION TRNASFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 58
Desviacion tipica: 57.807
Coeficiente de correlacion: $-.163$
 $Y = 160.8267 + -.2459 * X$

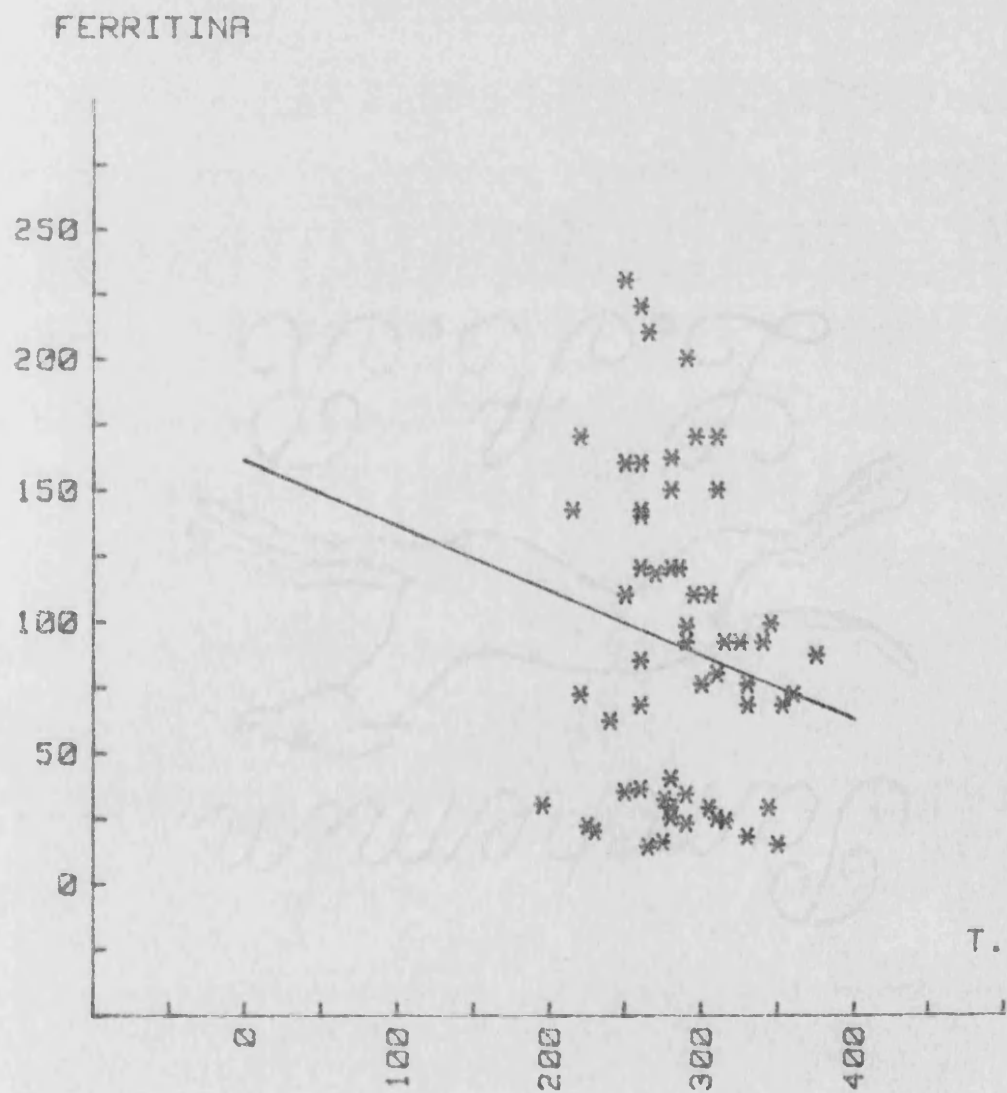


FIG 1.- 7:GRUPO CONTROL

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 58
Desviacion tipica: 52.416
Coeficiente de correlacion: .4468
 $Y = -71.2865 + 5.6622 * X$

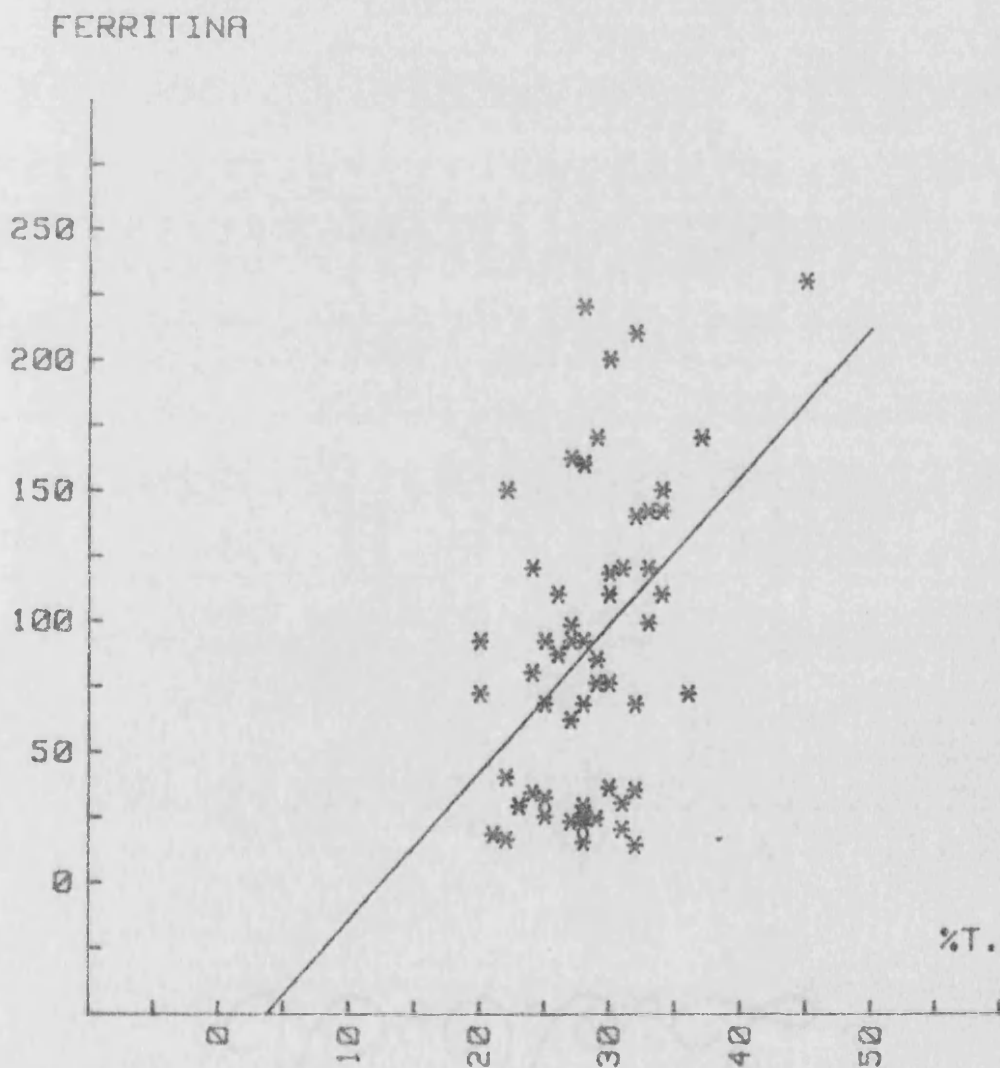


FIG 1.- 8:GRUPO CONTROL

FERRITINA EN VARONES

Frec

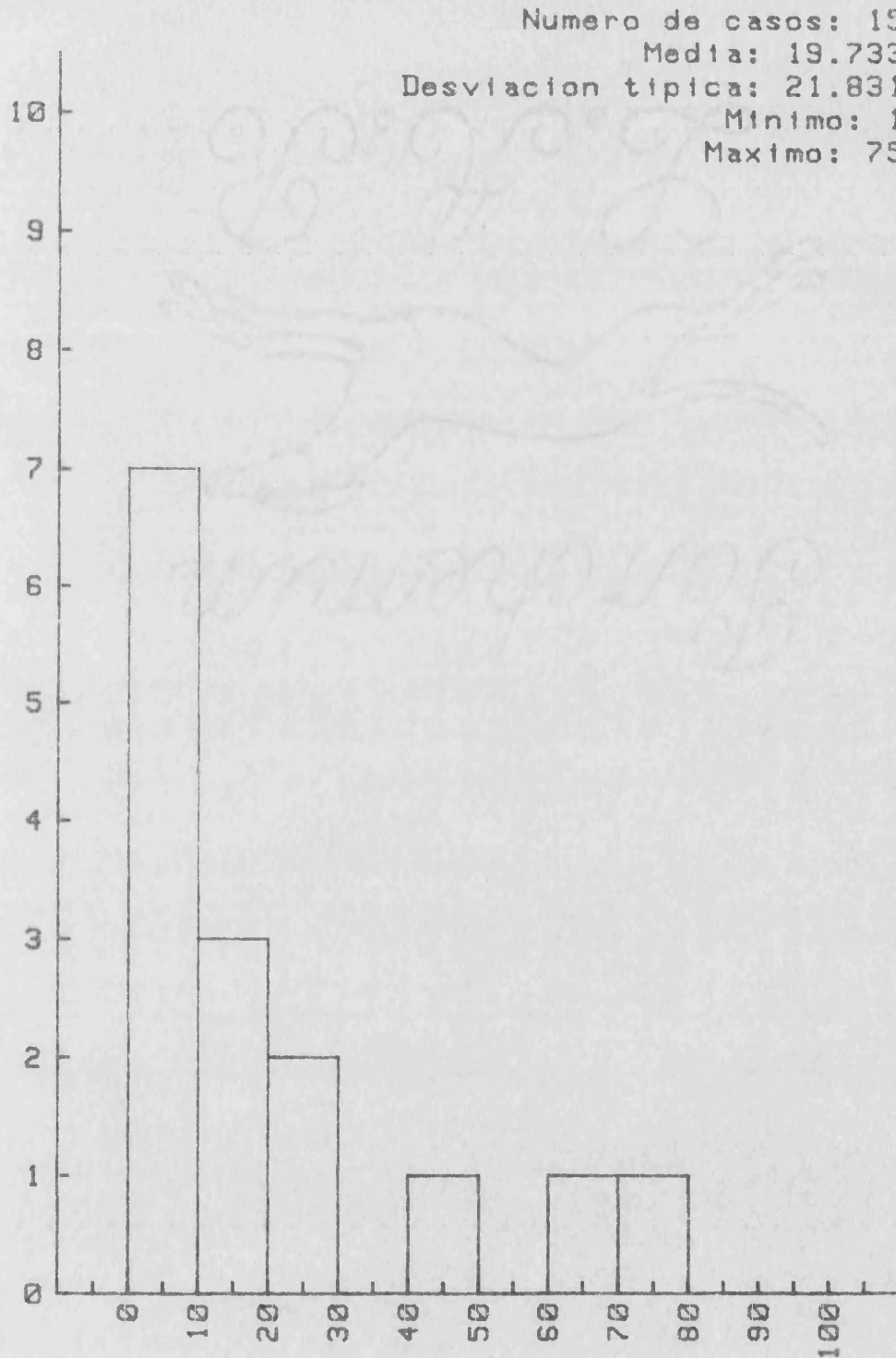


FIG. 2 .- 1:GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

FERRITINA EN HEMBRAS

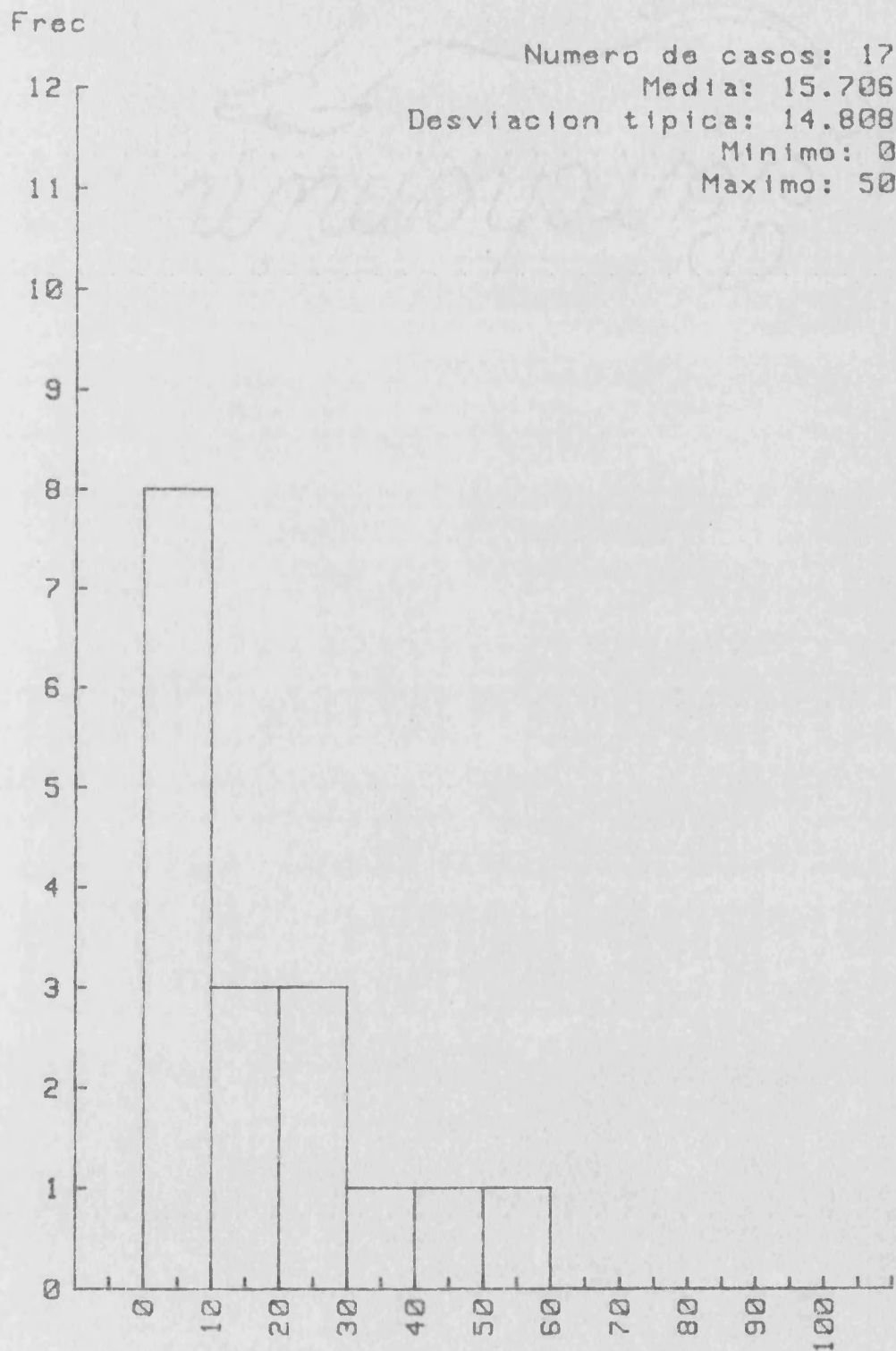


FIG. 2 .- 2: GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

DISTRIBUCION FERRITINA POR EDAD

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 18.071
 Coeficiente de correlacion: .2248
 $Y = 7.5044 + .2306 * X$

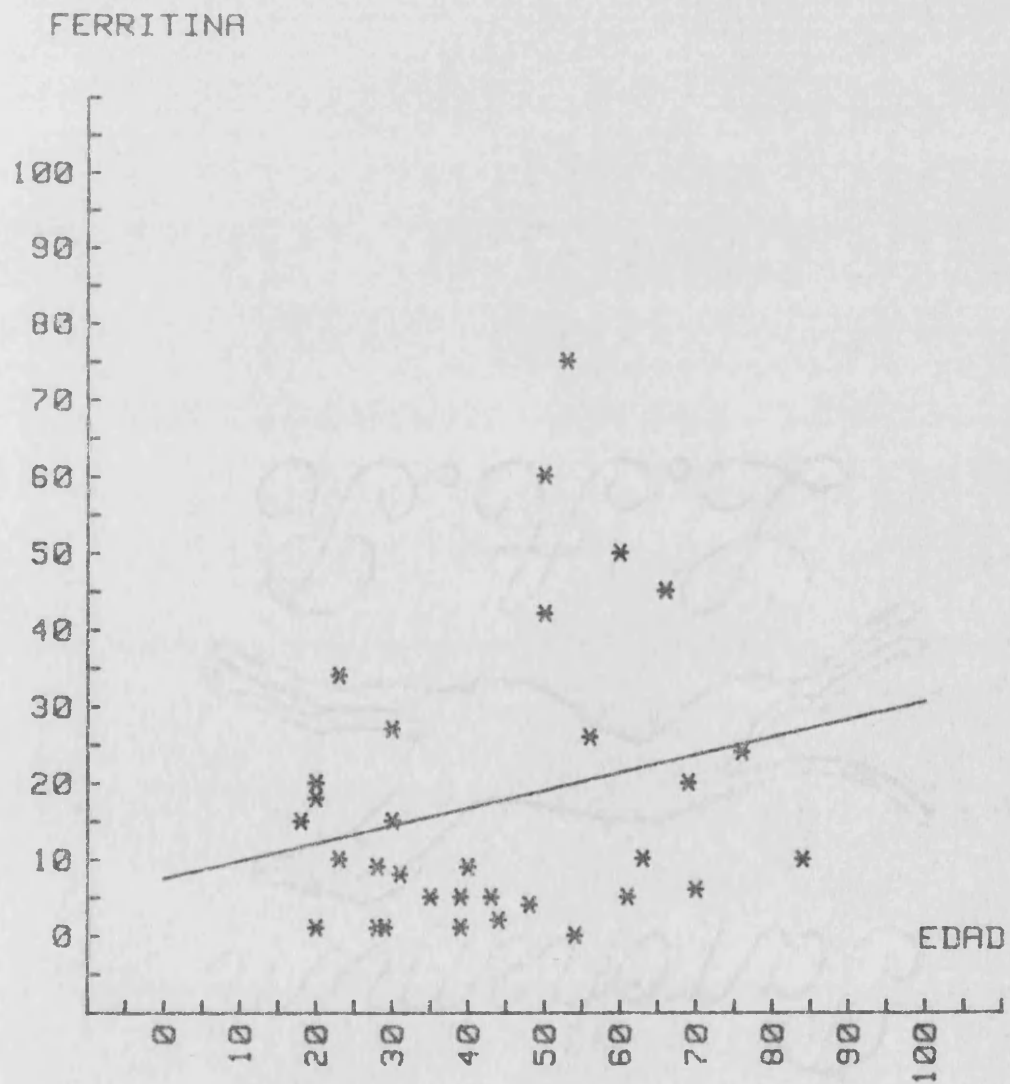


FIG 2.- 3:GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 16.214
 Coeficiente de correlacion: .4854
 $Y = -21.9013 + 4.7406 * X$

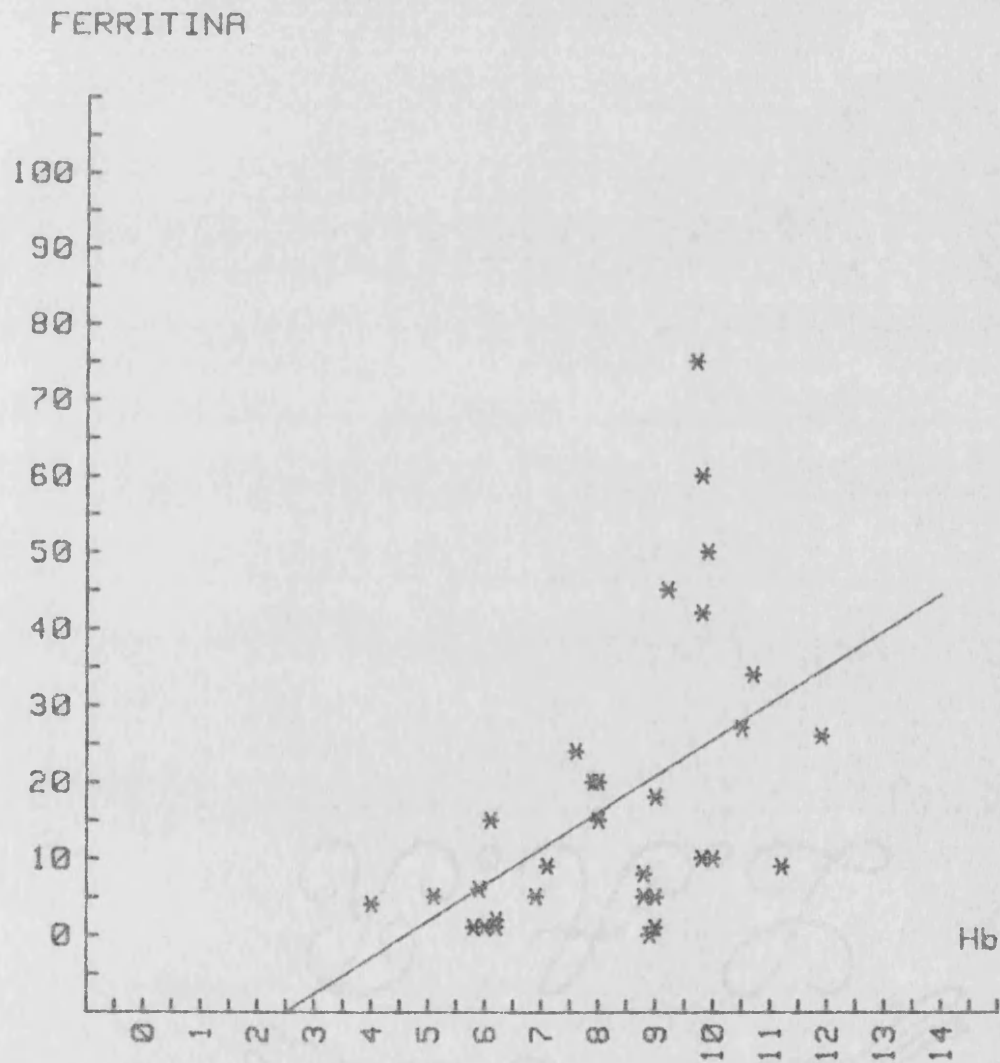


FIG 2.- 4:GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion típica: 16.943
 Coeficiente de correlacion: .4066
 $Y = -20.9982 + 1.4081 * X$

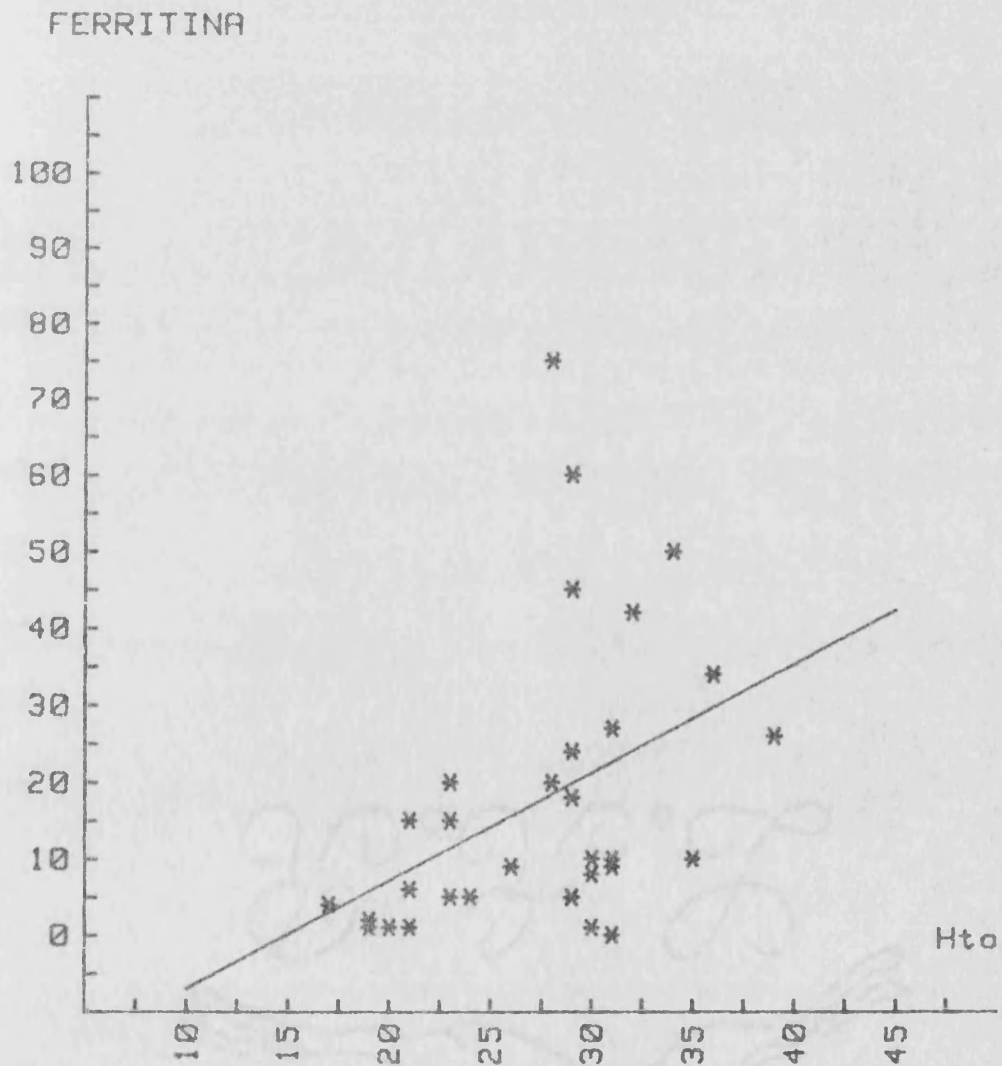


FIG 2.- 5:GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 17.408
 Coeficiente de correlacion: .3448
 $Y = -1.8858 + .4437 * X$

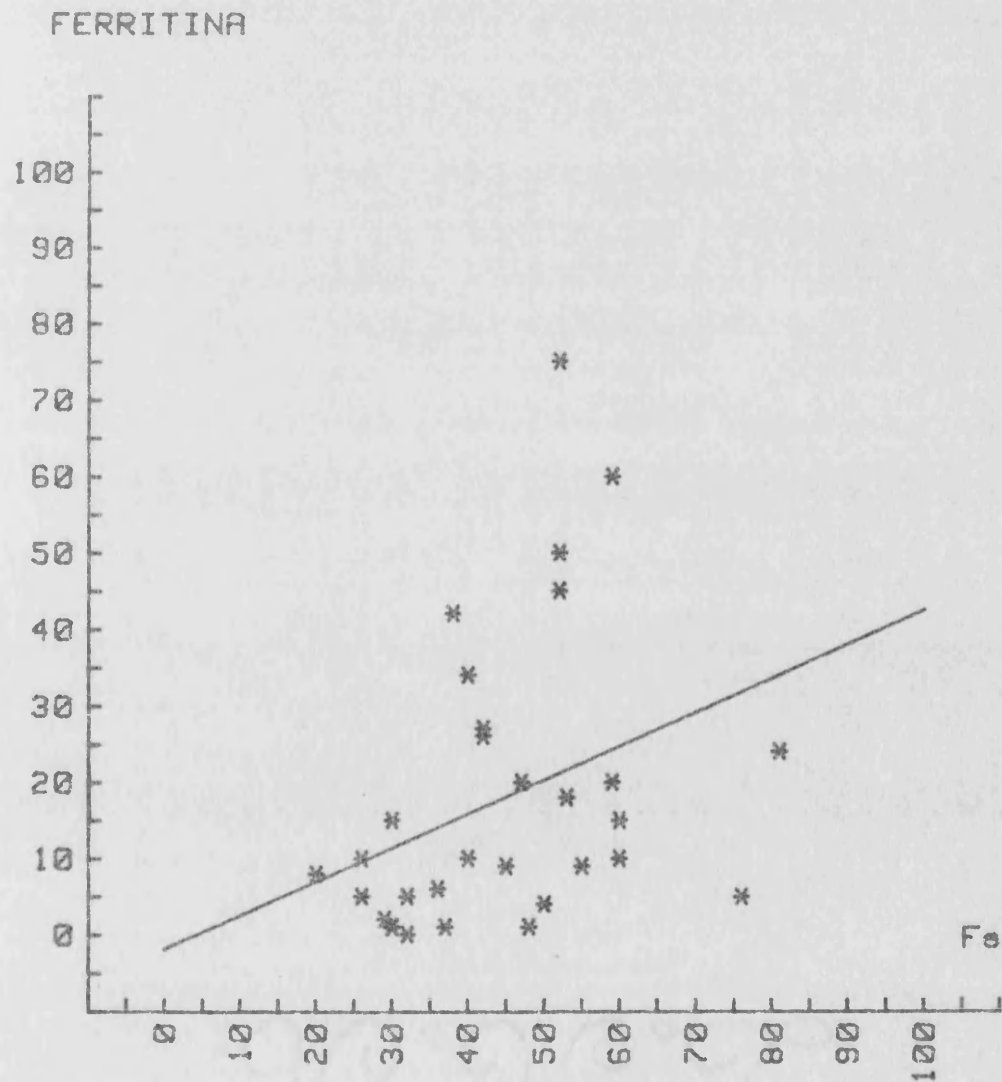


FIG 2.- 6:GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 15.229
 Coeficiente de correlacion: -0.5706
 $Y = 107.9679 + -0.2407 * X$

FERRITINA

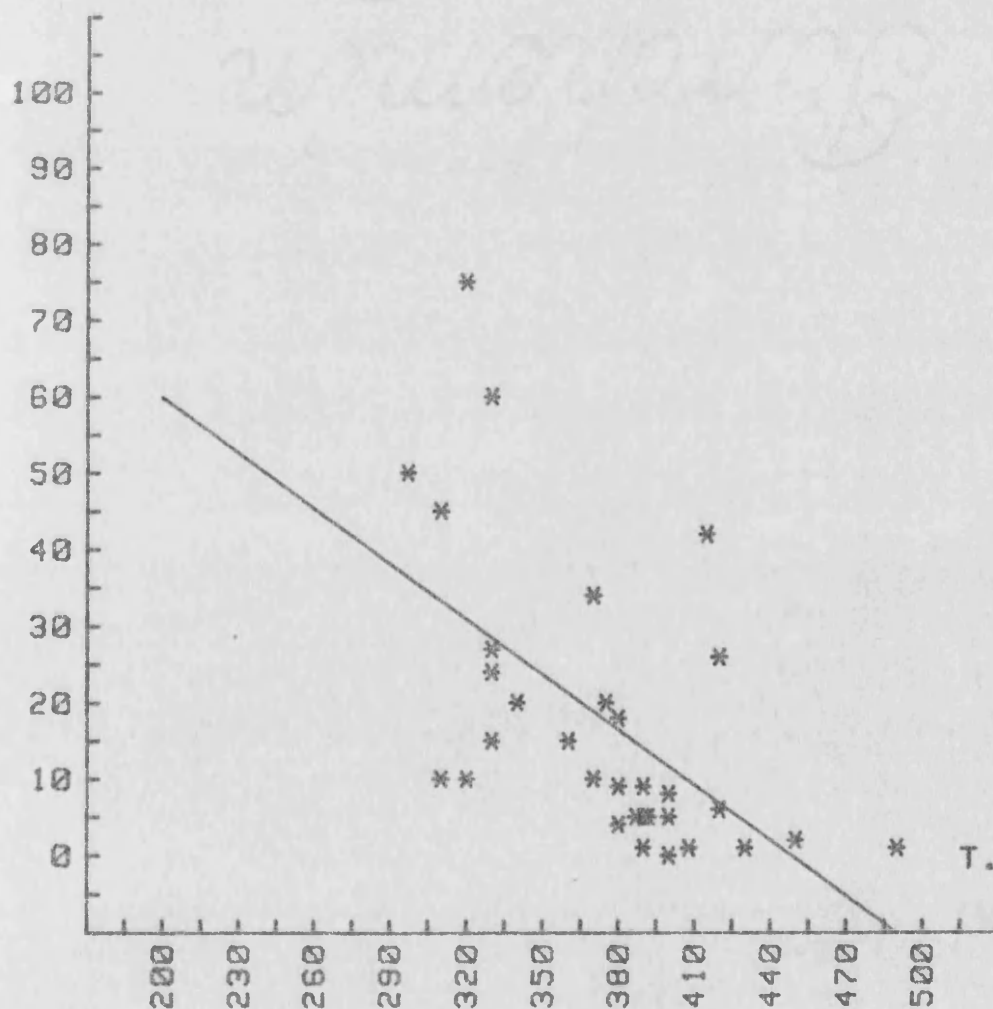


FIG 2.- 7:GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 16.427
 Coeficiente de correlacion: .4641
 $Y = -3.571 + 1.7546 * X$

FERRITINA

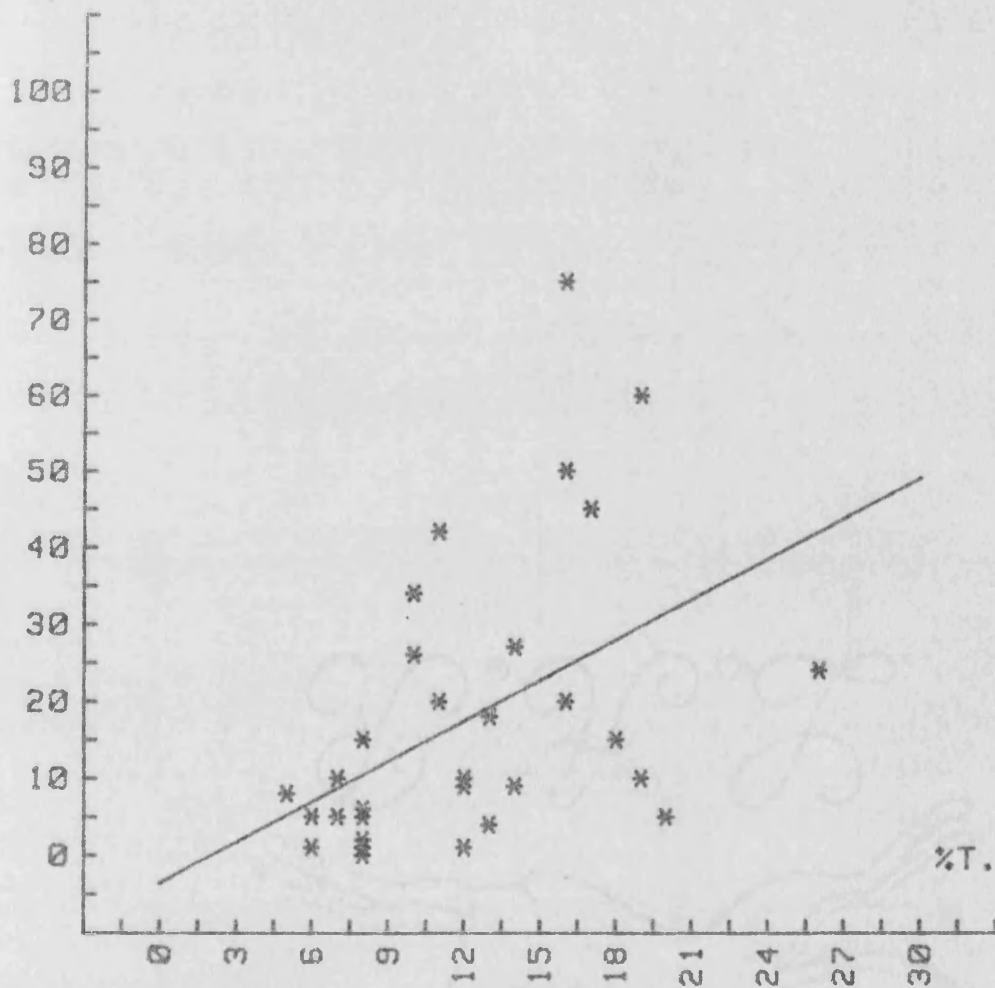


FIG 2.- 8: GRUPO ANEMIAS FERROPENICAS

DISTRIBUCION VALORES FERRITINA

Frec

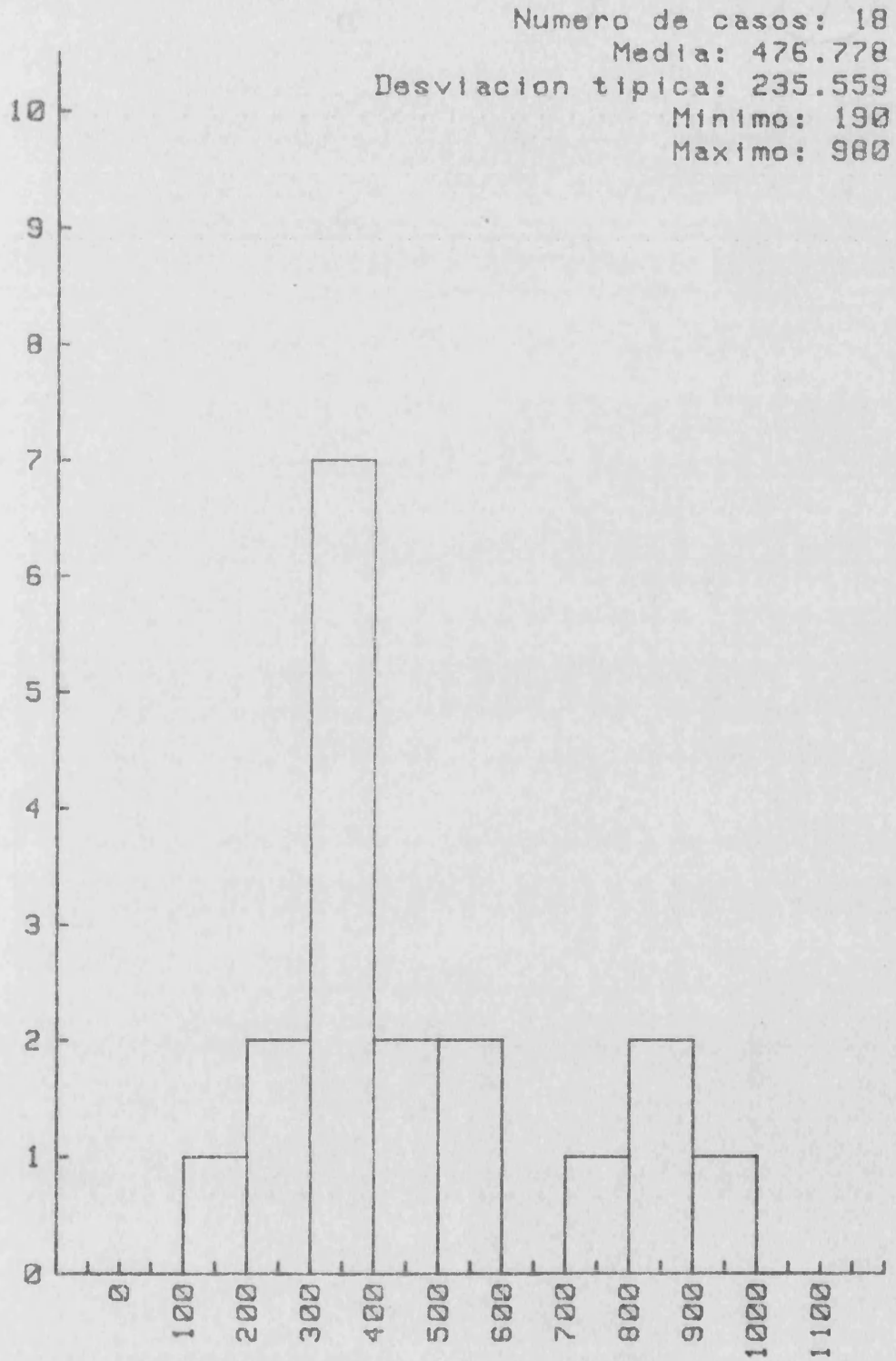


FIG. 3 .- 1:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

FERRITINA EN VARONES

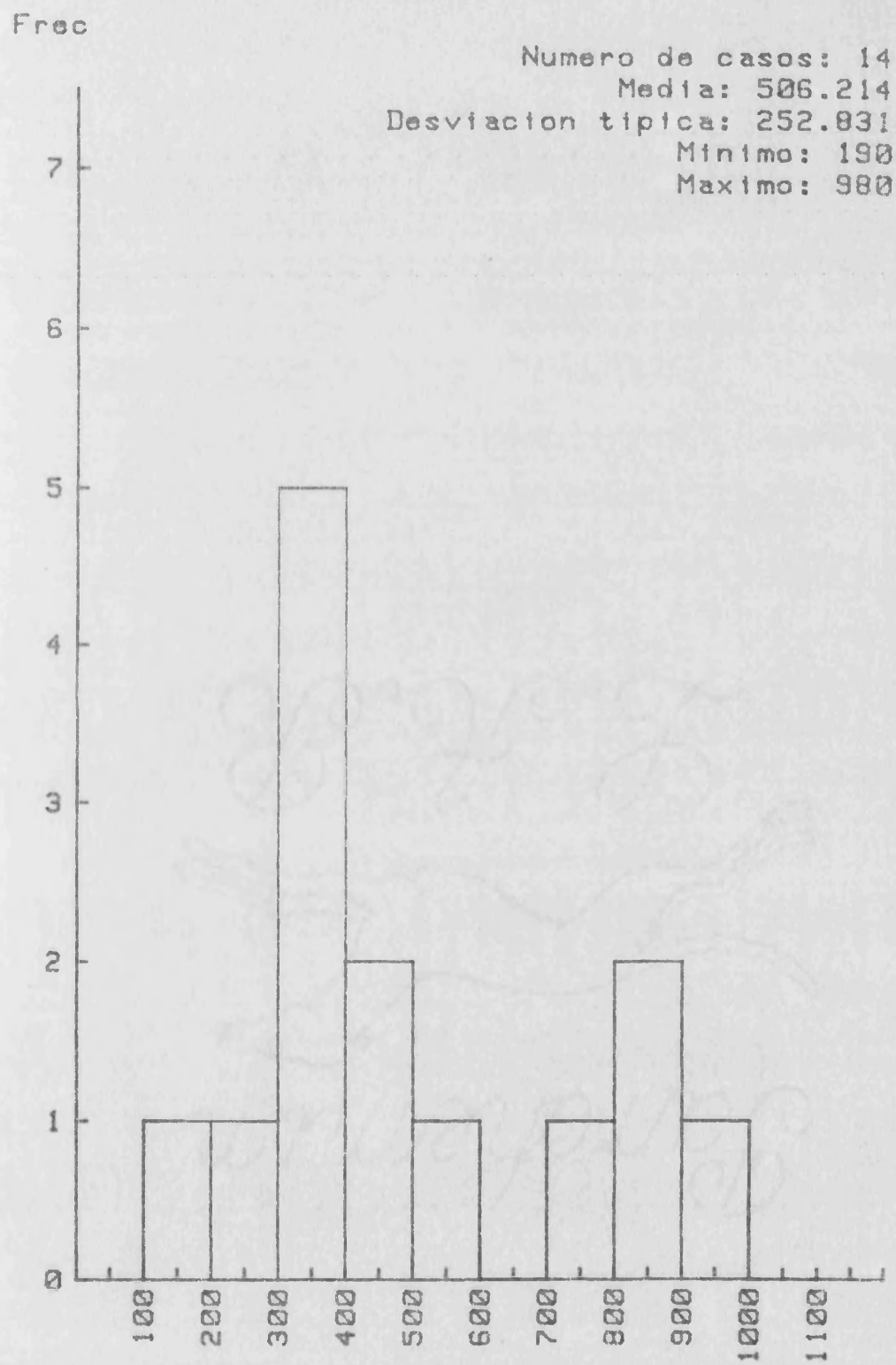


FIG. 3 .- 2:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

DISTRIBUCION FERRITINA SEGUN EDAD

Numero de casos: 18
Desviacion tipica: 235.462
Coeficiente de correlacion: $-.0287$
 $Y = 514.6672 + -.6386 * X$

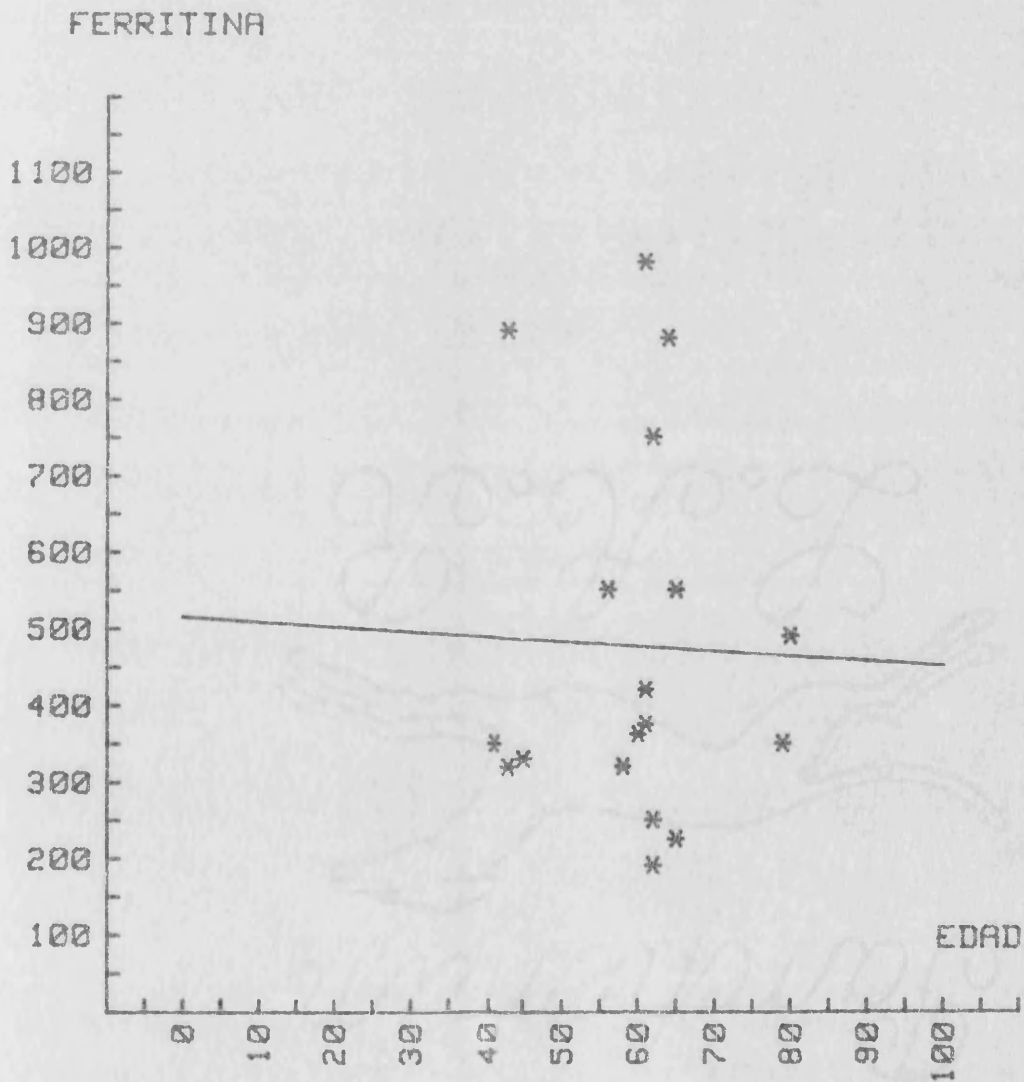


FIG 3.- 3:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 229.822
 Coeficiente de correlacion: .2194
 $Y = 323.044 + 16.58 * X$

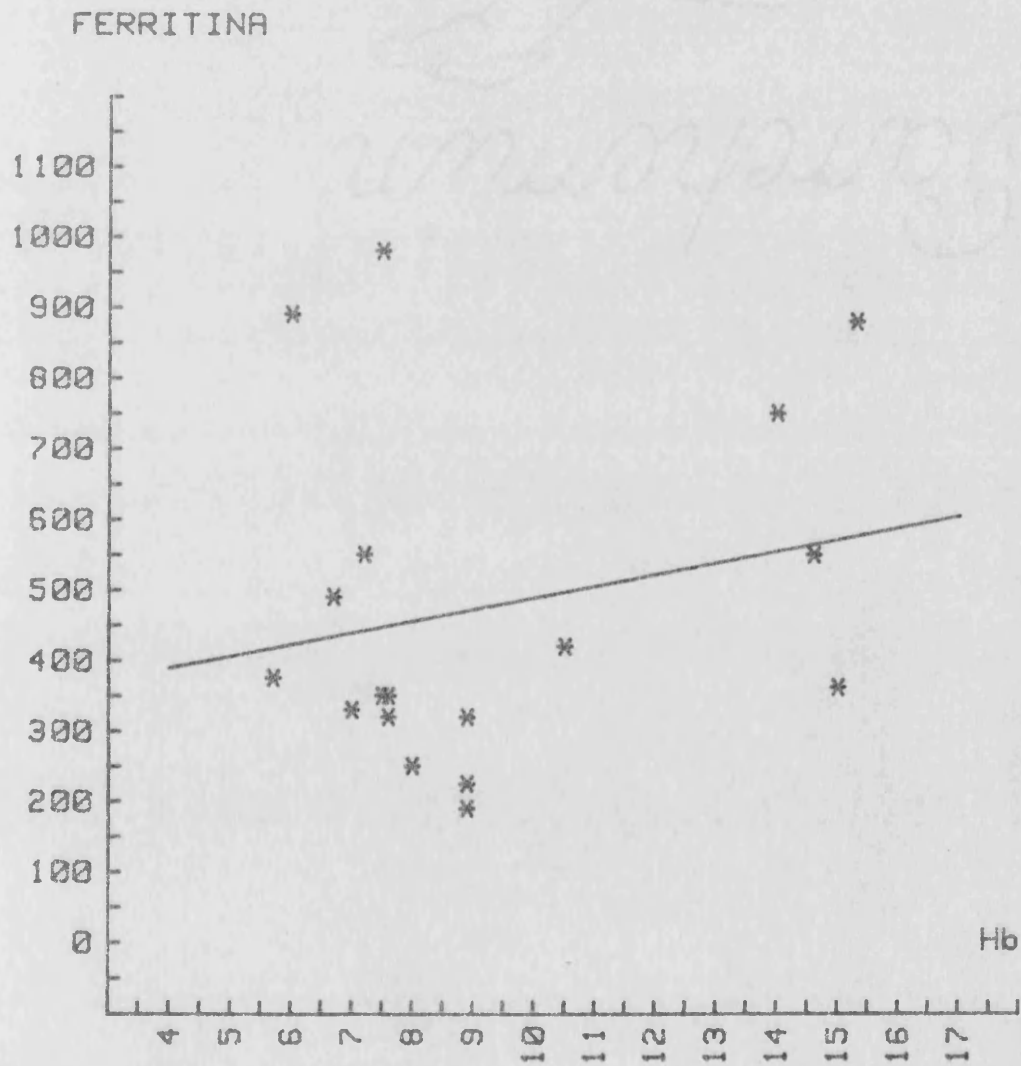


FIG 3.- 4:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 232.158
 Coeficiente de correlacion: .1693
 $Y = 358.0295 + 4.1993 * X$

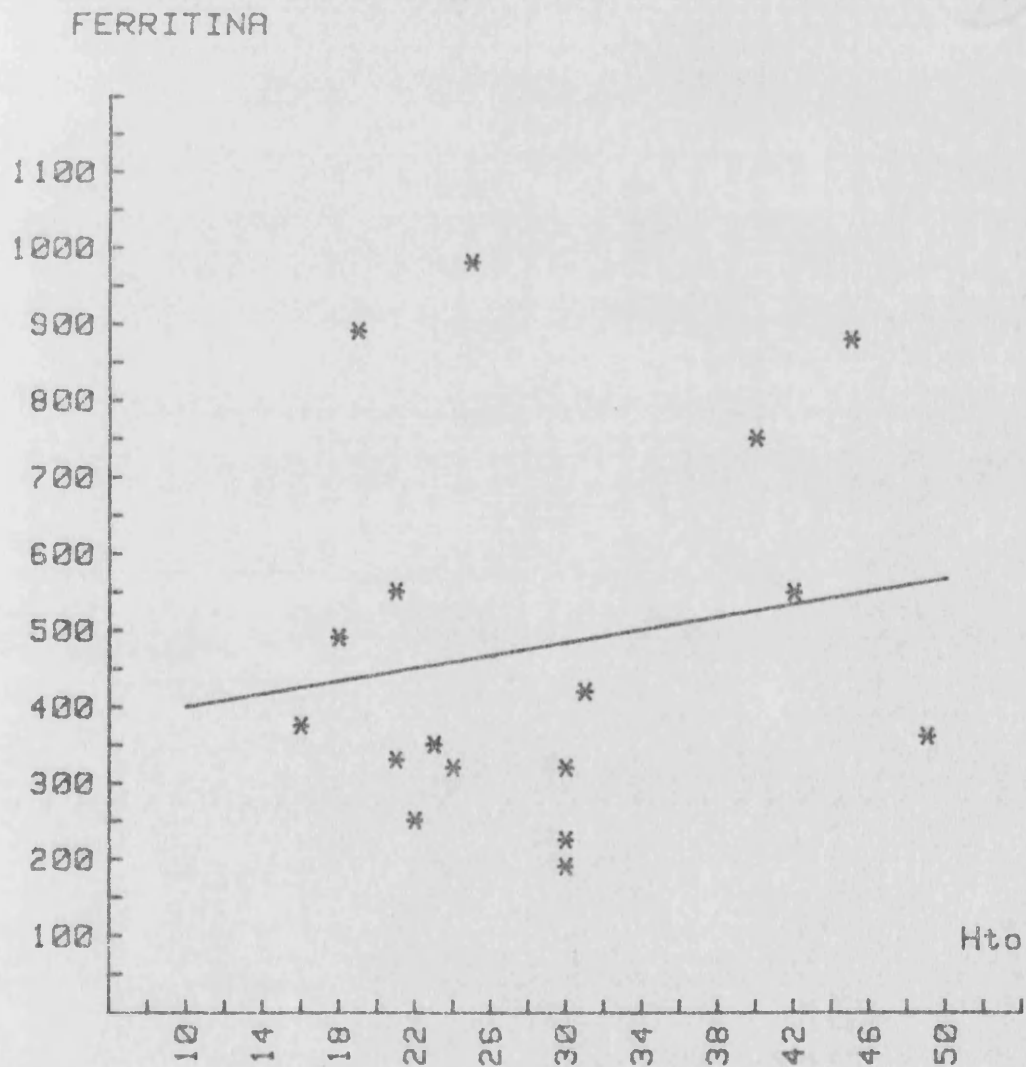


FIG 3.- 5:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 222.383
 Coeficiente de correlacion: .3298
 $Y = 307.971 + 1.1791 * X$

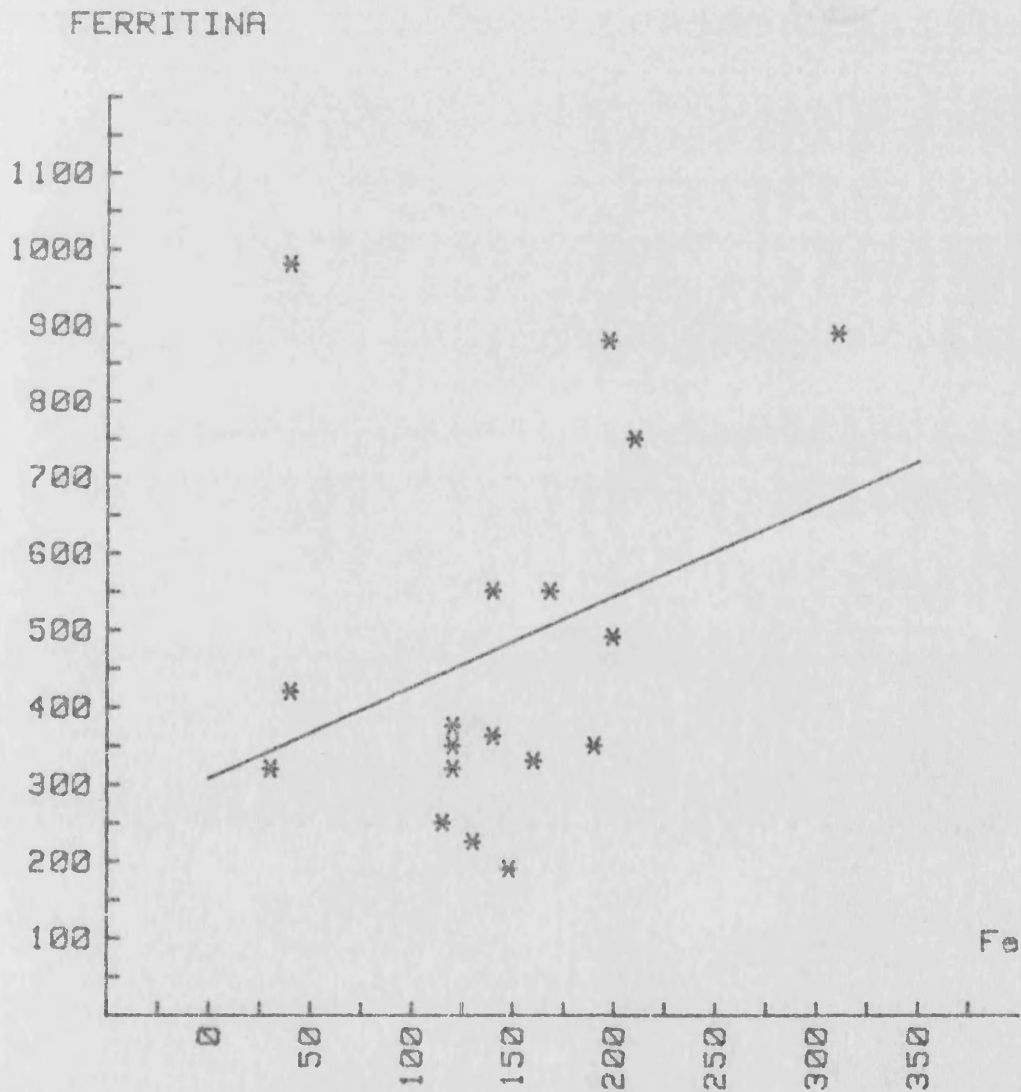


FIG 3.- 6:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 229.413
 Coeficiente de correlacion: .2269
 $Y = 94.4011 + 1.4414 * X$

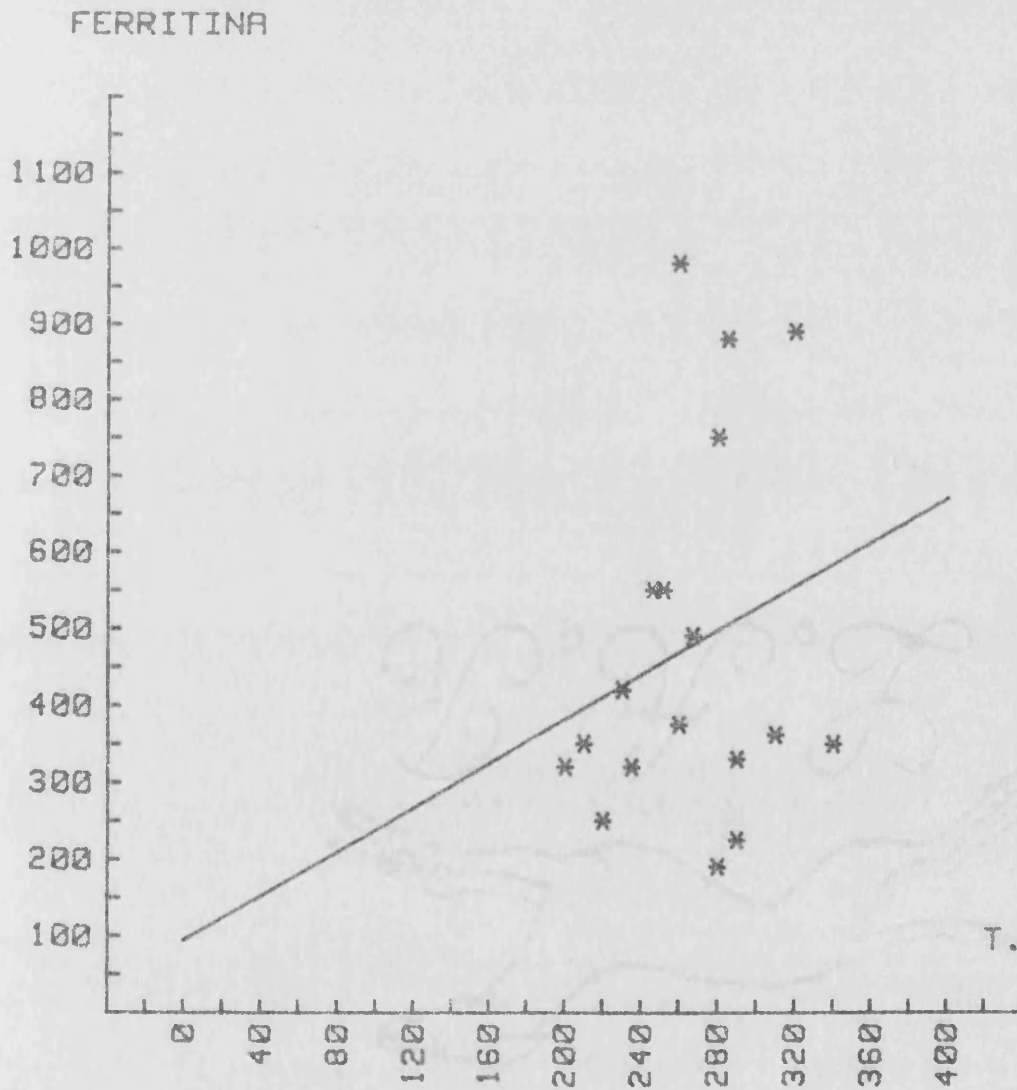


FIG 3.- 7:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 222.407
 Coeficiente de correlacion: .3295
 $Y = 295.0757 + 3.5055 * X$

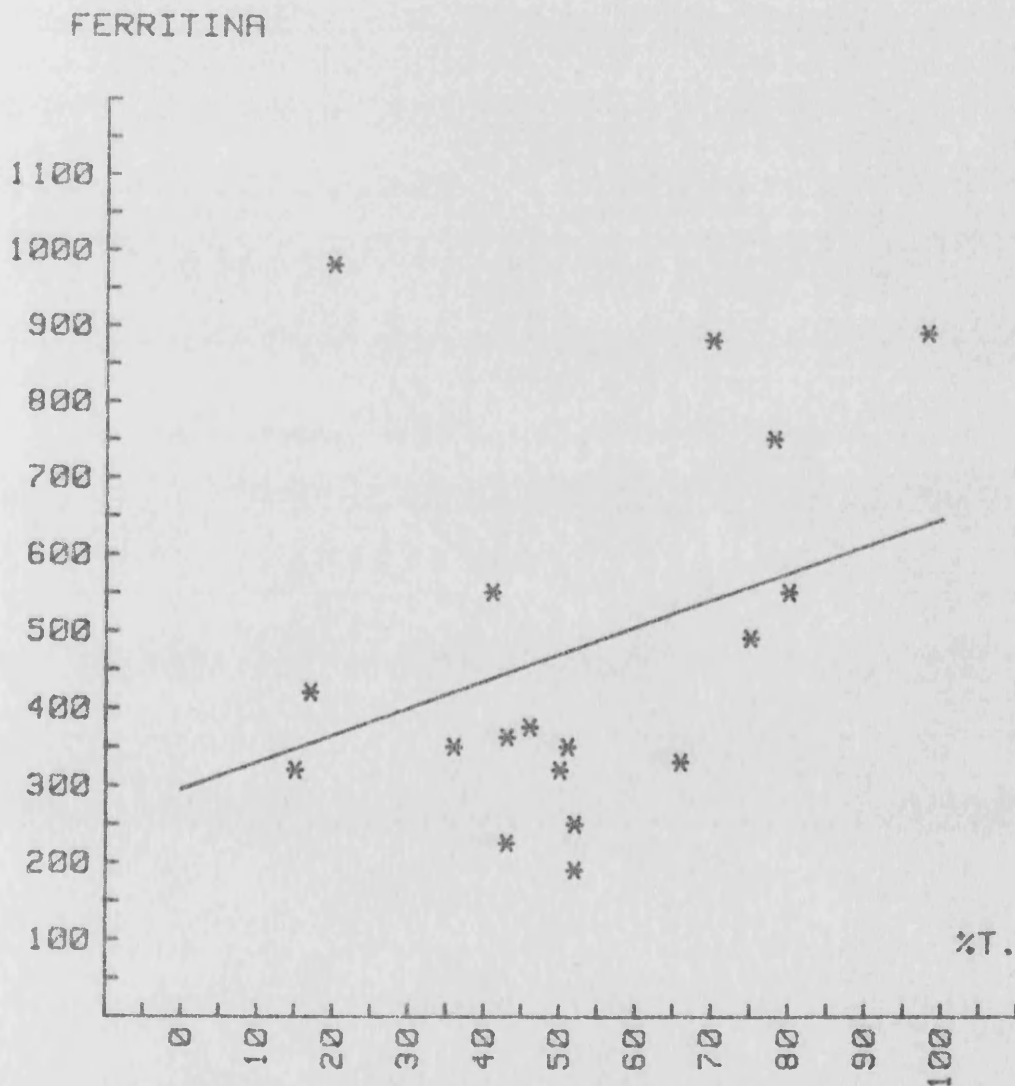


FIG 3.- 8:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

TRANSFUSIONES Y FERRITINA

Numero de casos: 8
Desviacion tipica: 82.918
Coeficiente de correlacion: .9544
 $Y = 172.5 + 76.5625 * X$

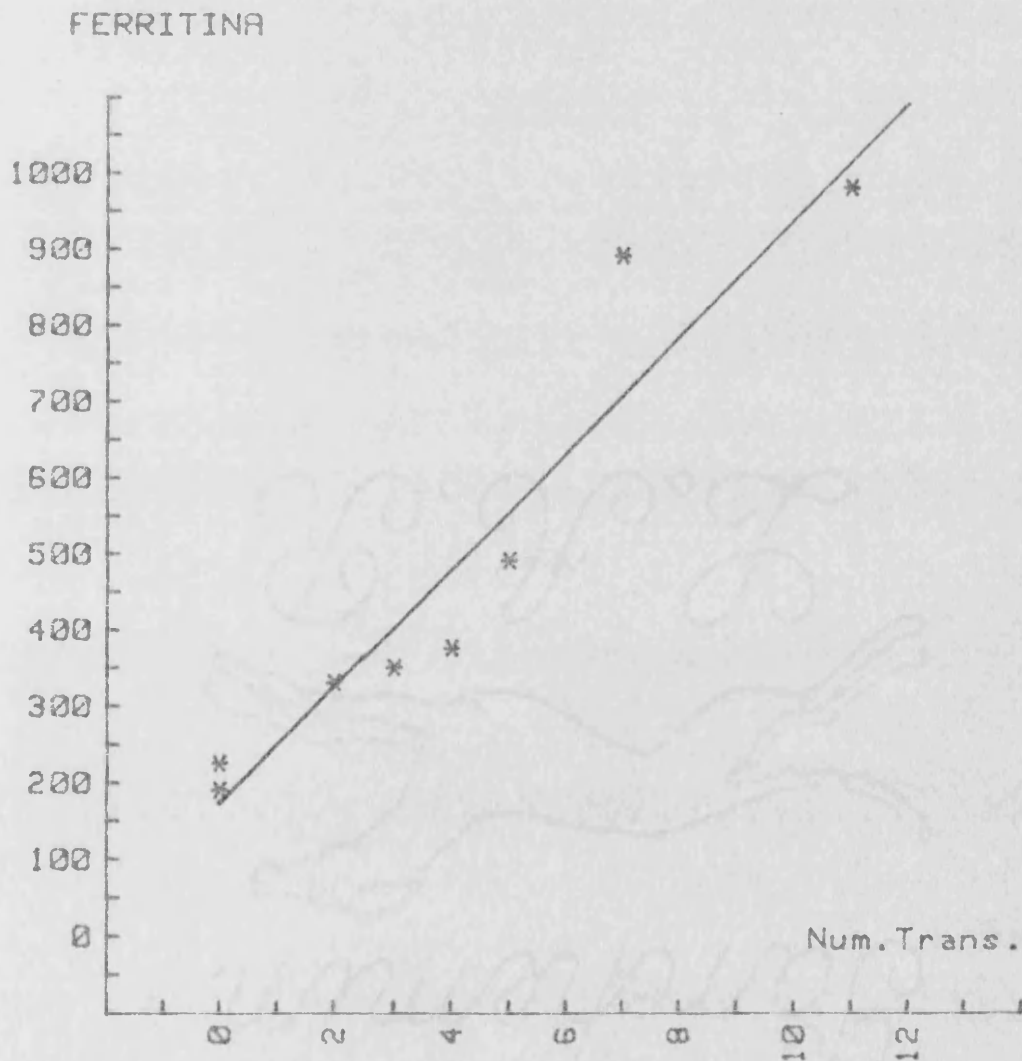


FIG 3.- 9: GRUPO SOBRECARGA (APLASIAS)

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 14
 Desviacion tipica: 131.813
 Coeficiente de correlacion: .812
 $Y = -71.3918 + 260.7216 * X$

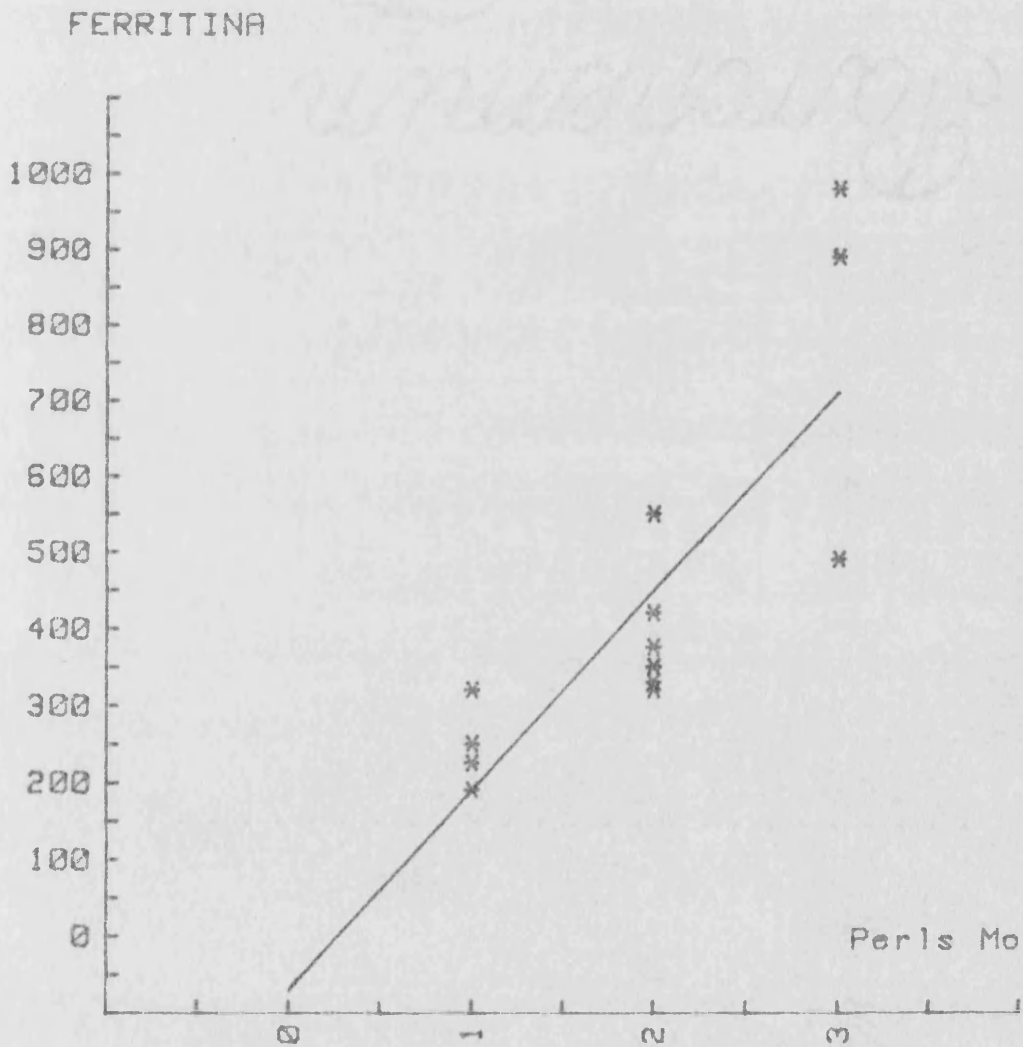


FIG 3.- 10:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

FERRITINA Y DEPOSITOS HEPATICOS

Numero de casos: 10
 Desviacion tipica: 161.654
 Coeficiente de correlacion: .5605
 $Y = 153.0492 + 140.0656 * X$

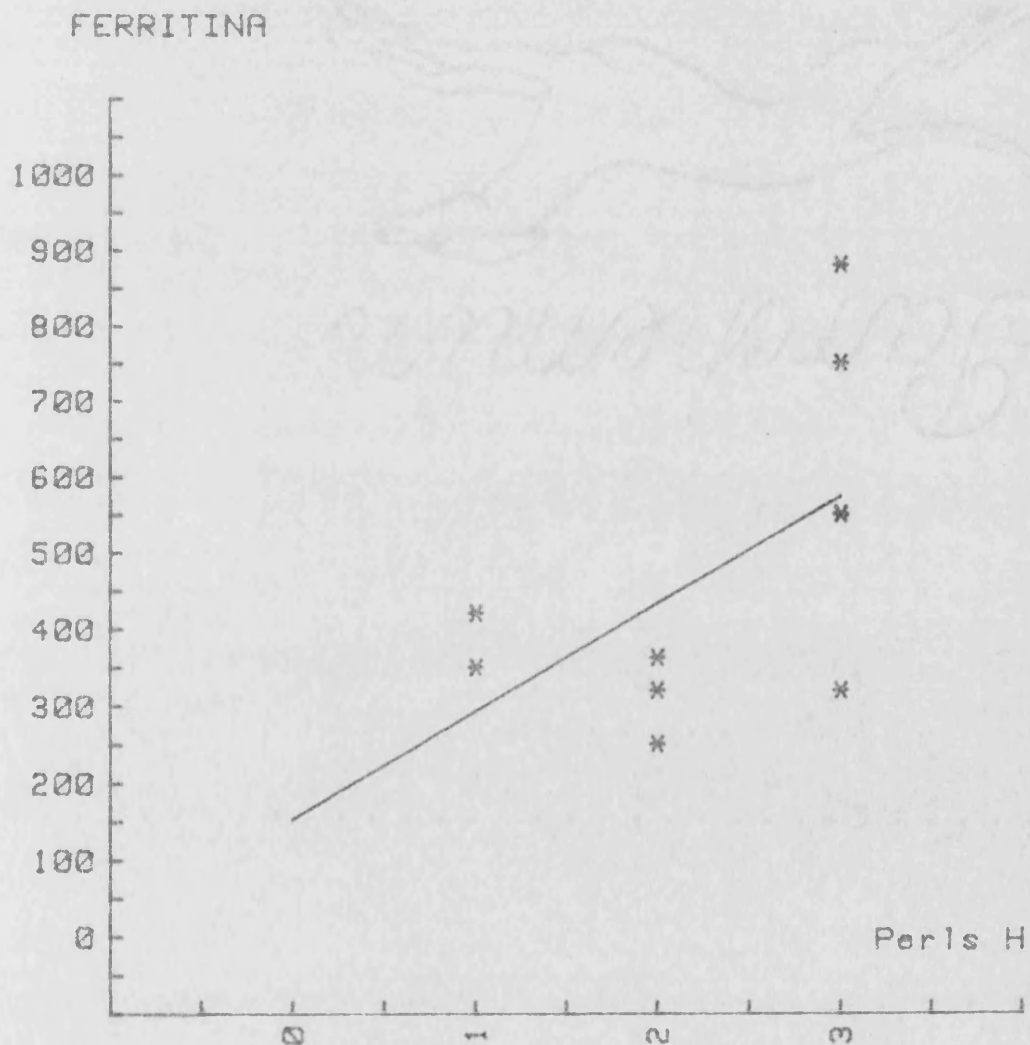


FIG 3.- 11:GRUPO SOBRECARGA DE HIERRO

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

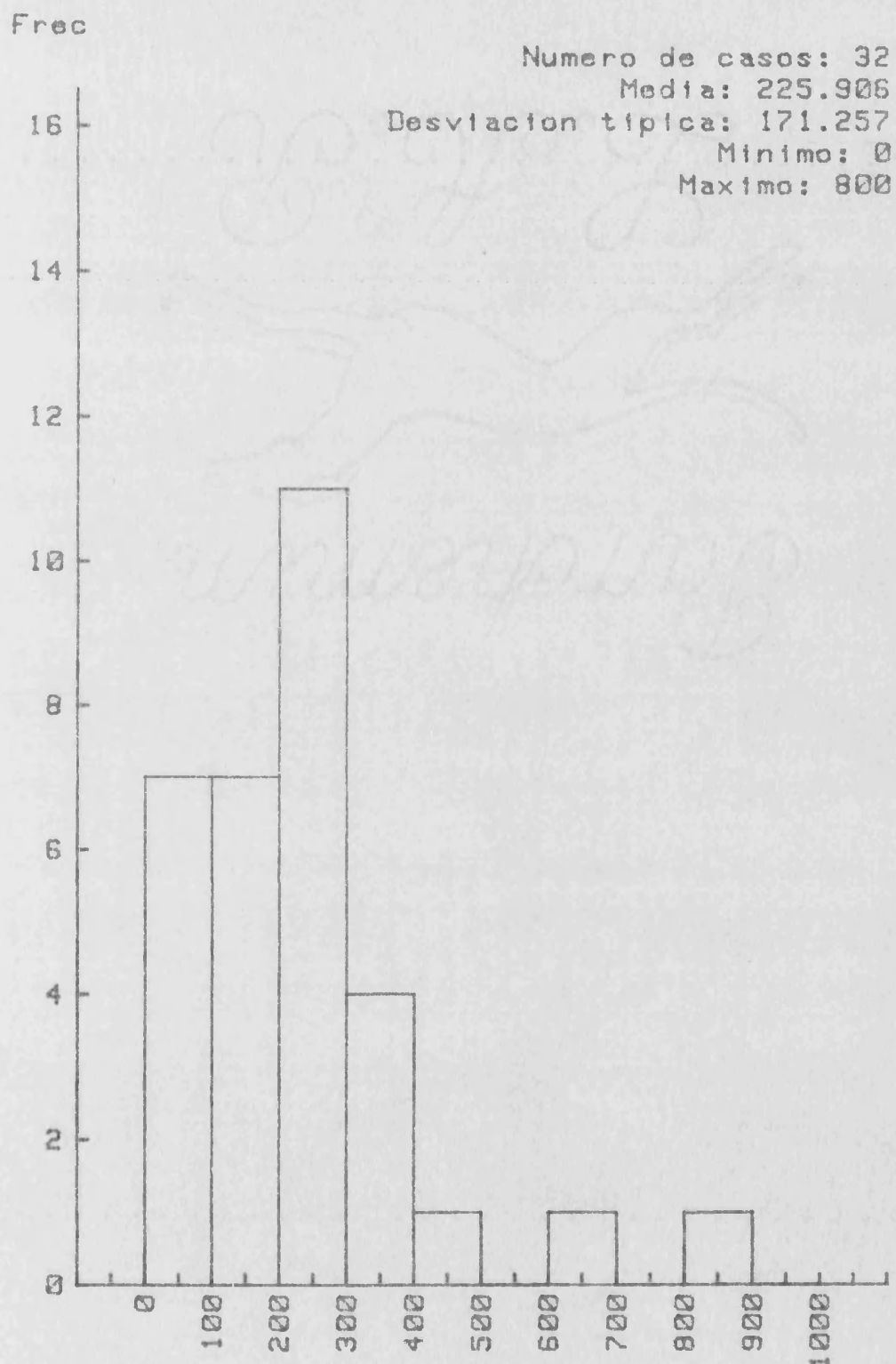


FIG. 4 .- 1: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

VALORES FERRITINA VARONES

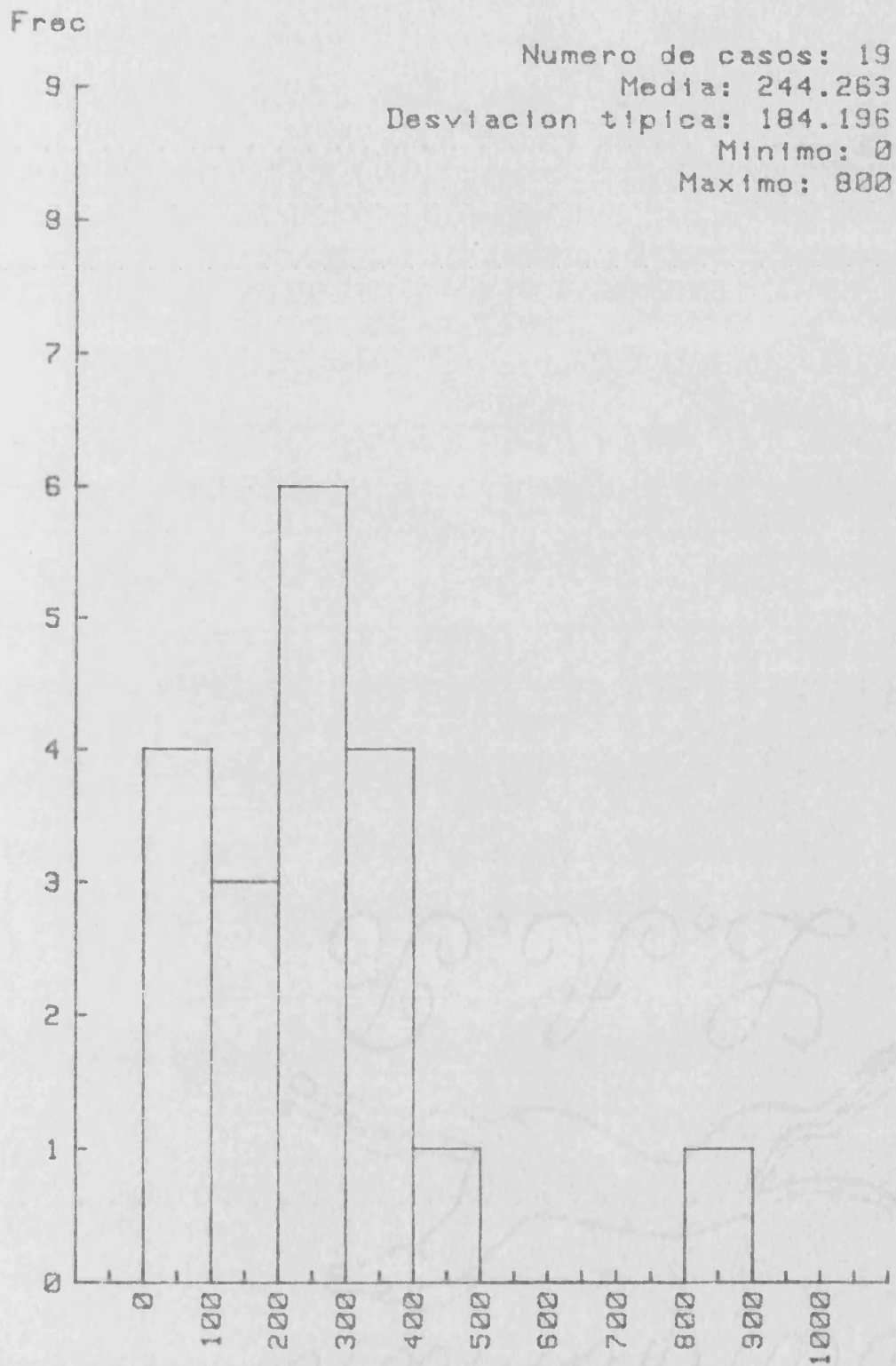


FIG. 4 .- 2: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

VALORES FERRITINA HEMBRAS

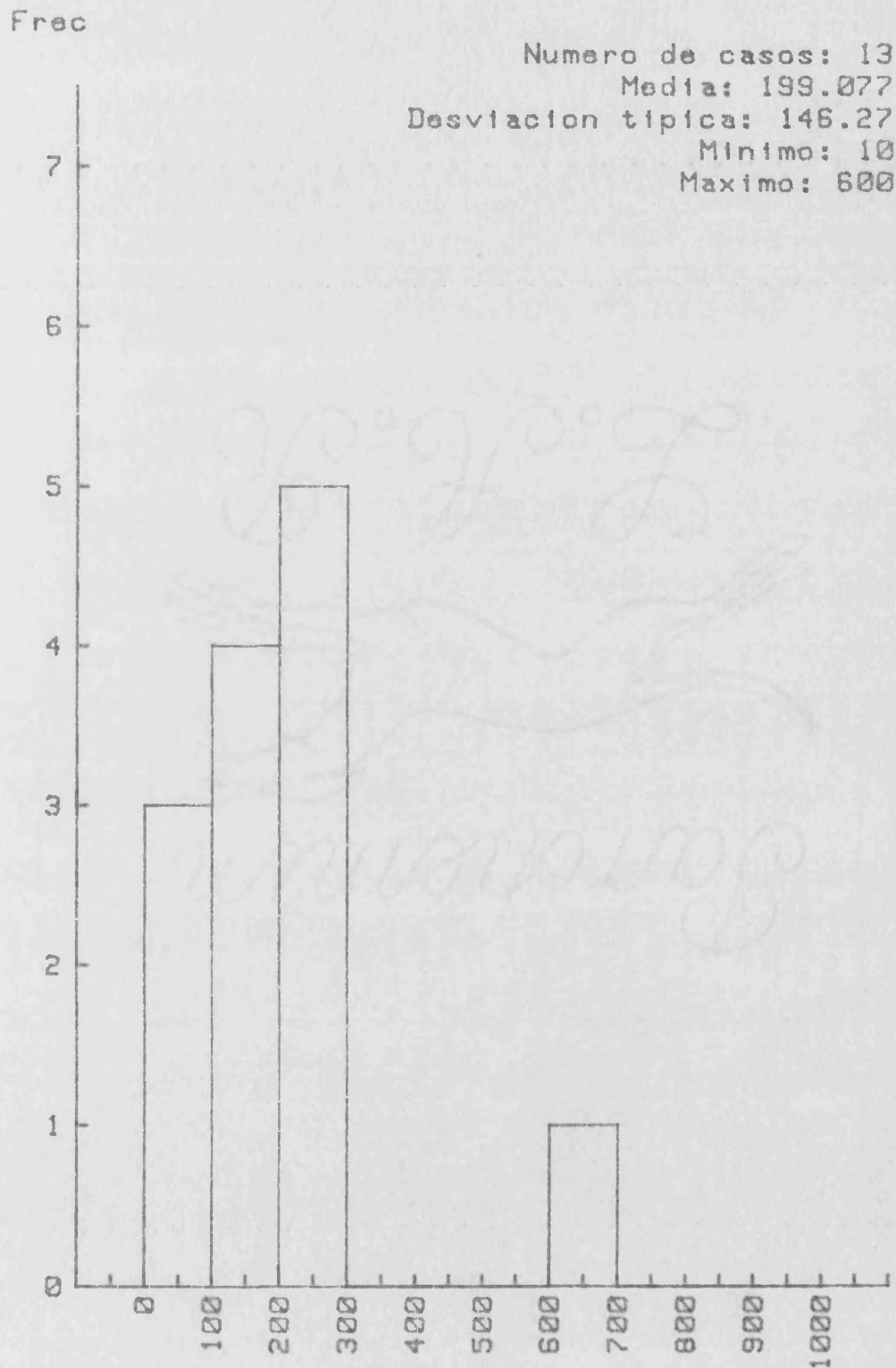


FIG. 4 .- 3: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

GRUPO INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 170.897
 Coeficiente de correlacion: .0648
 $Y = 178.9631 + 5.8496 * X$

FERRITINA

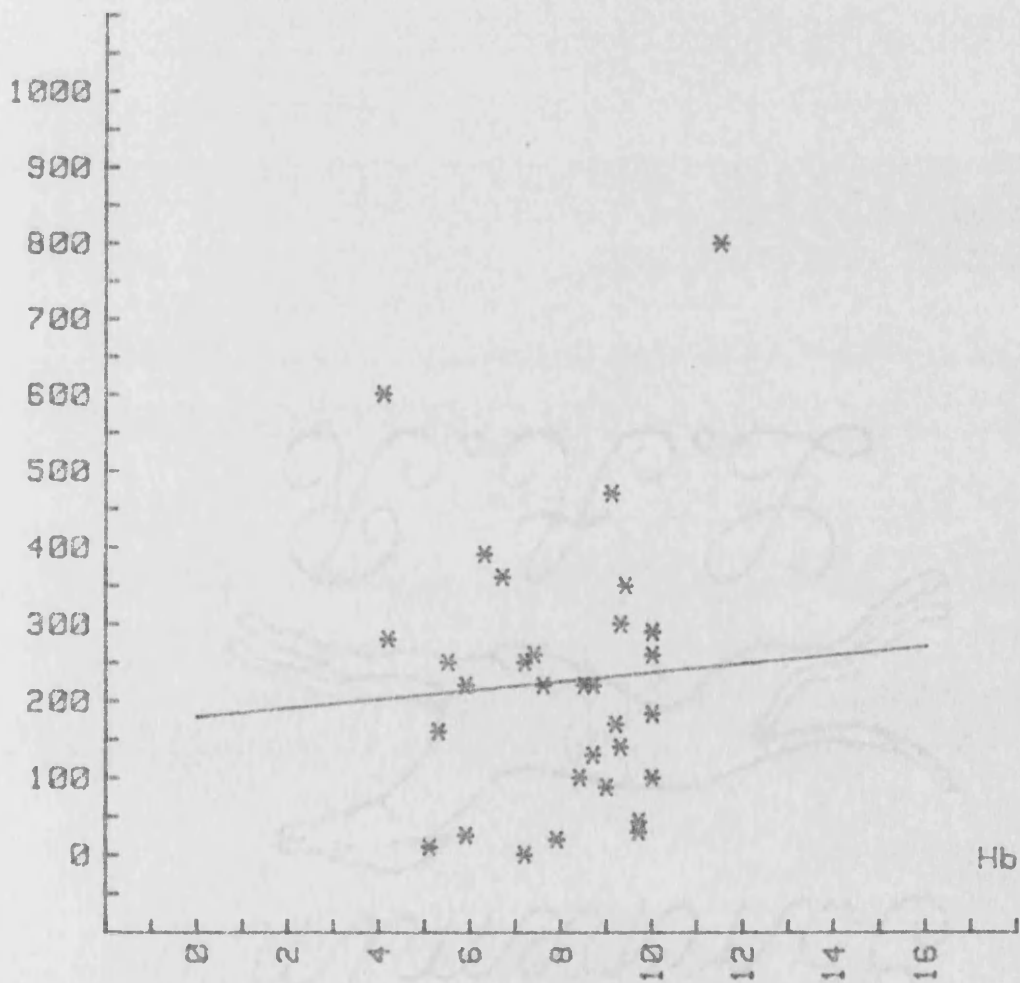


FIG 4.- 4:RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

RELACION DE LA FERRITINA CON EDAD

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 170.813
 Coeficiente de correlacion: $-.072$
 $Y = 286.1212 + -1.2051 * X$

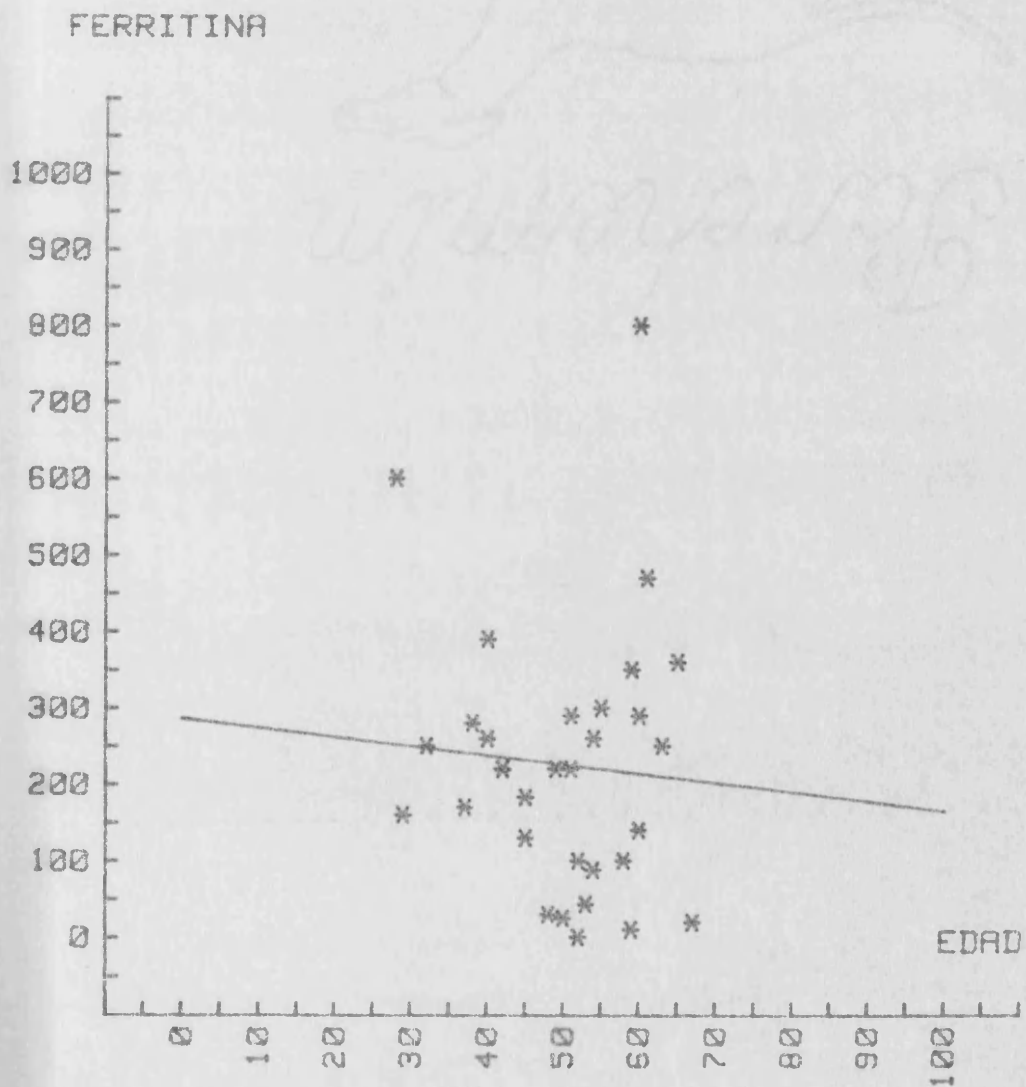


FIG 4.- 5: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 171.127
 Coeficiente de correlacion: .0389
 $Y = 194.6495 + 1.2007 * X$

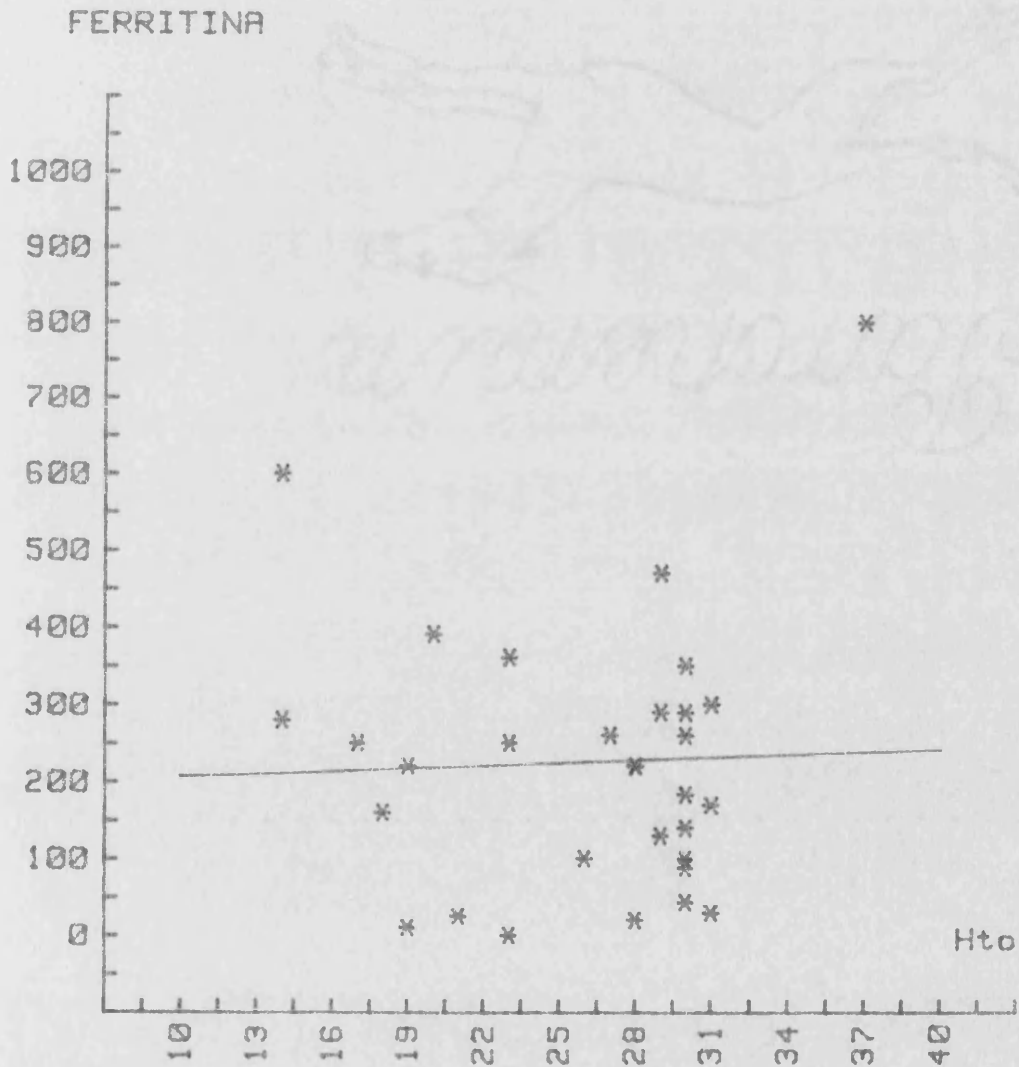


FIG 4.- 6: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 168.764
 Coeficiente de correlacion: $-.17$
 $Y = 323.4603 + -1.914 * X$

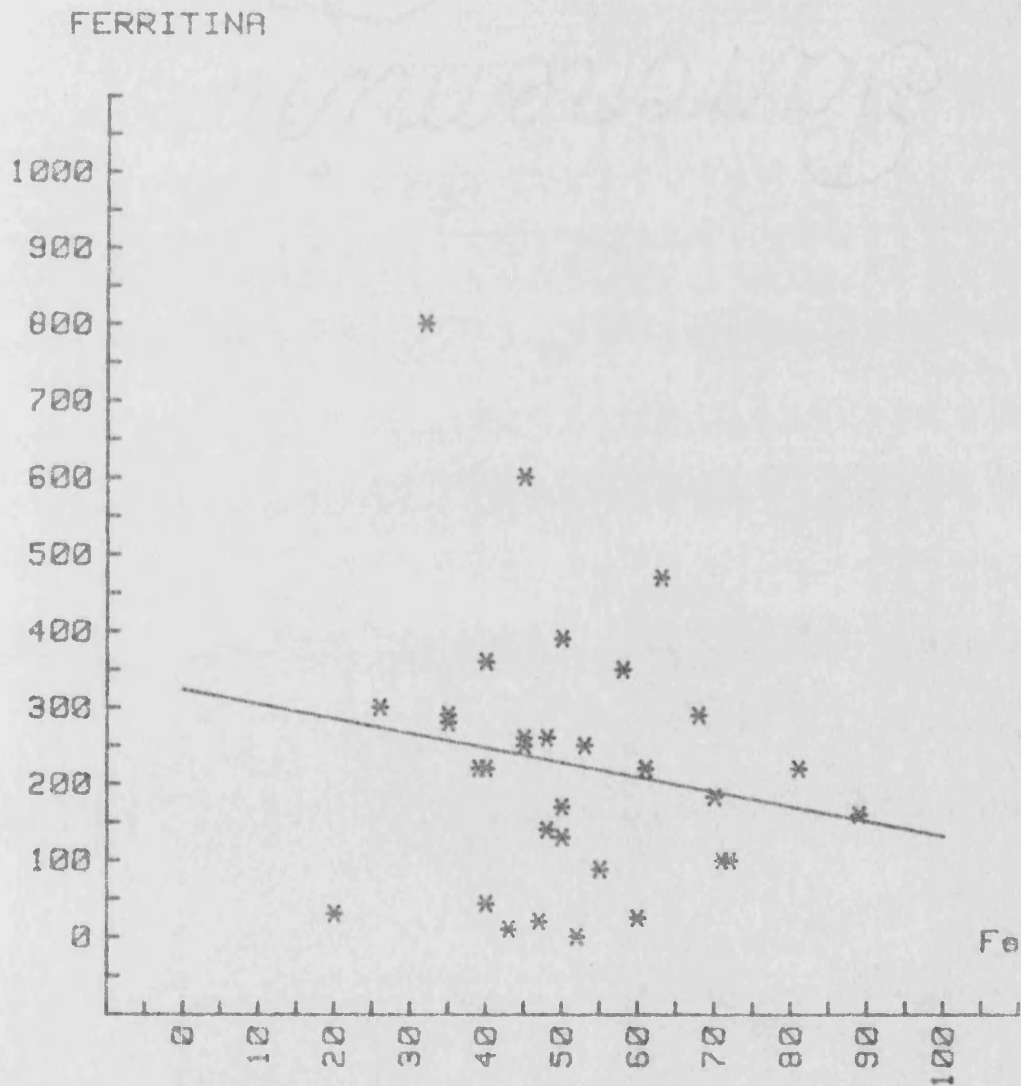


FIG 4.- 7: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 170.407
 Coeficiente de correlacion: $-.0995$
 $Y = 290.8972 + -.2145 * X$

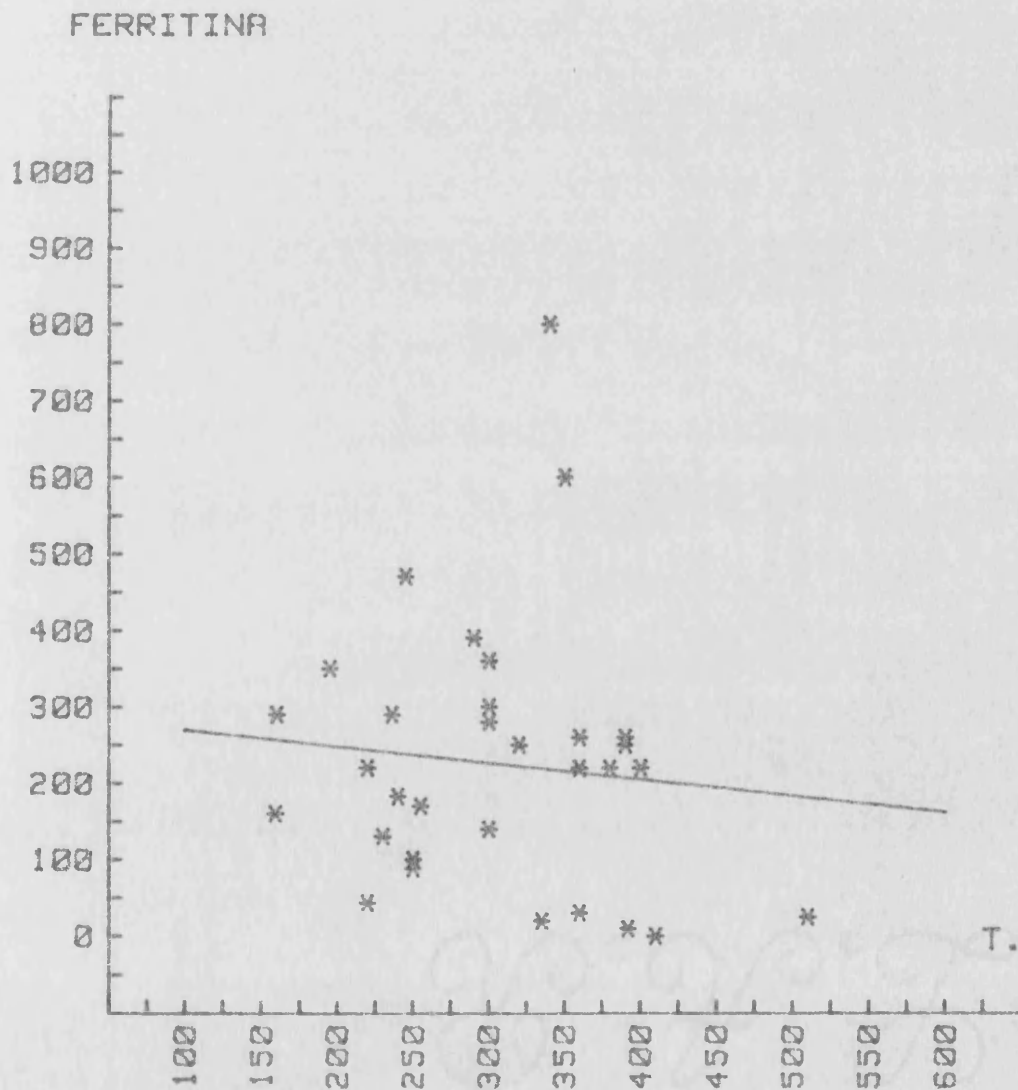


FIG 4.- 8: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 170.302
 Coeficiente de correlacion: $-.1055$
 $Y = 260.2153 + -1.8995 * X$

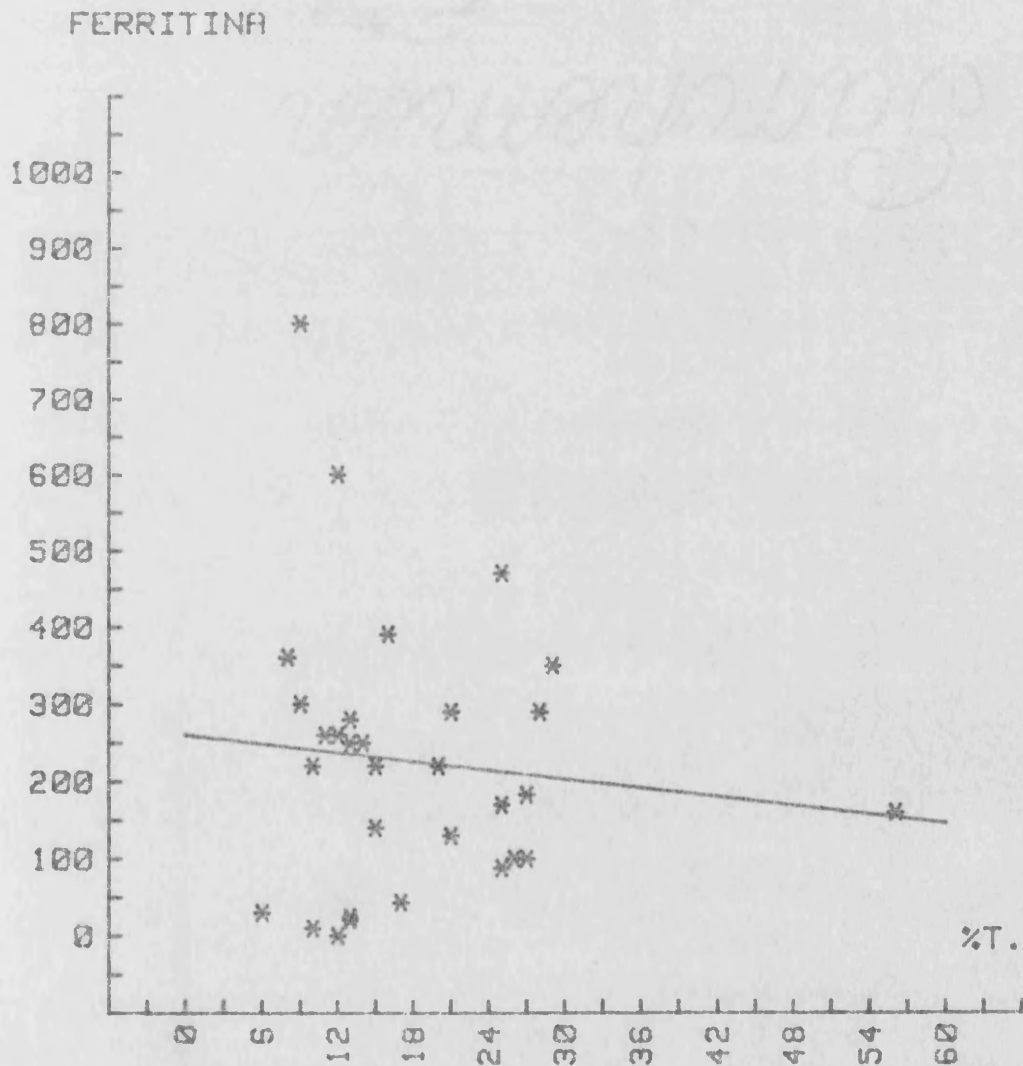


FIG 4.- 9: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 29
 Desviacion tipica: 69.886
 Coeficiente de correlacion: .9195
 $Y = 21.5914 + 179.2014 * X$

FERRITINA

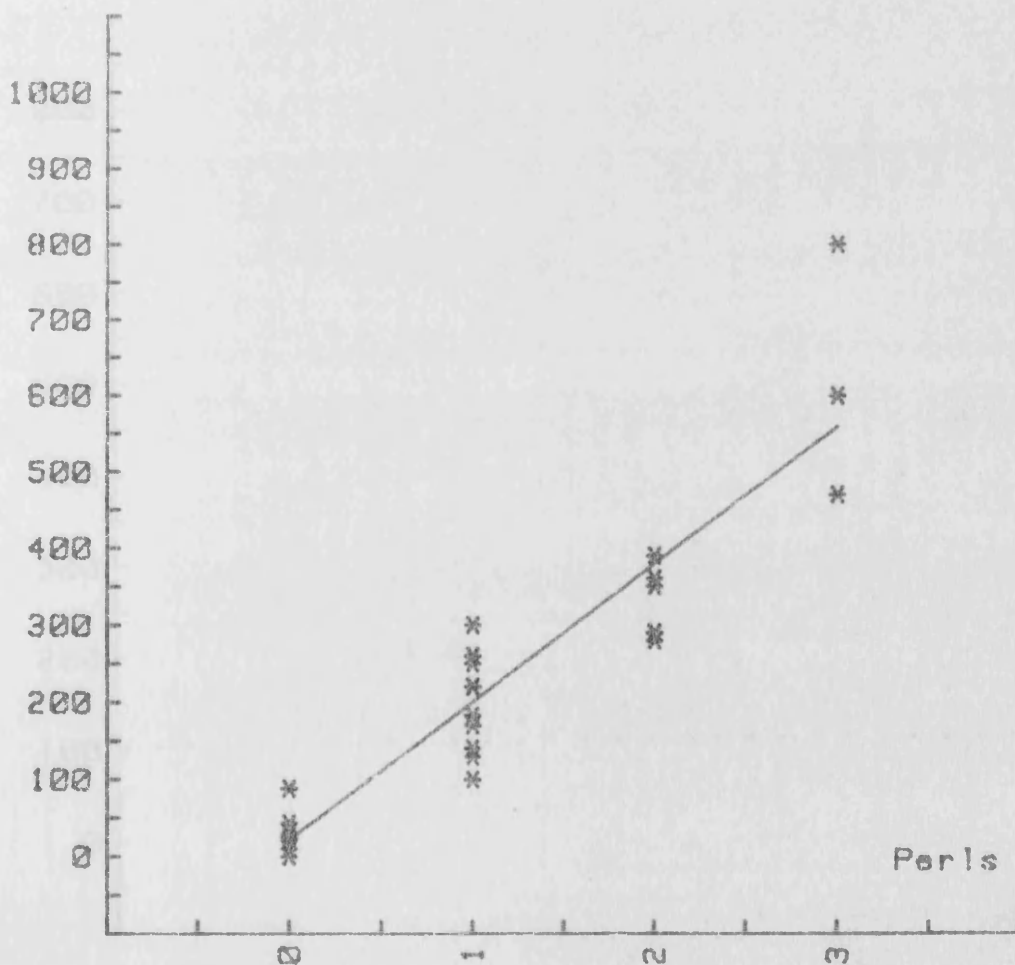


FIG 4.- 10: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

ACLARAMIENTO RENAL Y FERRITINA

Numero de casos: 32
 Desviacion tipica: 167.332
 Coeficiente de correlacion: $-.2129$
 $Y = 301.9612 + -11.0125 * X$

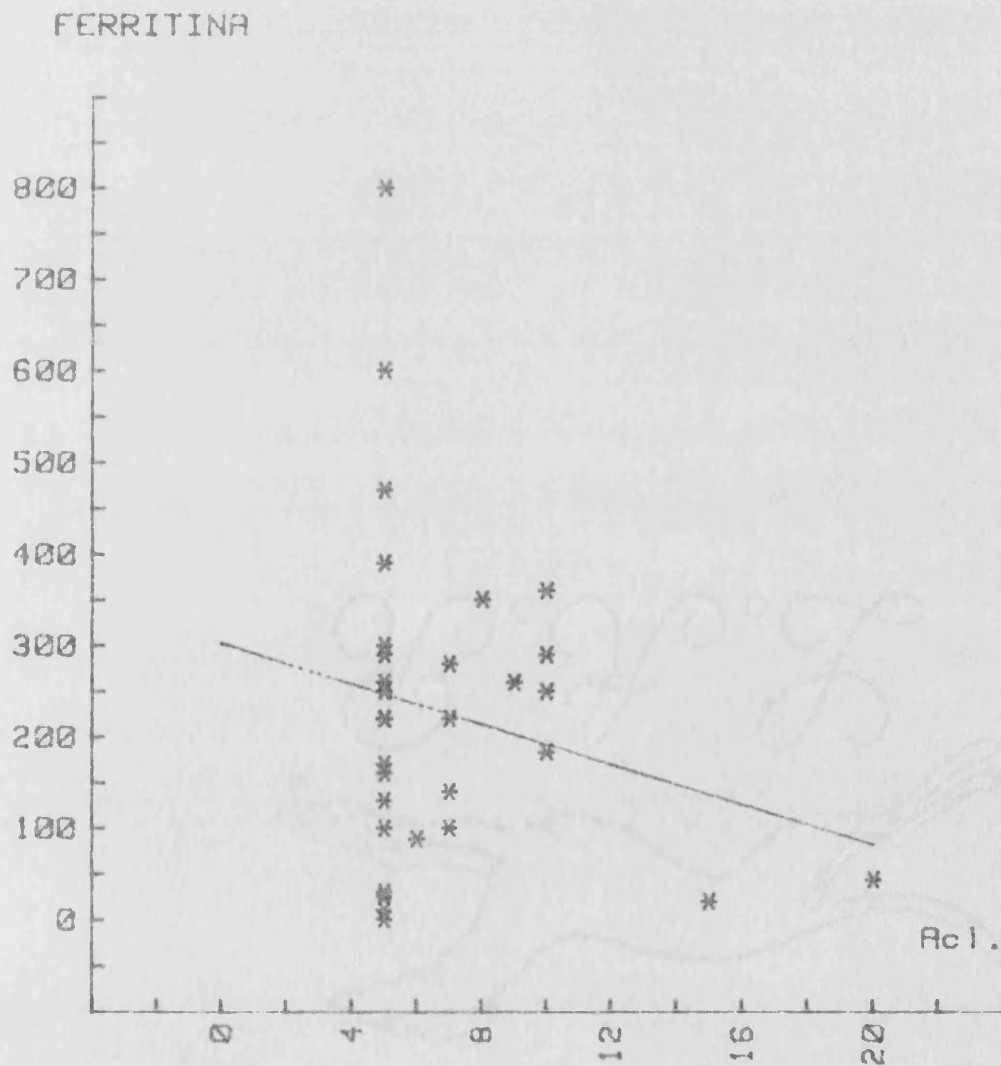


FIG 4.- 11: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

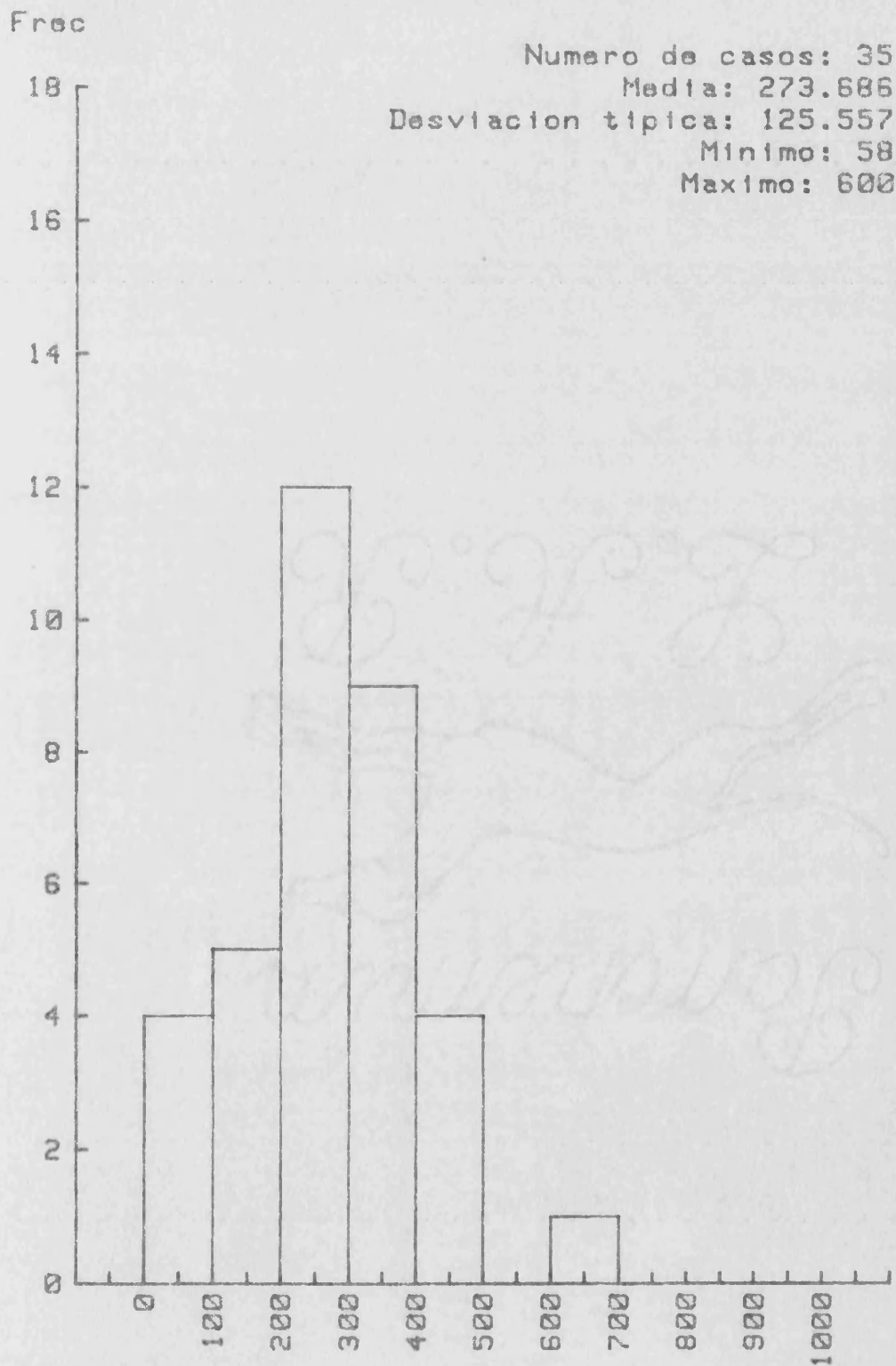


FIG. 5 .- 1:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

VALORES FERRITINA VARONES

Frec

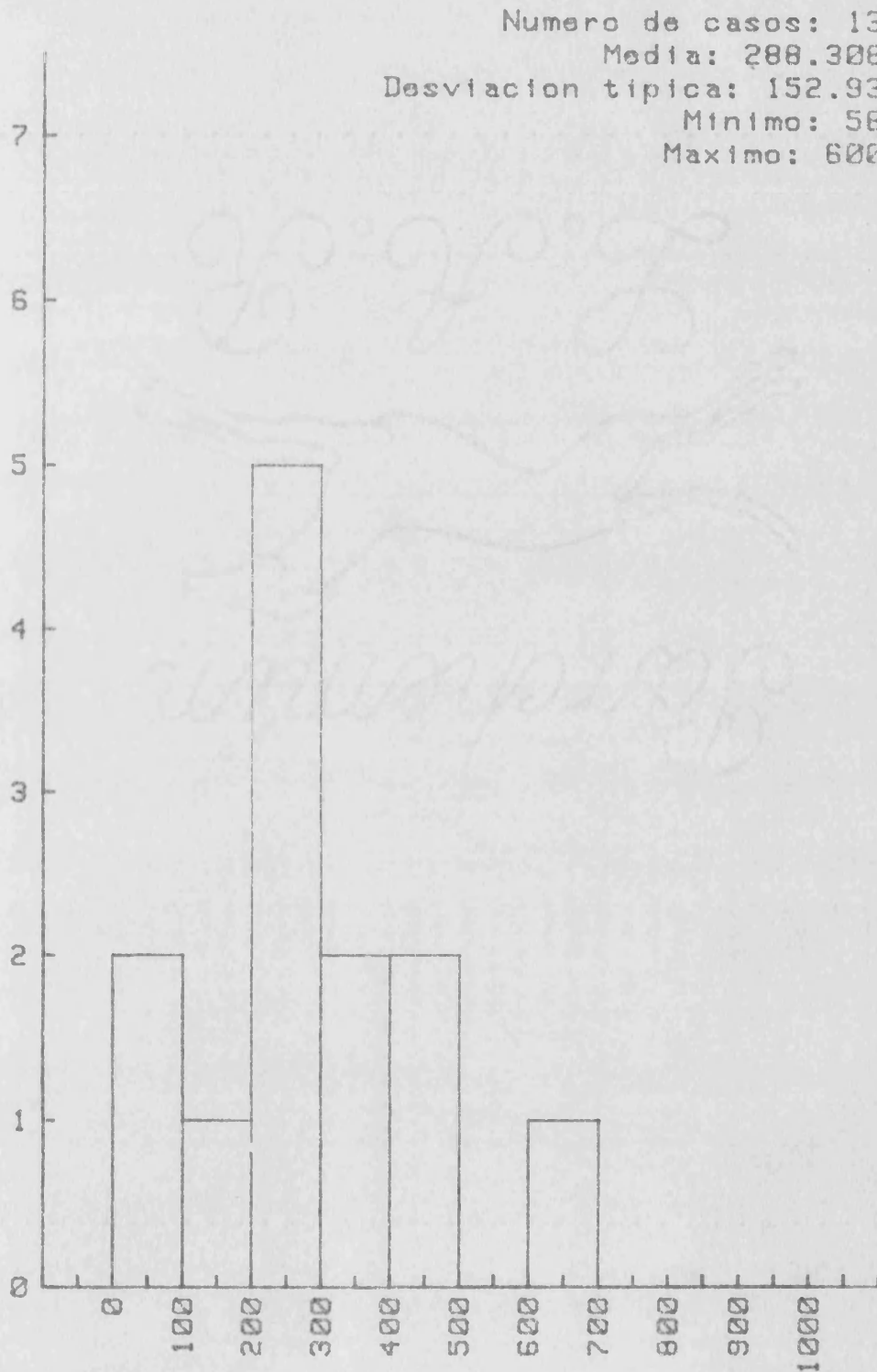


FIG. 5 .- 2:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

VALORES FERRITINA HEMBRAS

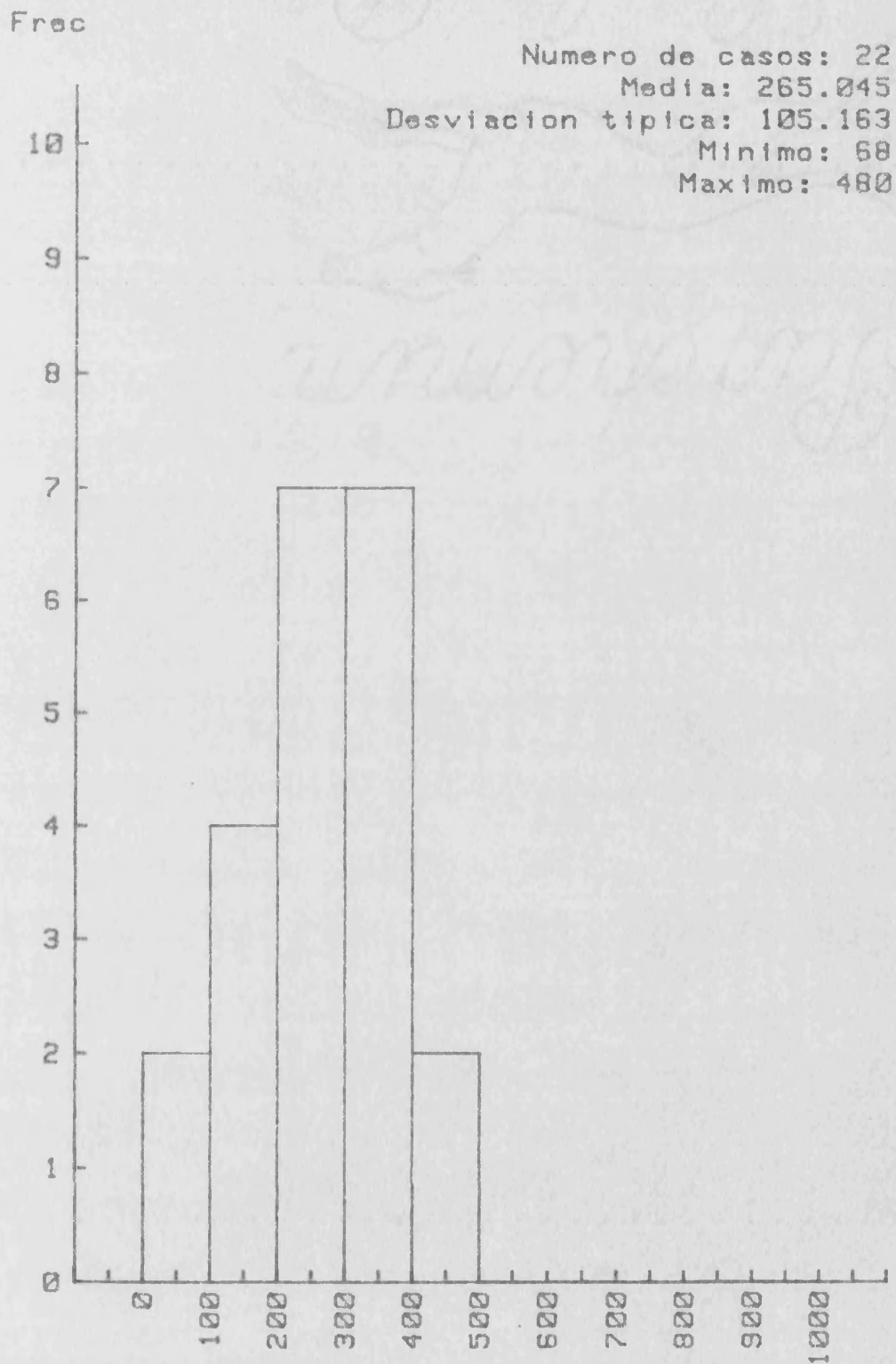


FIG. 5 .- 3:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

RELACION FERRITINA CON LA EDAD

Numero de casos: 35
 Desviacion tipica: 125.489
 Coeficiente de correlacion: $-.033$
 $Y = 288.4448 + -.277 * X$

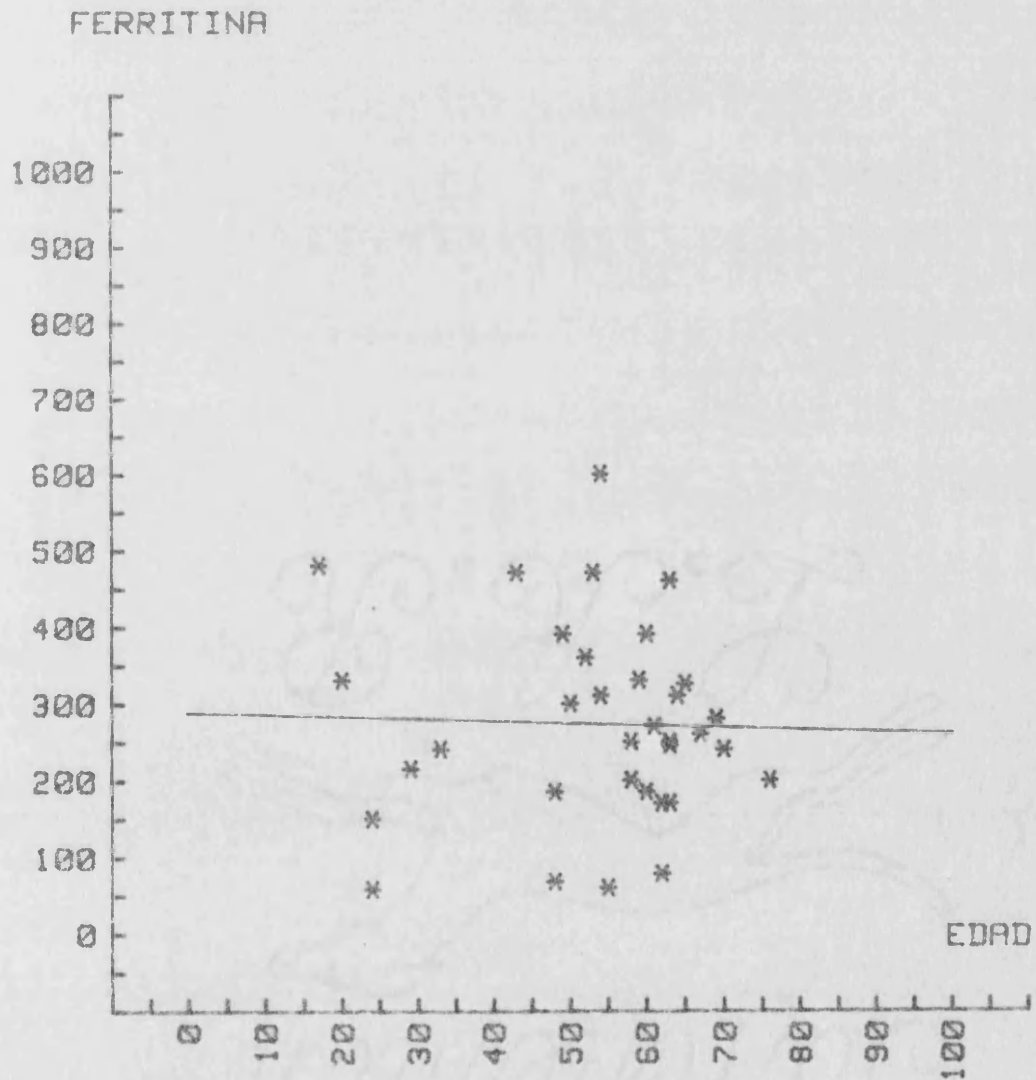


FIG 5.- 4:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 35
 Desviacion tipica: 125.214
 Coeficiente de correlacion: $-.0739$
 $Y = 349.949 + -7.9252 * X$

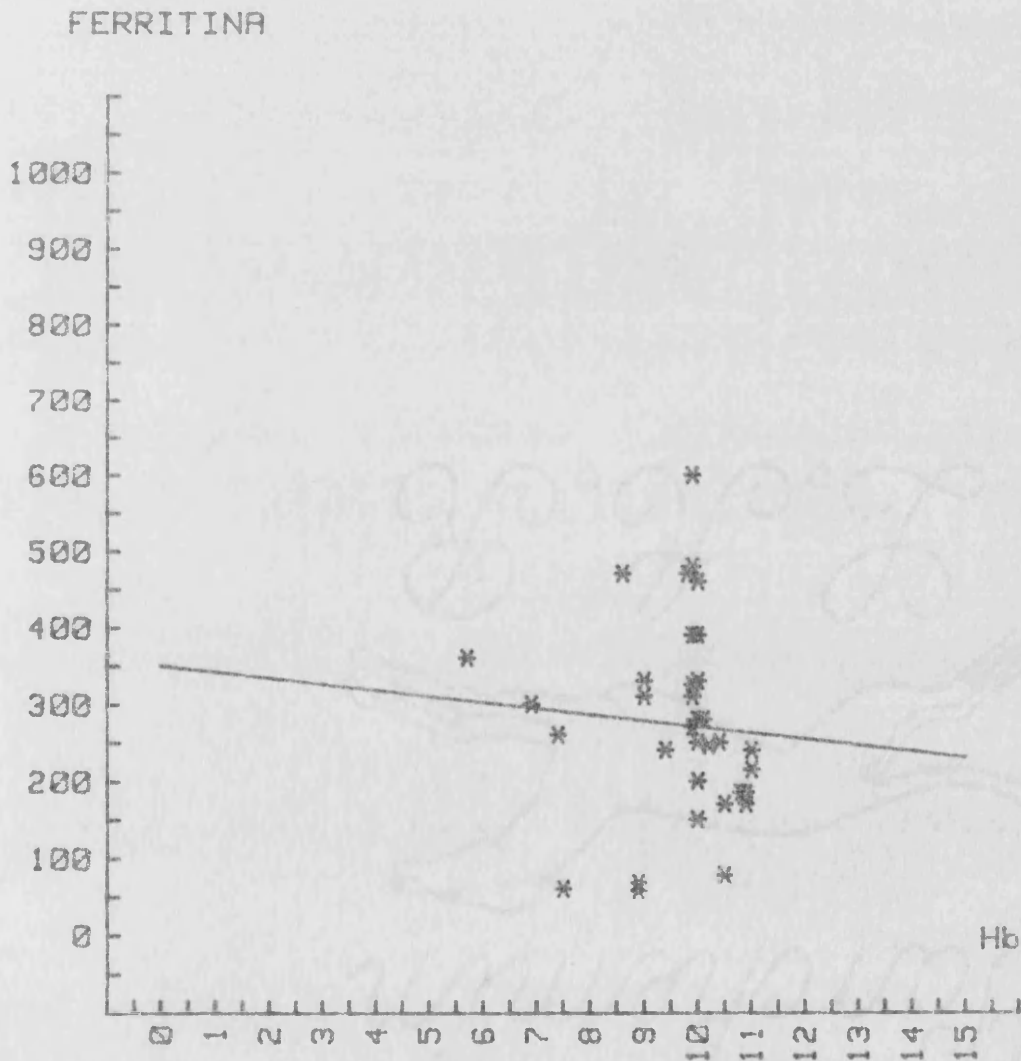


FIG 5.- 5:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 35
 Desviacion tipica: 125.454
 Coeficiente de correlacion: $-.0405$
 $Y = 310.504 + -1.1822 * X$

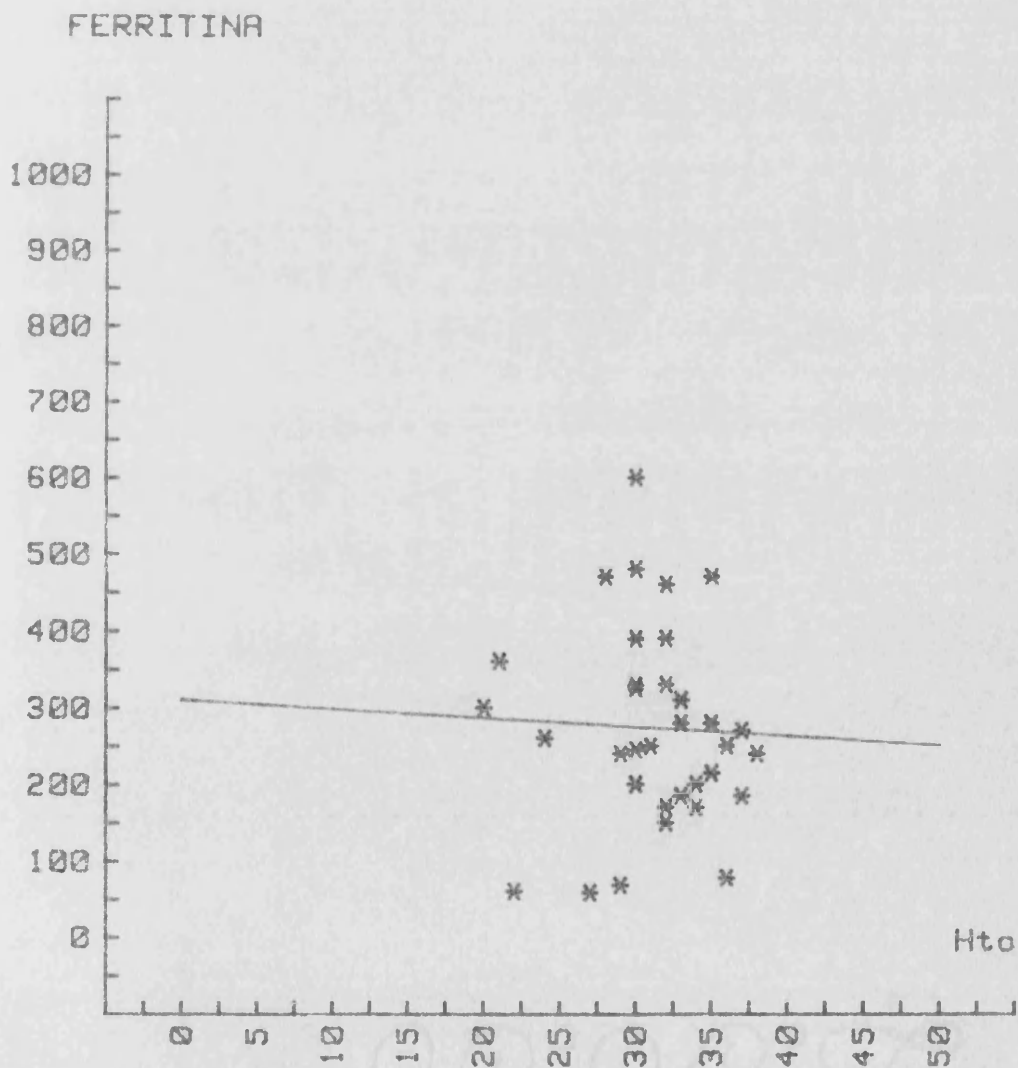


FIG 5.- 6:GRUPO INFLAMACIONES. CRONICAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 35
 Desviacion tipica: 122.324
 Coeficiente de correlacion: -0.2255
 $Y = 356.9768 + -1.662 * X$

FERRITINA

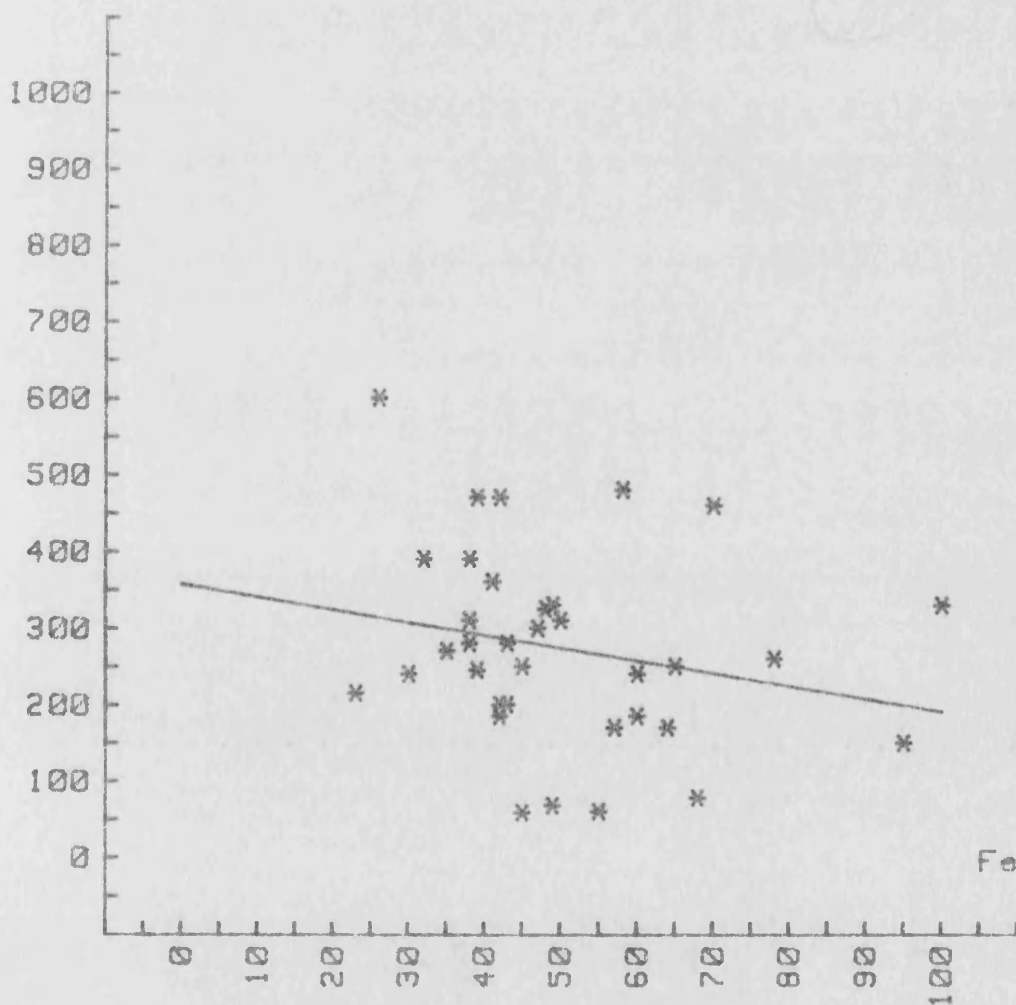


FIG 5.- 7:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 35
 Desviacion tipica: 119.299
 Coeficiente de correlacion: $-.3118$
 $Y = 430.1508 + -.5996 * X$

FERRITINA

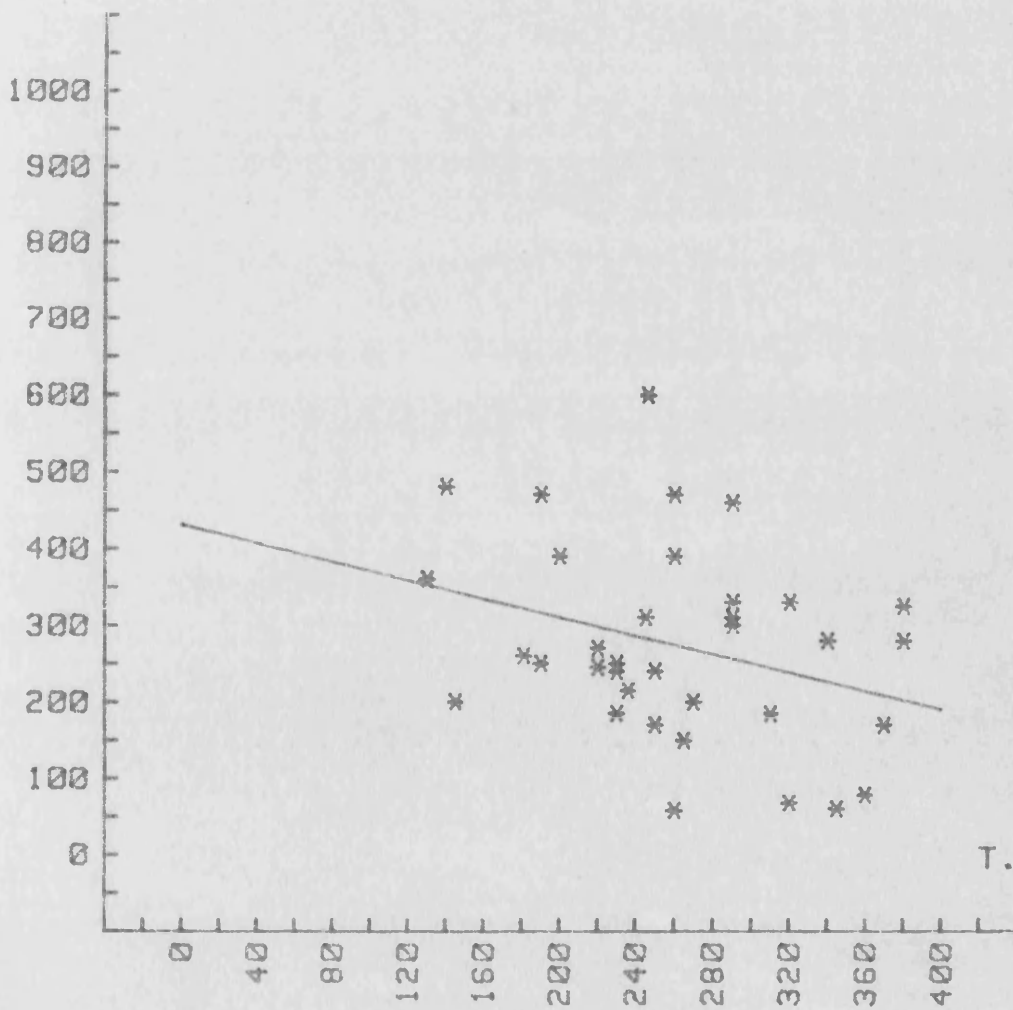


FIG 5.- 8:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 35
 Desviacion tipica: 125.367
 Coeficiente de correlacion: .055
 $Y = 256.7822 + .838 * X$

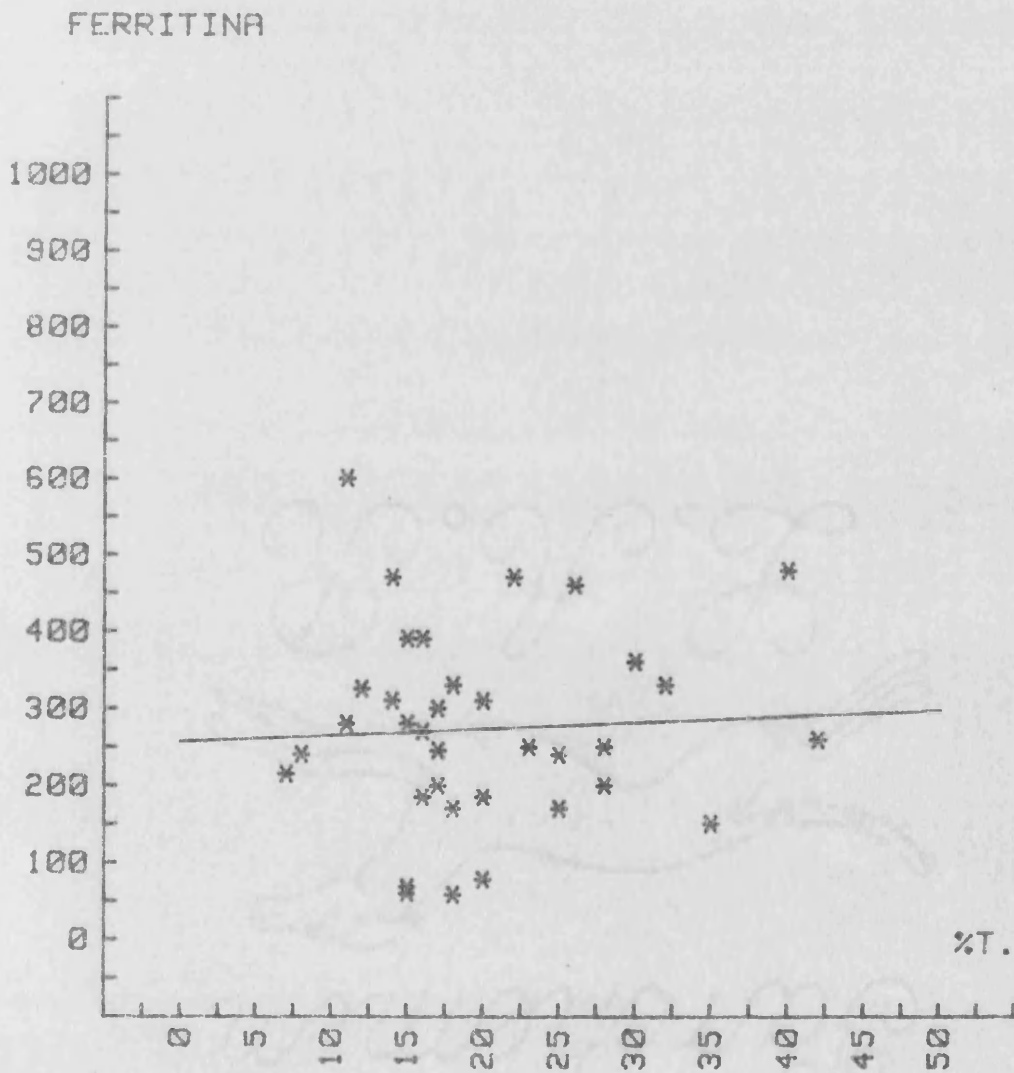


FIG 5.- 9:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 31
 Desviacion tipica: 60.089
 Coeficiente de correlacion: .8912
 $Y = 54.2006 + 141.6078 * X$

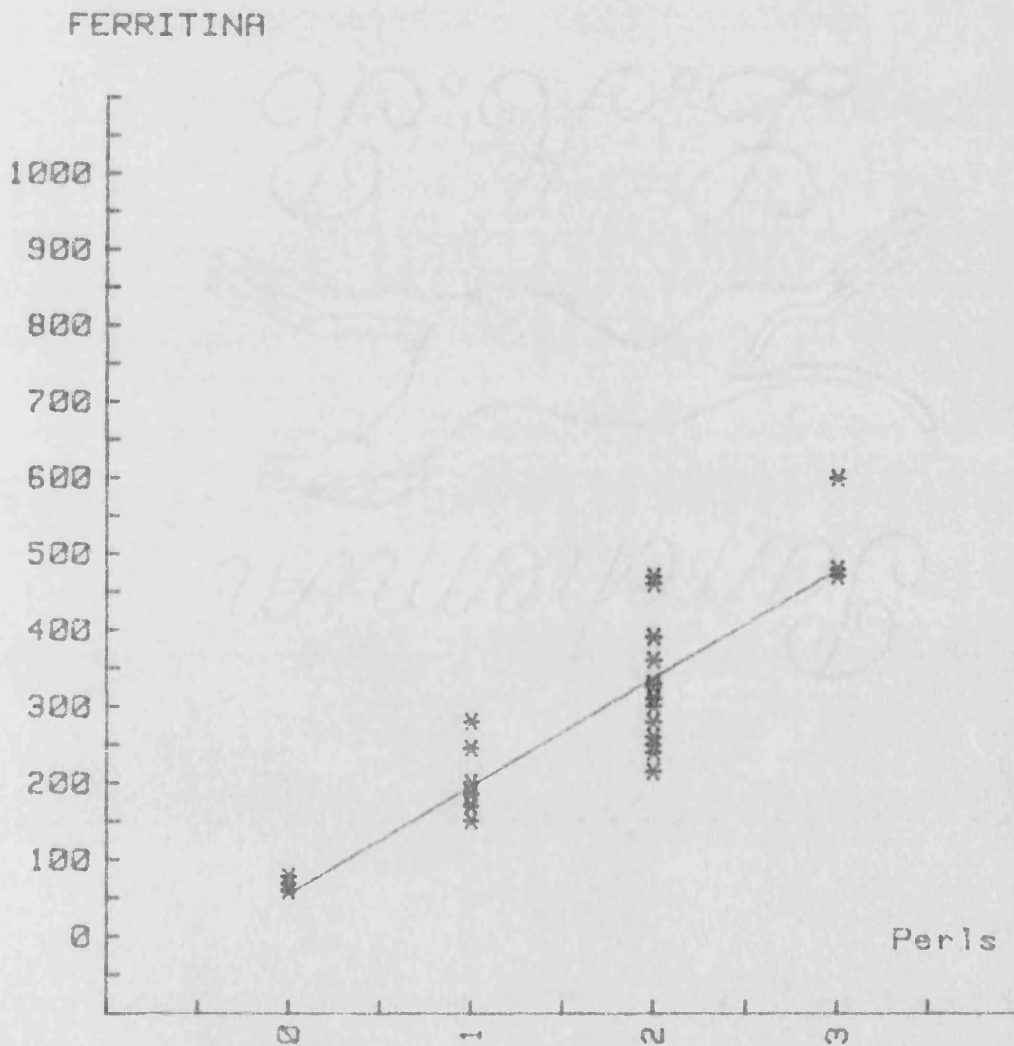


FIG 5.- 10:GRUPO INFLAMACIONES CRONICAS

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

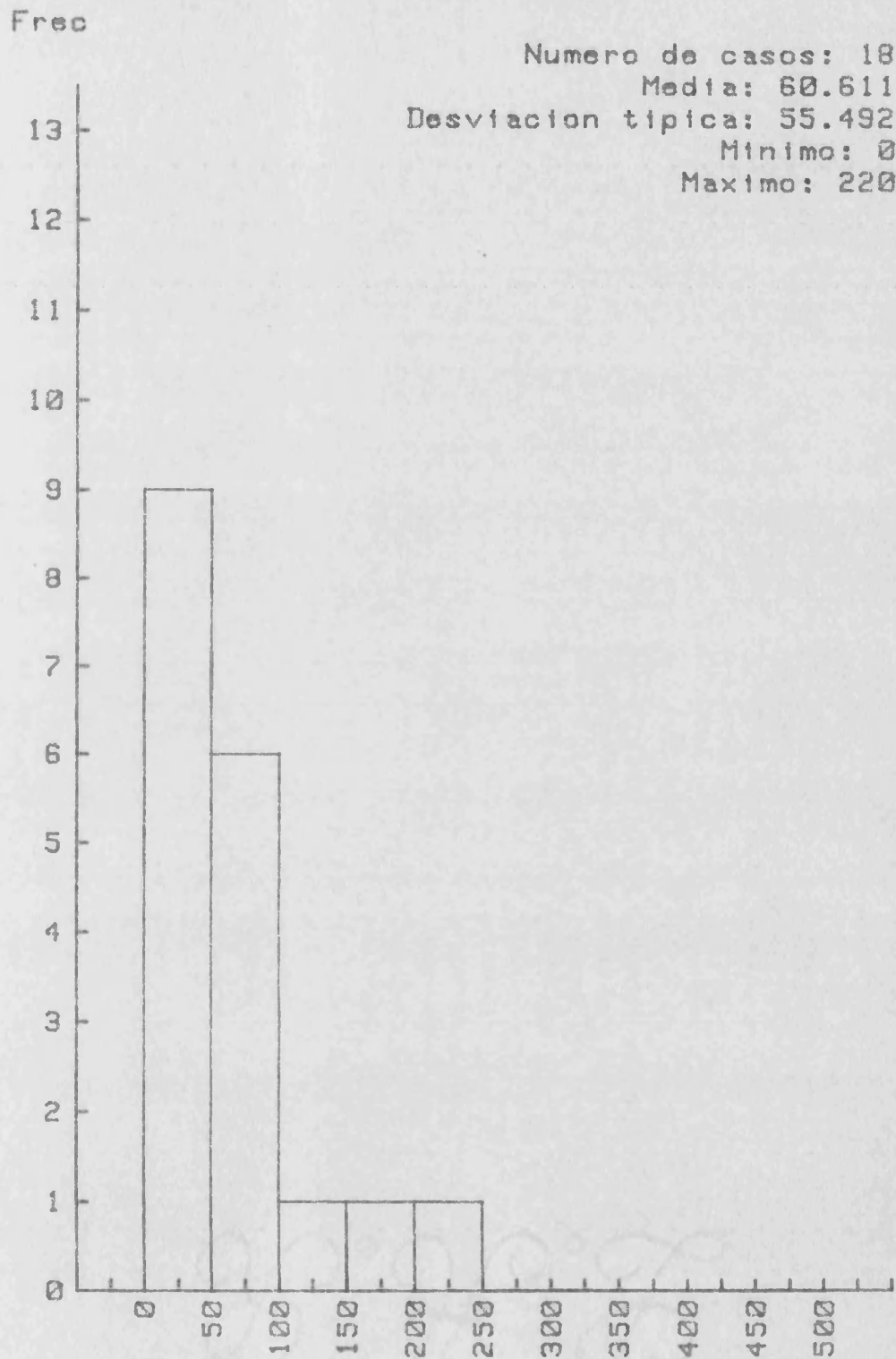


FIG. 6 .- 1: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

VALORES FERRITINA VARONES

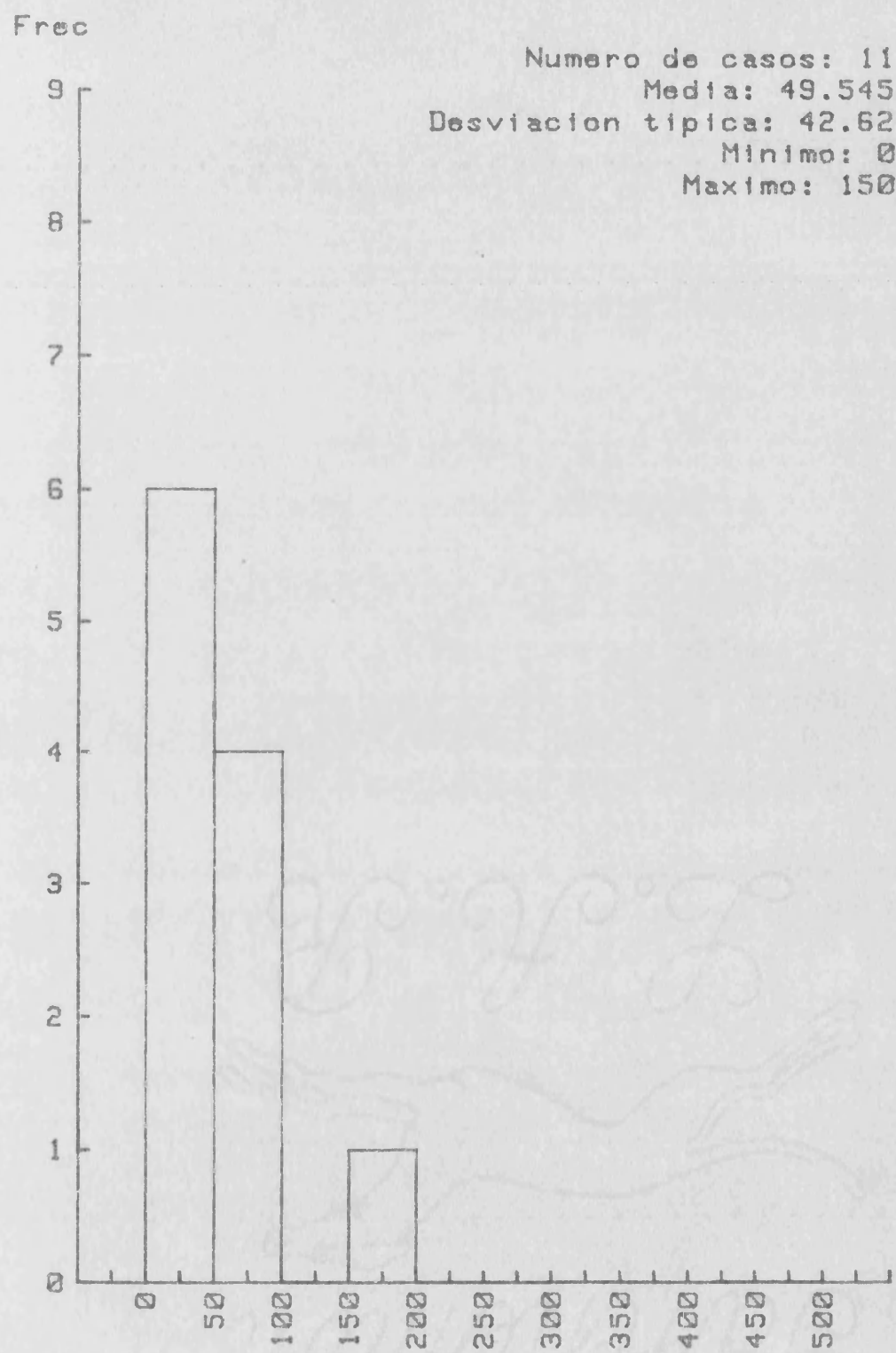


FIG. 6 .- 2: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

VALORES FERRITINA HEMBRAS

Frec

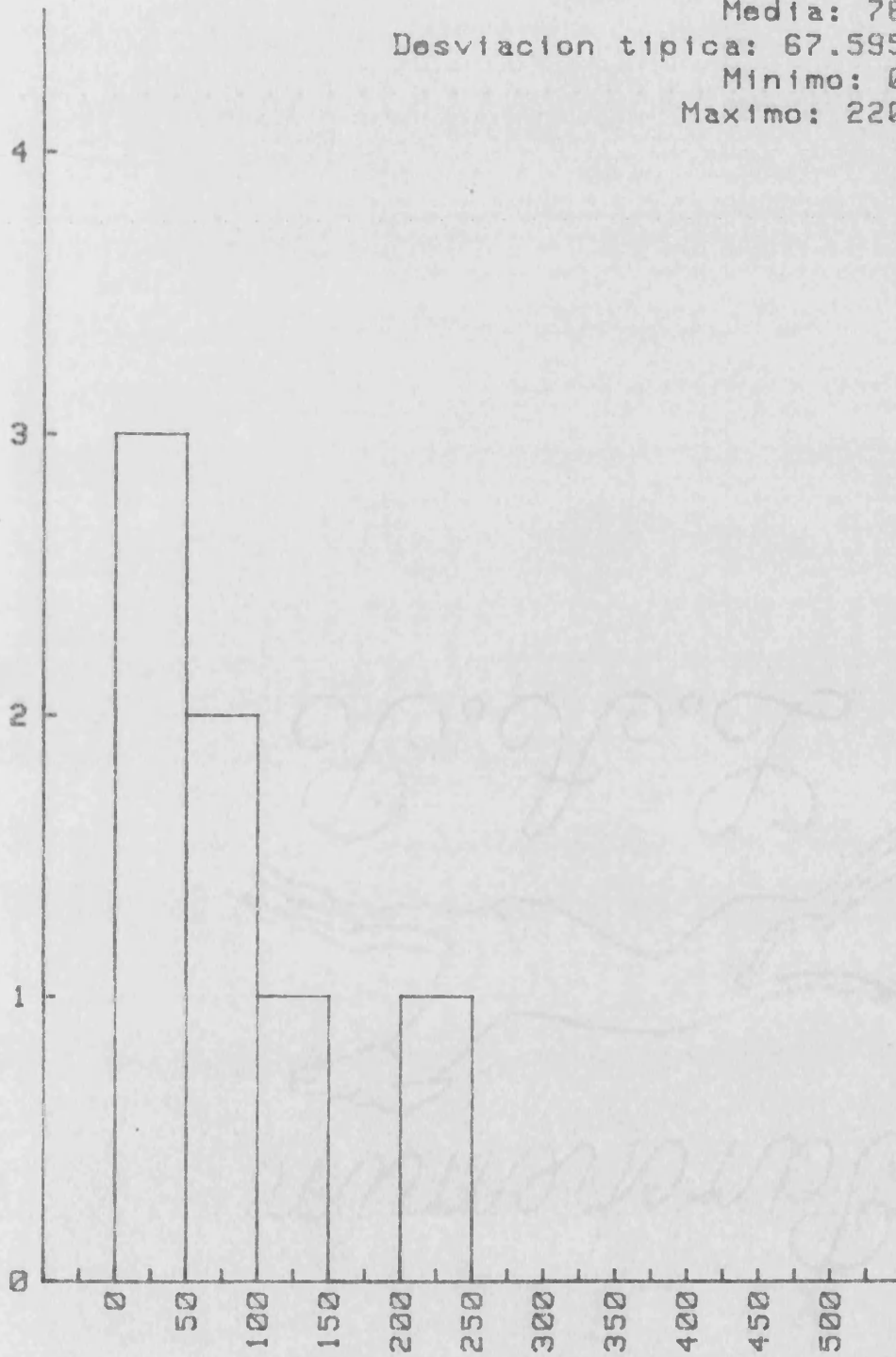


FIG. 6 .- 3: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

RELACION FERRITINA CON EDAD

Numero de casos: 18
Desviacion tipica: 54.407
Coeficiente de correlacion: $-.1968$
 $Y = 122.6243 + -.9809 * X$

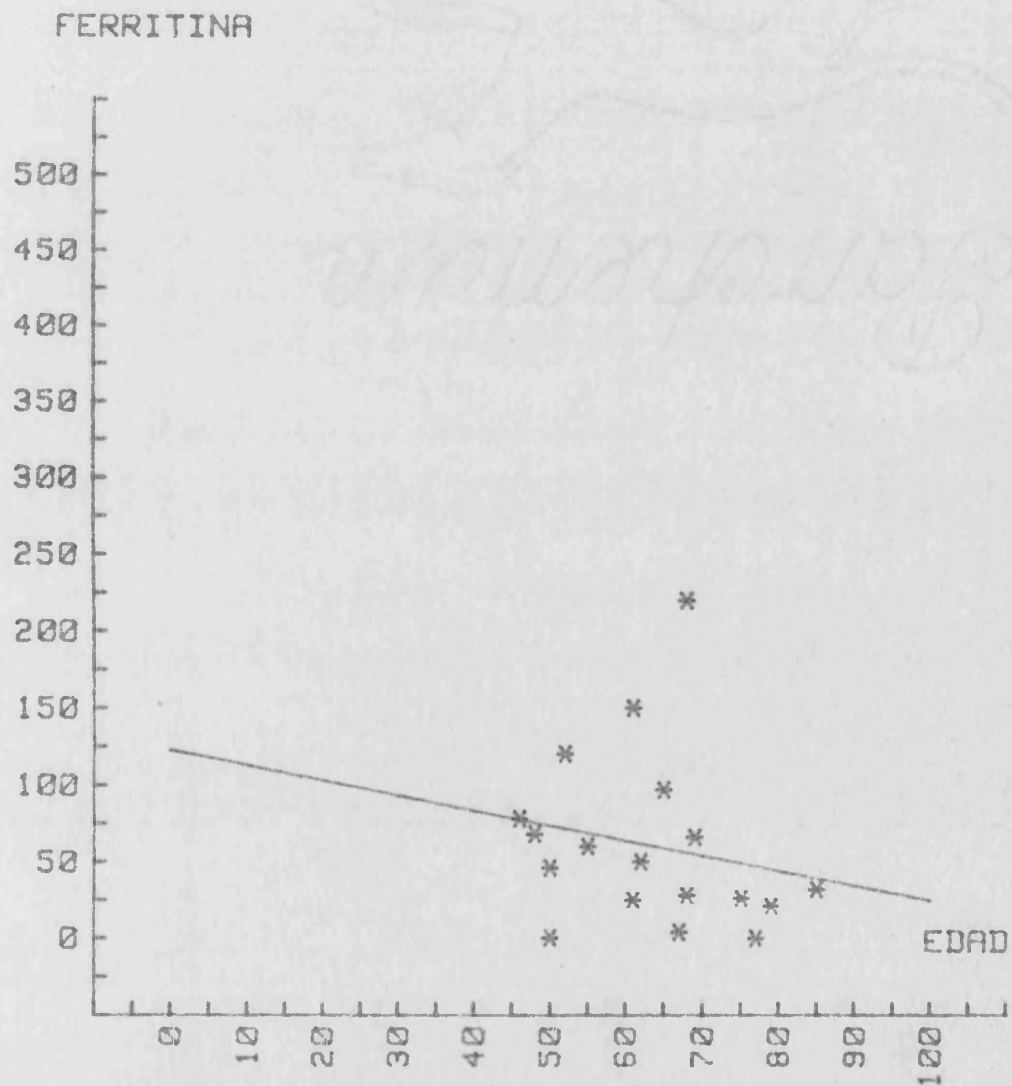


FIG 6.- 4: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe



RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 55.145
 Coeficiente de correlacion: .1116
 $Y = 21.939 + 1.4502 * X$

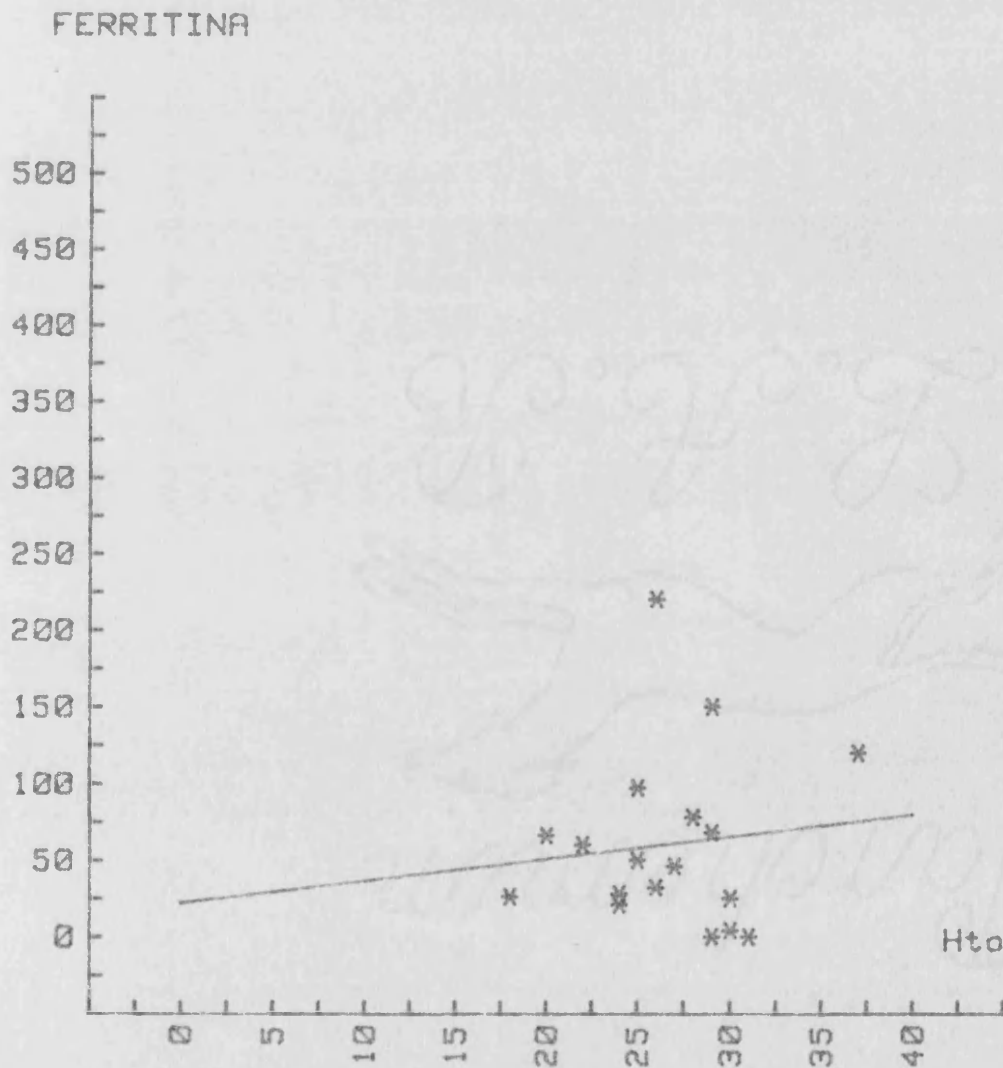


FIG 6.- 5: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 55.009
 Coeficiente de correlacion: .1317
 $Y = 14.3803 + 5.6113 * X$

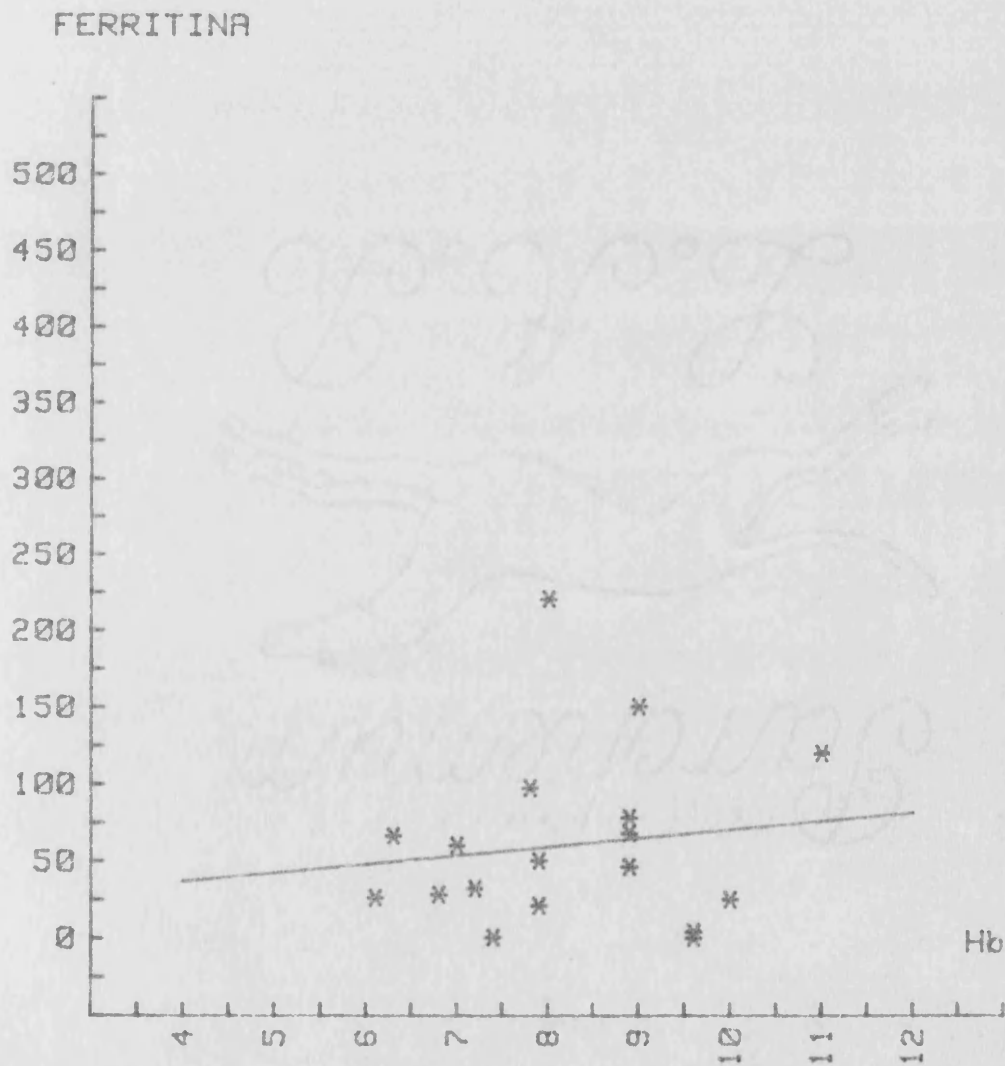


FIG 6.- 6: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 55.458
 Coeficiente de correlacion: .0347
 $Y = 54.7354 + .1264 * X$

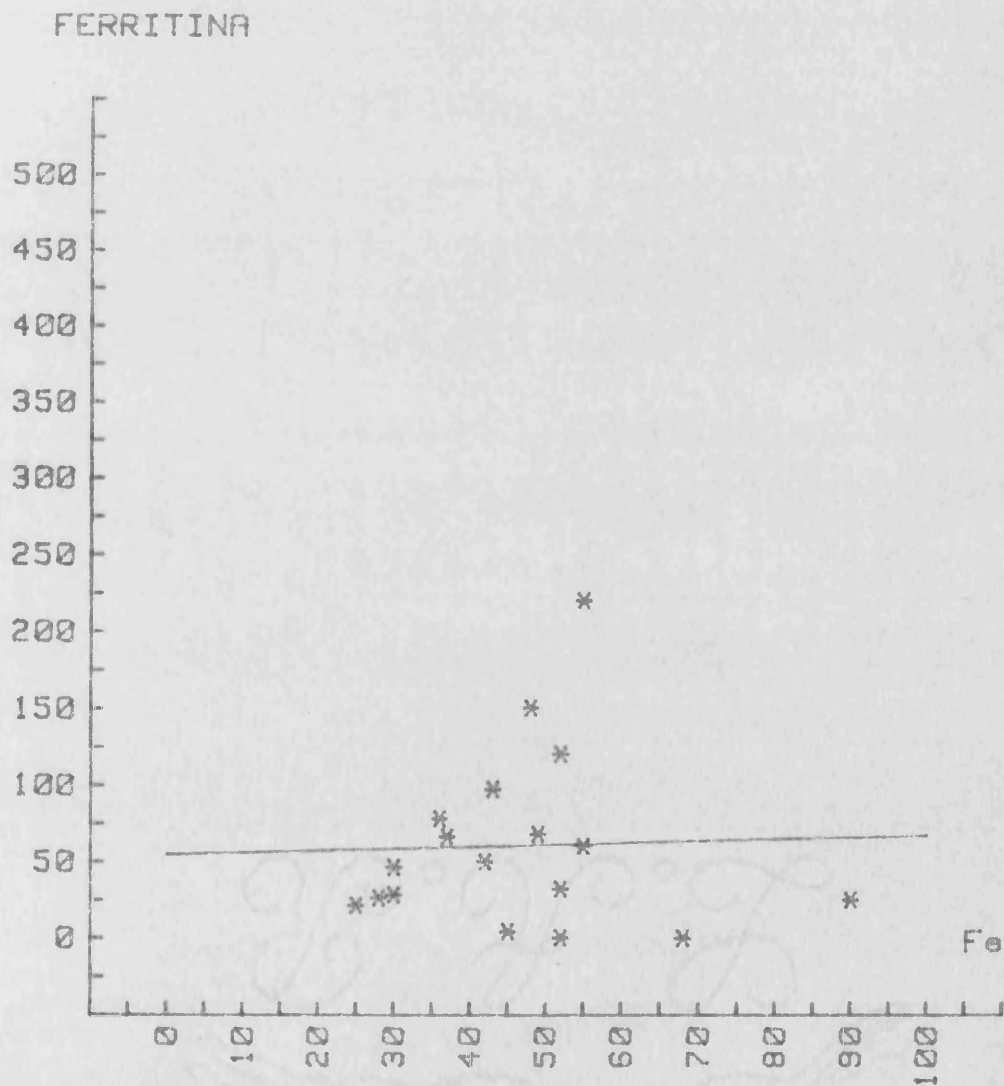


FIG 6.- 7: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 51.058
 Coeficiente de correlacion: $-.3917$
 $Y = 220.1701 + -.4635 * X$

FERRITINA

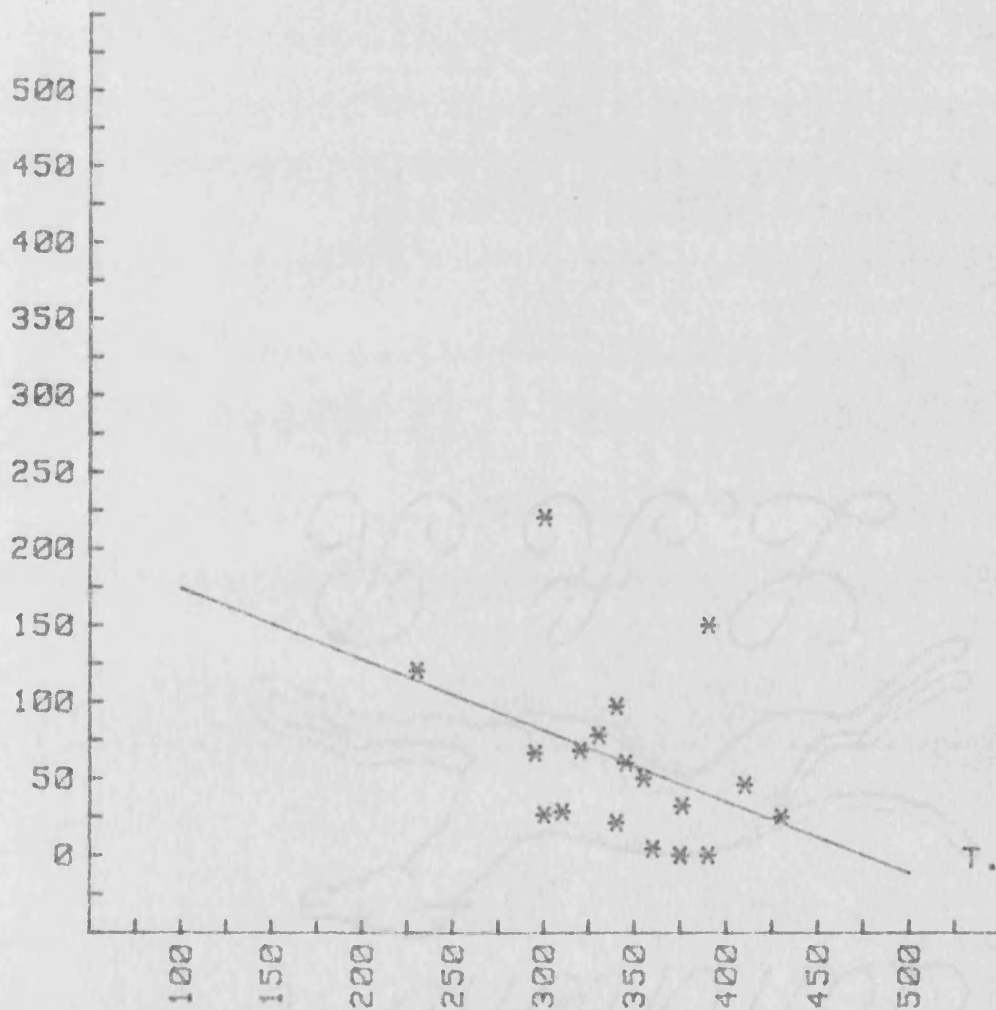


FIG 6.- 8: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 51.307
 Coeficiente de correlacion: .381
 $Y = -5.0248 + 4.9227 * X$

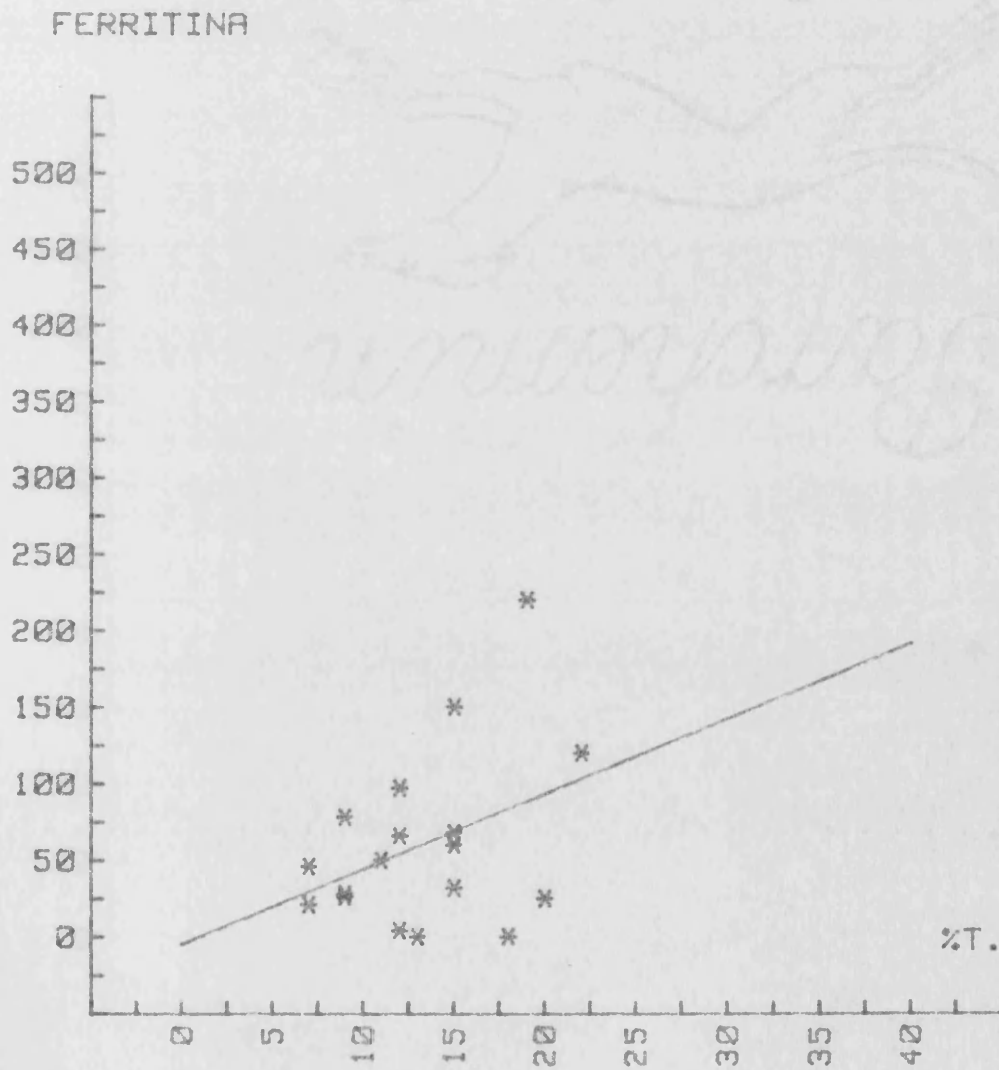


FIG 6.- 9: PROCESO CRONICO Y PERDIDA DE Fe

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 49
 Desviacion tipica: 53.78
 Coeficiente de correlacion: .9356
 $Y = 48.1026 + 144.1759 * X$

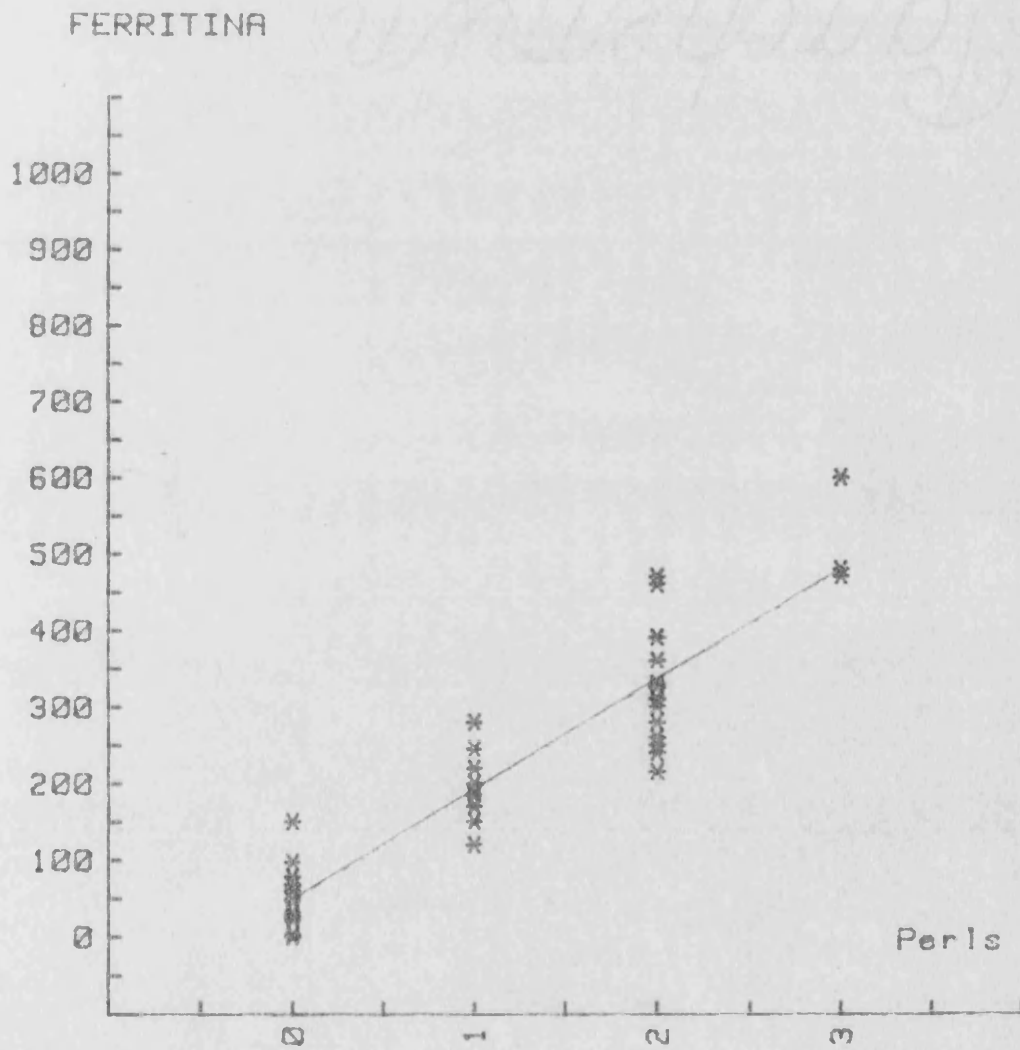


FIG 6.- 10: PROCESO CRONICO-GRUPOS 5 Y 6

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

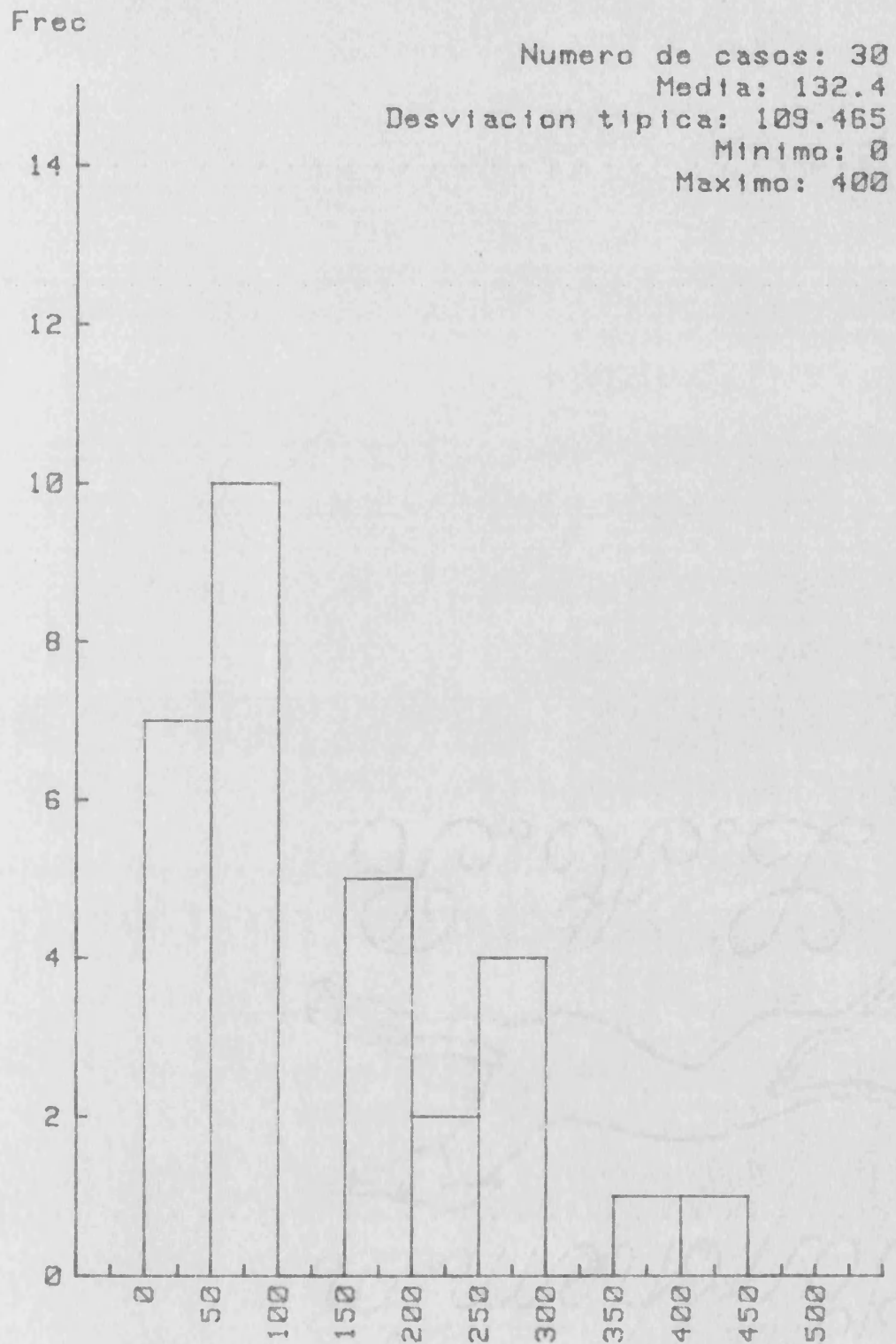


FIG. 7 .- 1:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

VALORES FERRITINA VARONES

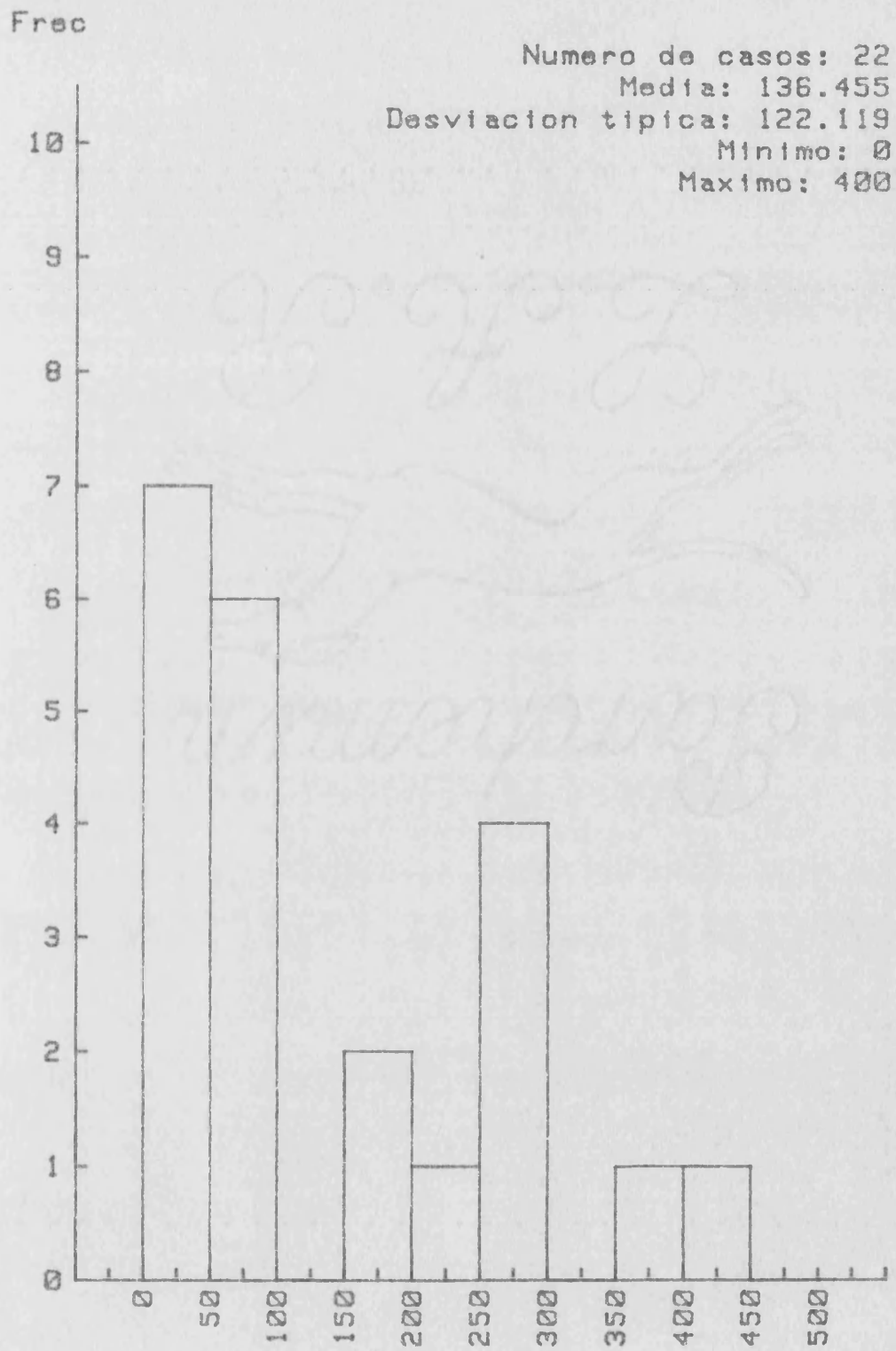


FIG. 7 .- 2:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

VALORES FERRITINA HEMBRAS

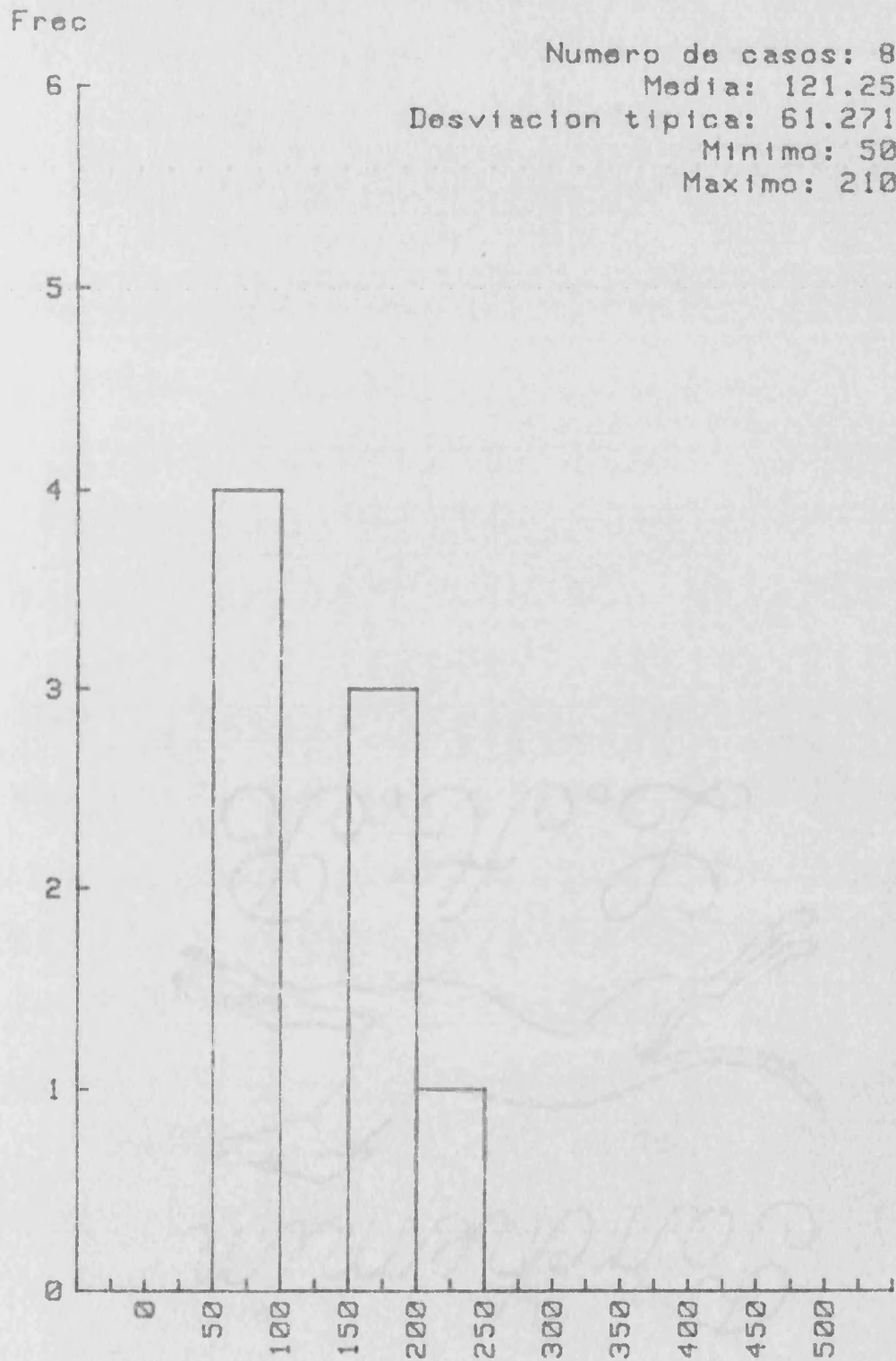


FIG. 7 .- 3:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

RELACION FERRITINA CON EDAD

Numero de casos: 30
 Desviacion tipica: 106.697
 Coeficiente de correlacion: $-.2234$
 $Y = 258.3582 + -2.1957 * X$

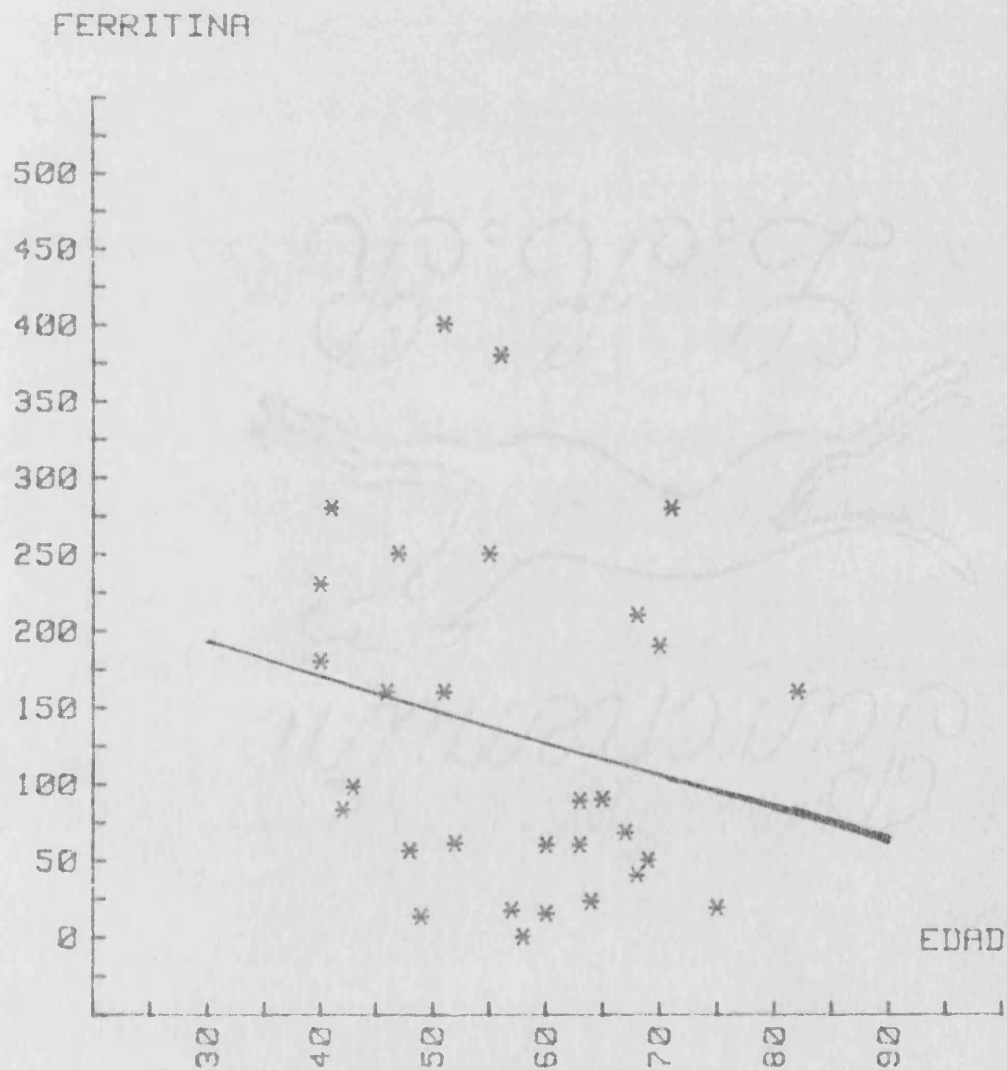


FIG 7.- 4:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 30
 Desviacion tipica: 109.352
 Coeficiente de correlacion: -.0454
 $Y = 161.7922 + -3.3553 * X$

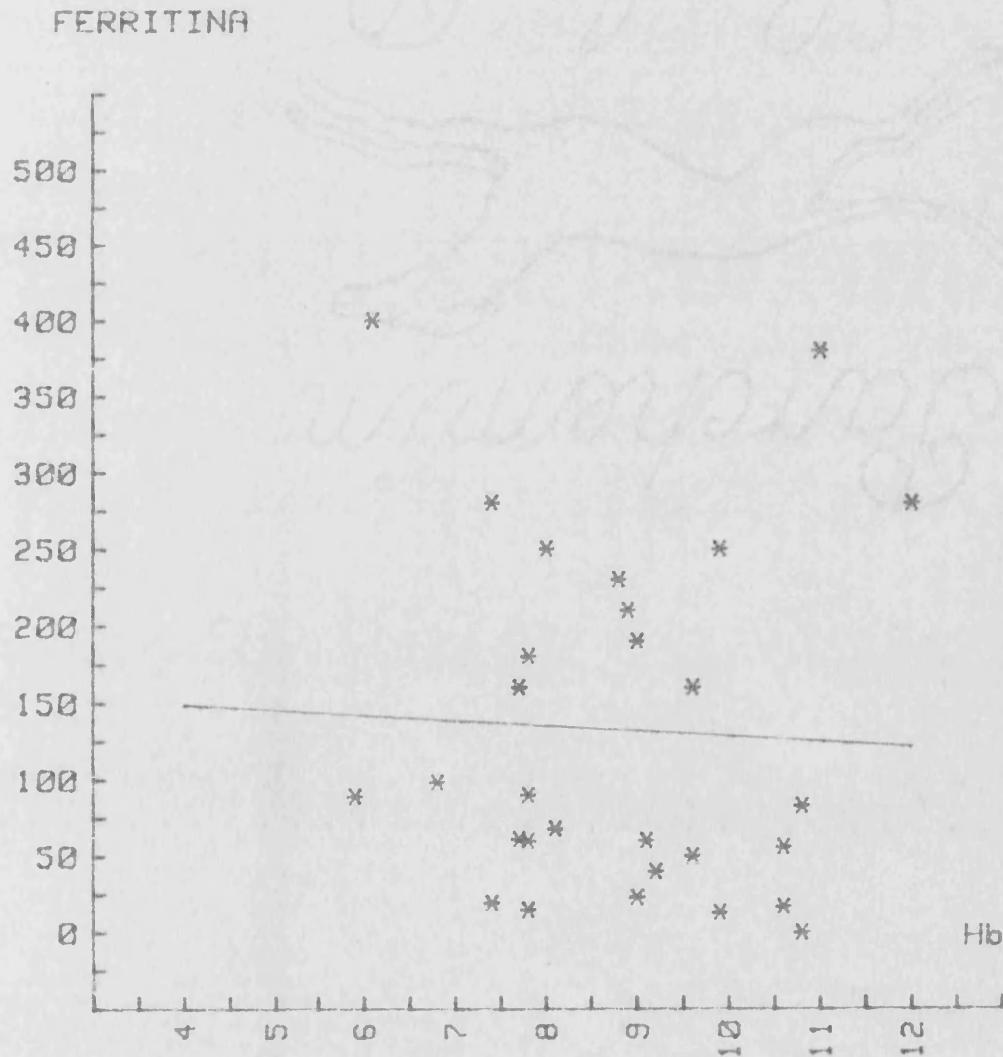


FIG 7.- 5:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 30
 Desviacion típica: 109.395
 Coeficiente de correlacion: $-.0357$
 $Y = 158.8973 + -.9374 * X$

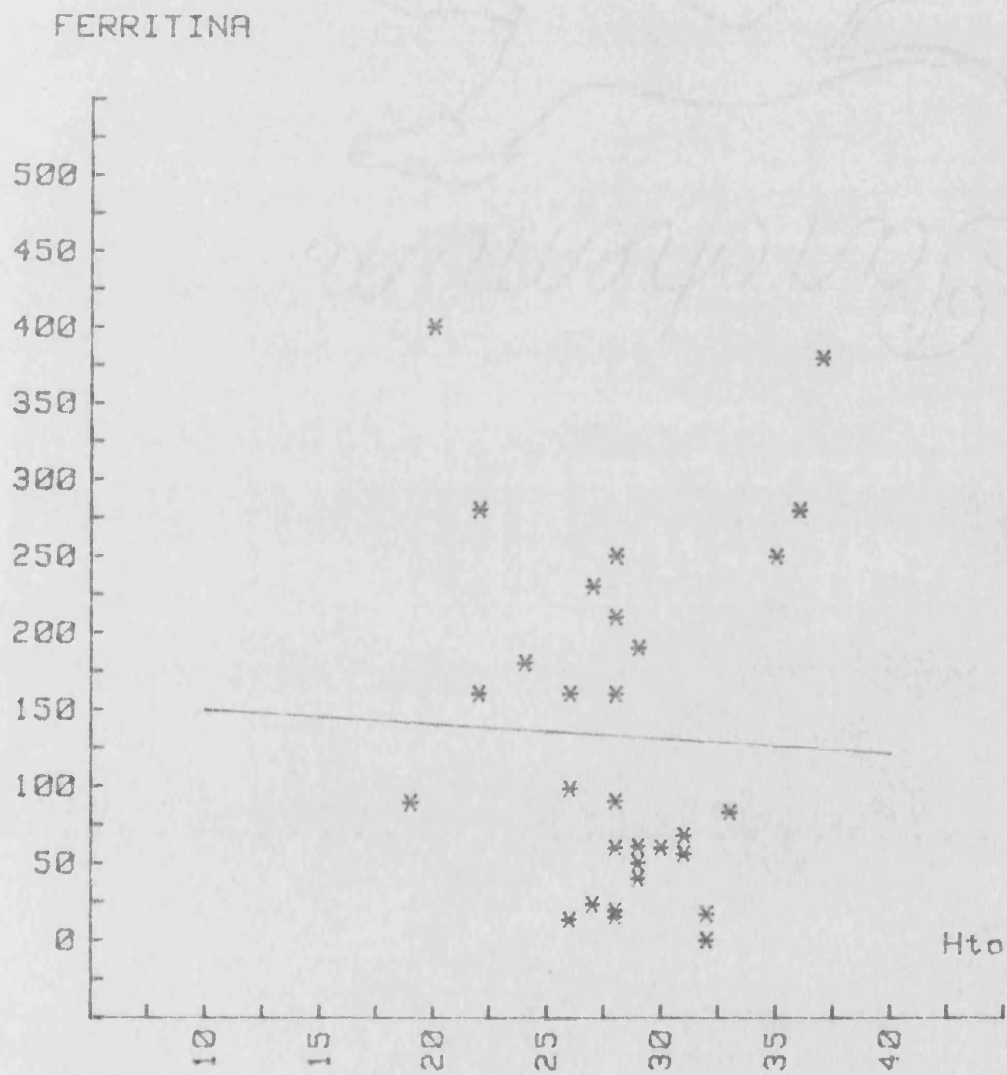


FIG 7.- 6:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 30
 Desviacion tipica: 109.098
 Coeficiente de correlacion: .0818
 $Y = 111.9503 + .3958 * X$

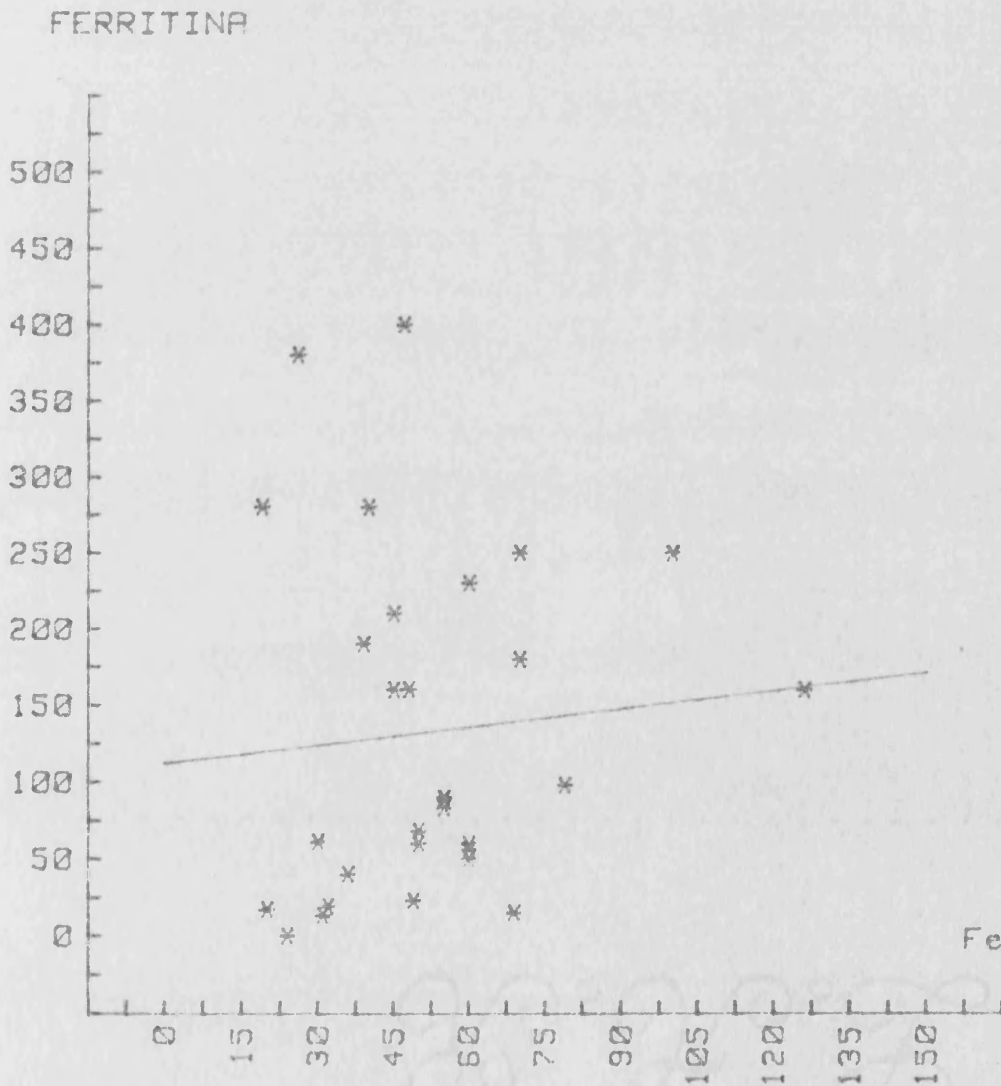


FIG 7.- 7:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 30
 Desviacion tipica: 81.368
 Coeficiente de correlacion: $-.6689$
 $Y = 391.2597 + -.8577 * X$

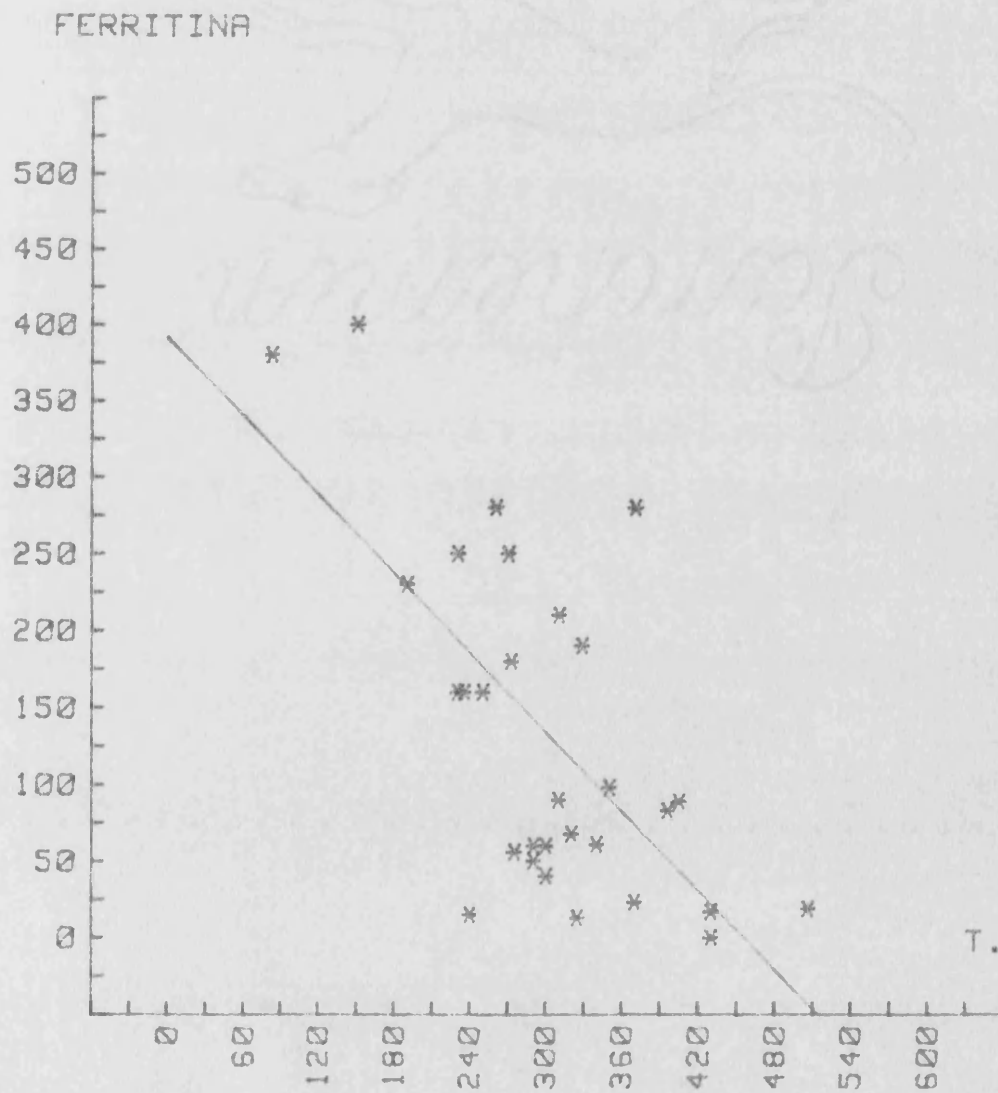


FIG 7.- 8:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 30
 Desviacion tipica: 96.87
 Coeficiente de correlacion: .4657
 $Y = 40.7863 + 5.0709 * X$

FERRITINA

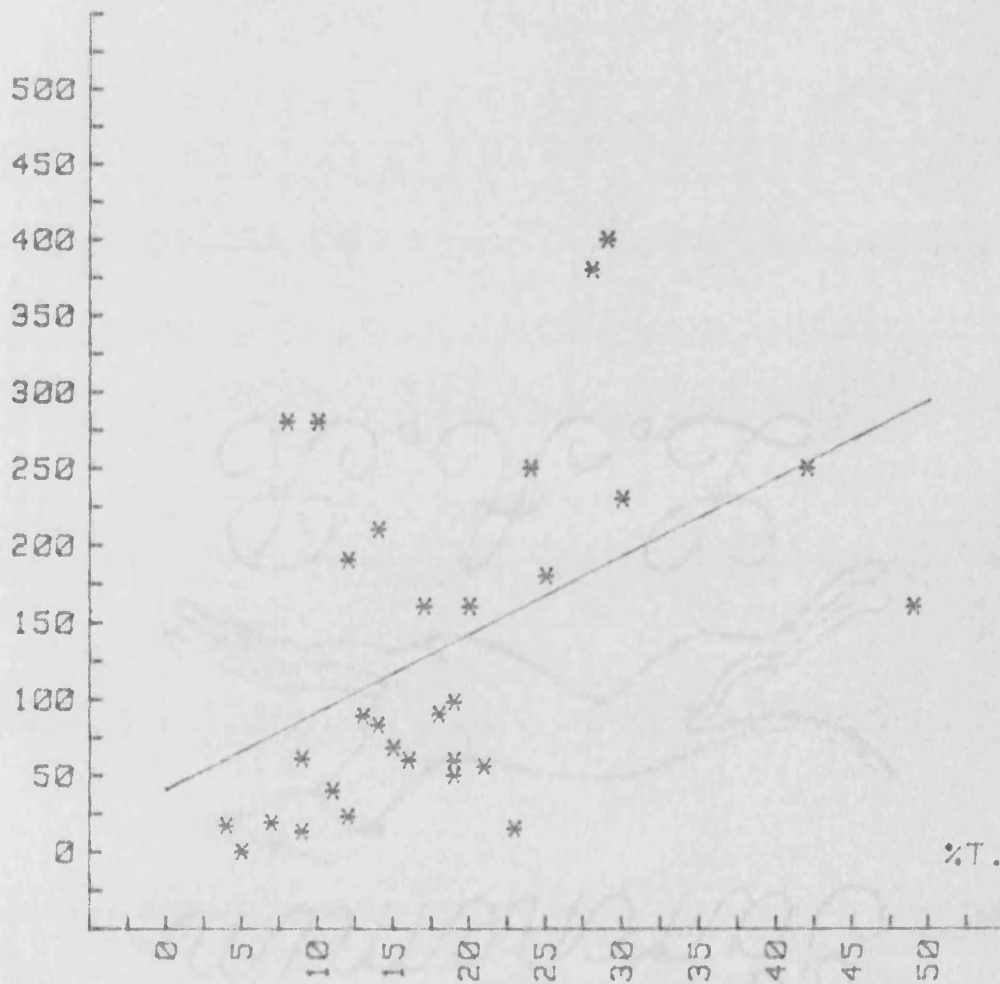


FIG 7.- 9:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

TRANSAMINASAS Y FERRITINA

Numero de casos: 30
 Desviacion típica: 103.335
 Coeficiente de correlacion: $-.3299$
 $Y = 215.6618 + -5.1291 * X$

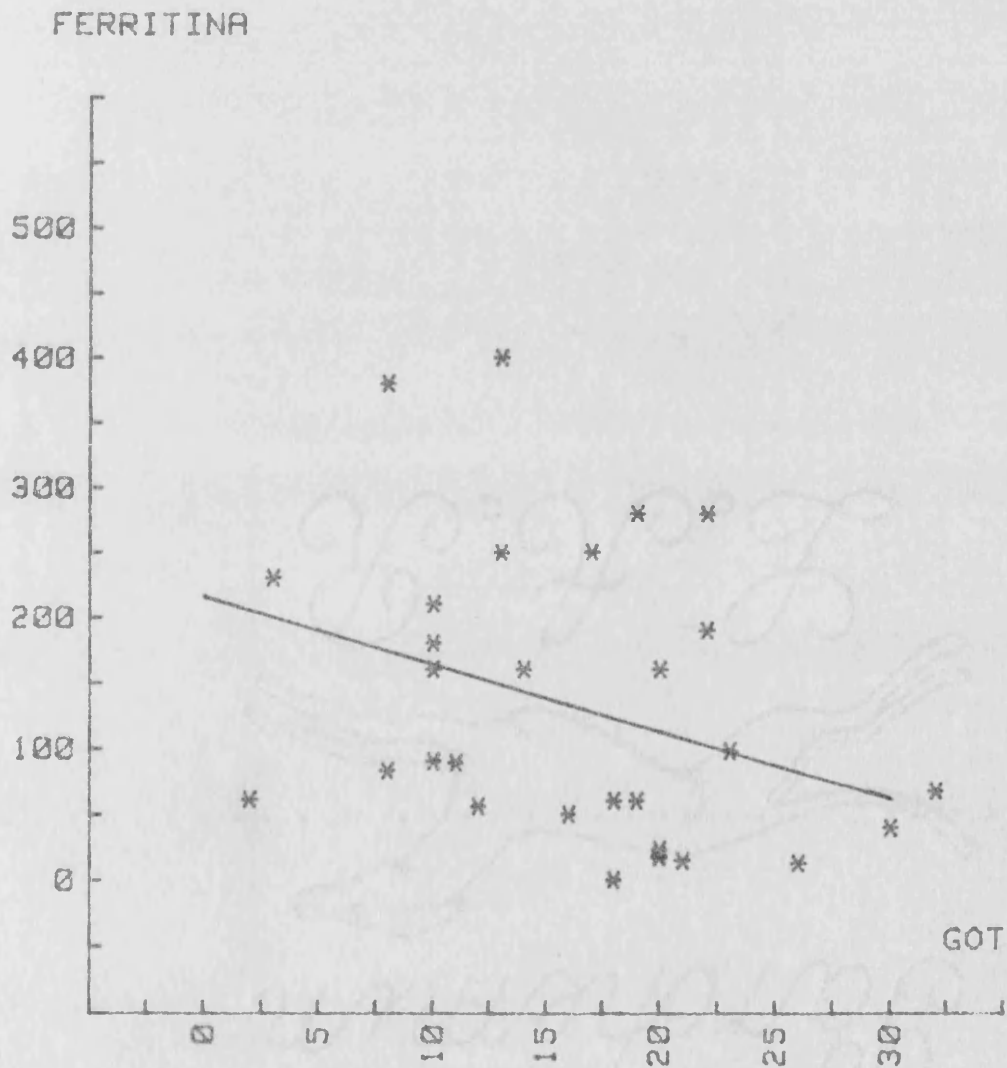


FIG 7.- 10: HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 28
Desviacion tipica: 63.405
Coeficiente de correlacion: .8265
 $Y = 79.5618 + 154.9187 * X$

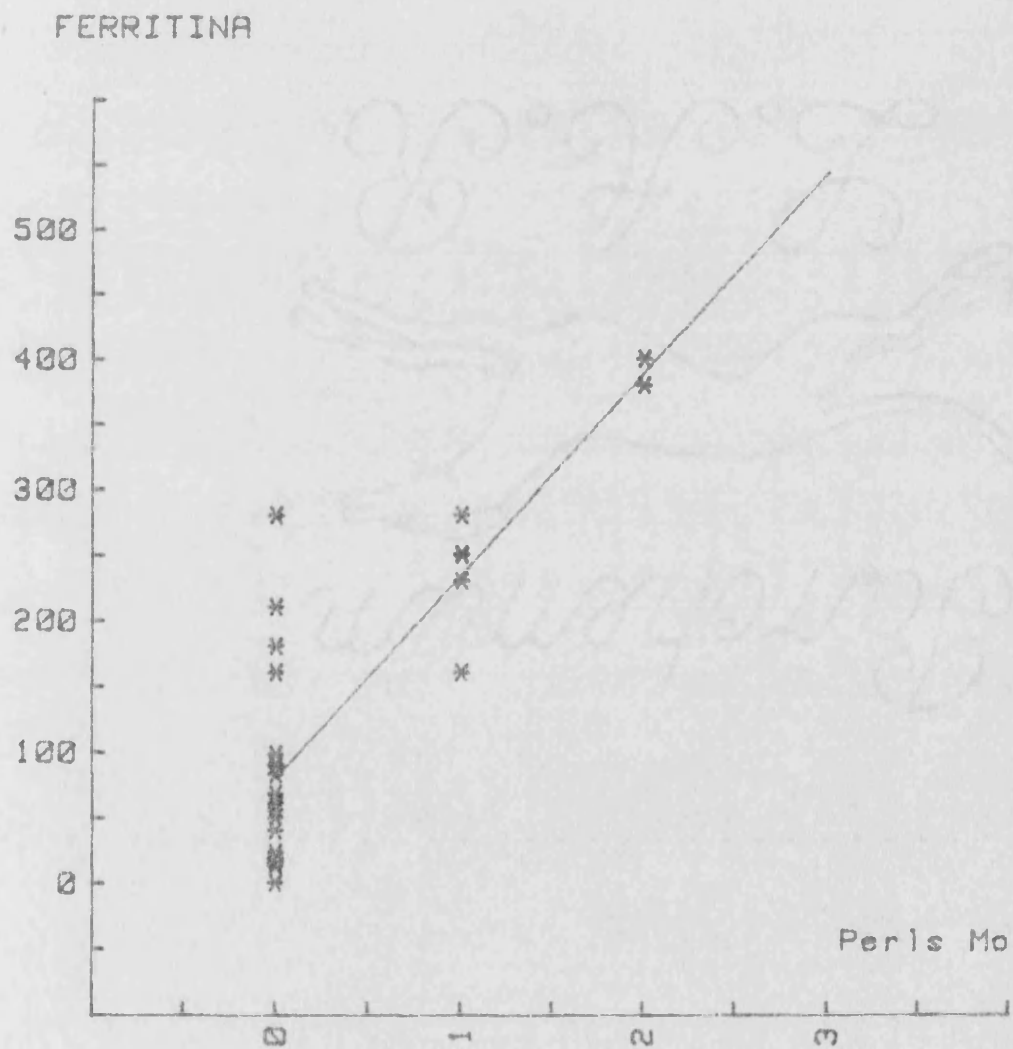


FIG 7.- 11:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

FERR/GOT Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 28
 Desviacion tipica: 8.033
 Coeficiente de correlacion: .7154
 $Y = 6.535 + 13.6912 * X$

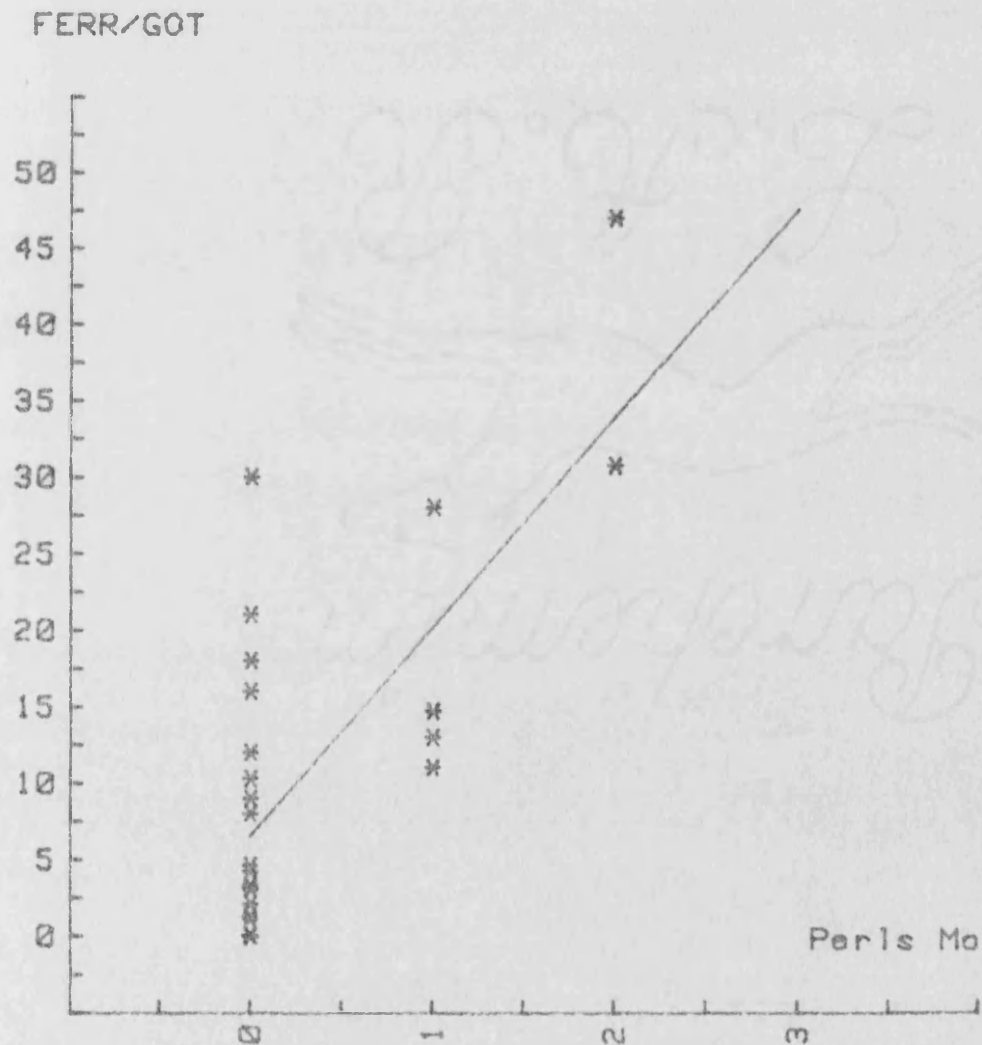


FIG 7.- 12:HEPATOPATIA CRONICA Y ANEMIA

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

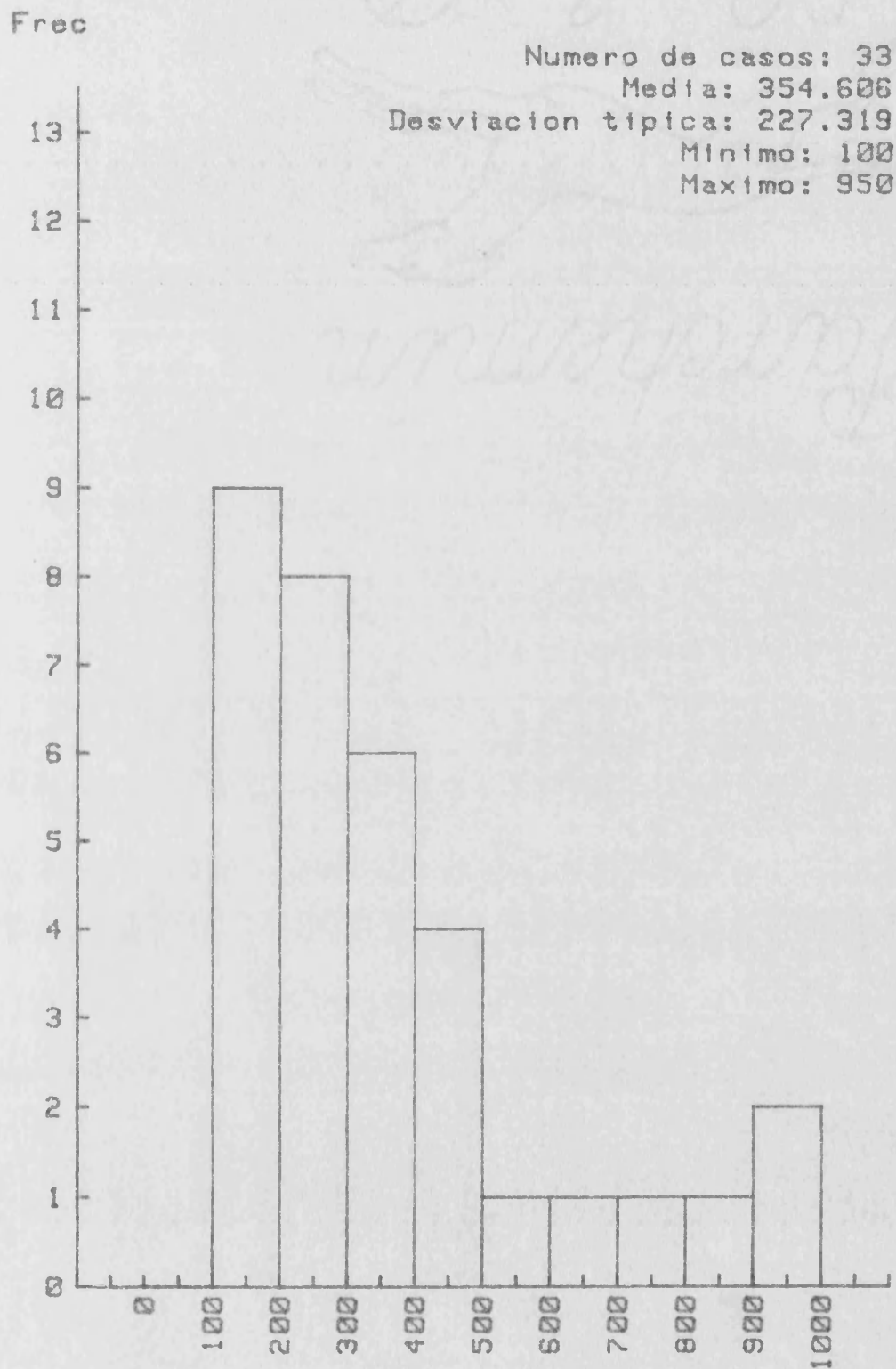


FIG. 8 .- 1:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

VALORES FERRITINA VARONES

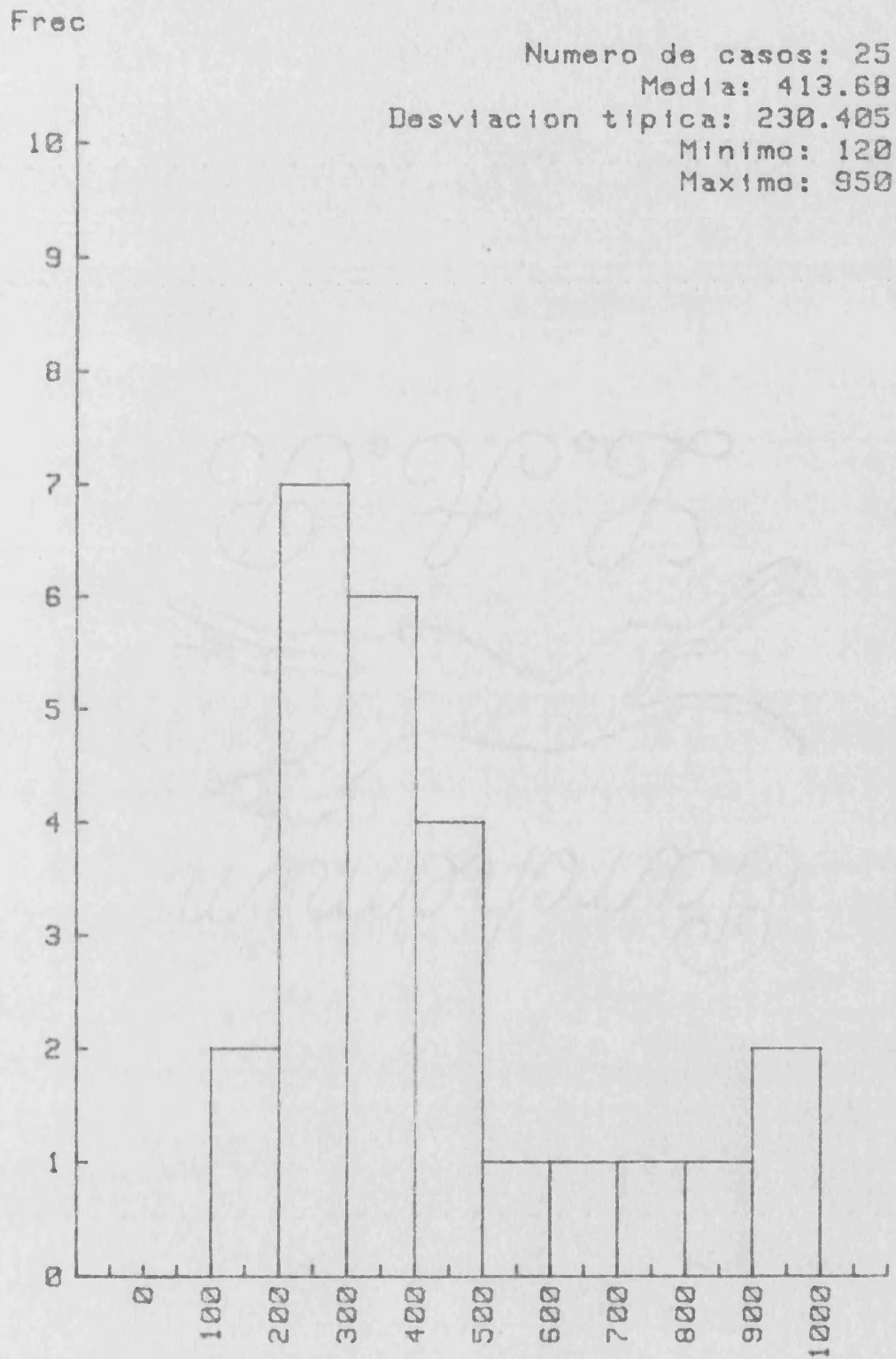


FIG. 8 .- 2:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

VALORES FERRITINA HEMBRAS

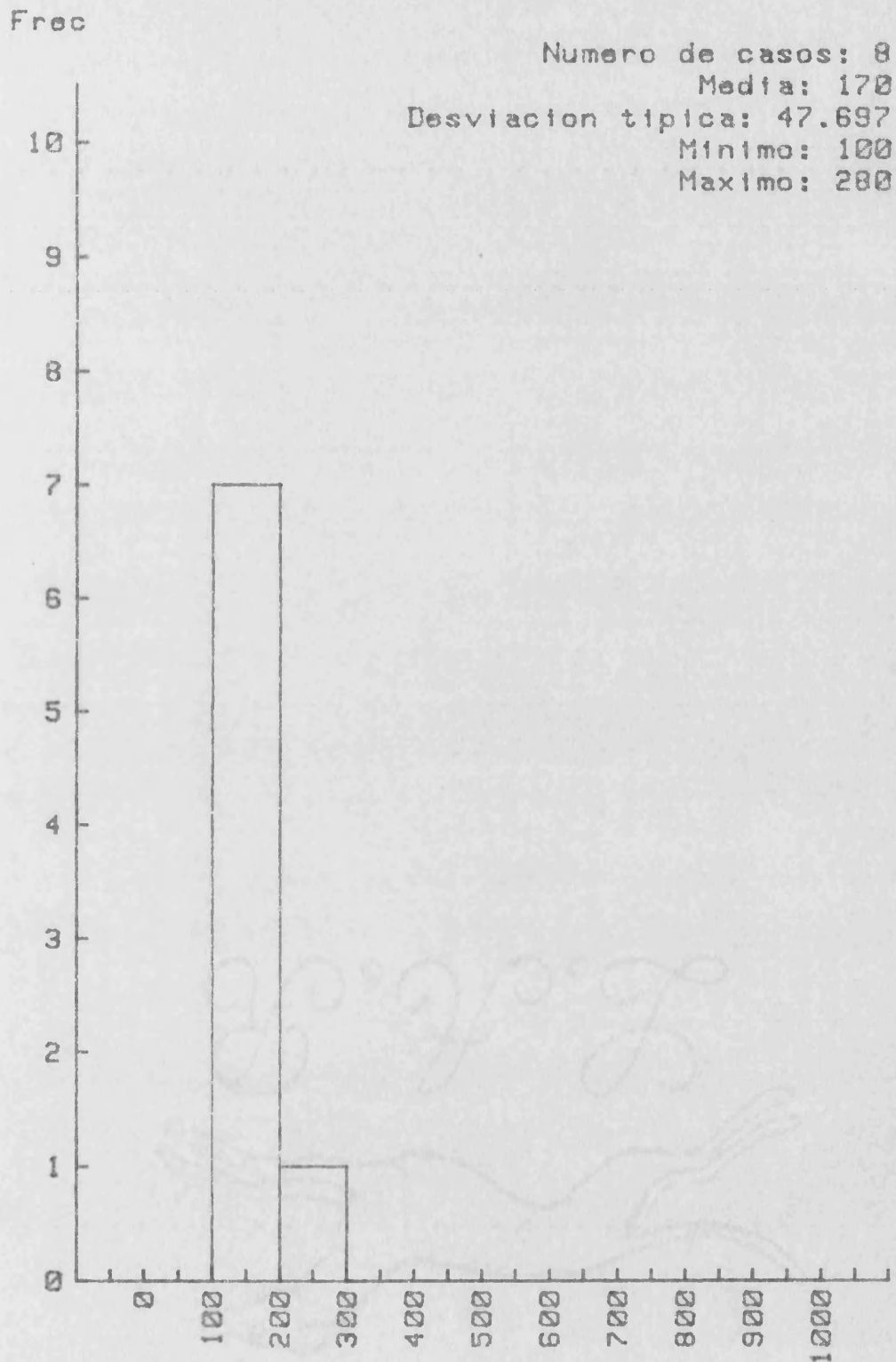


FIG. 8 .- 3:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 33
 Desviacion tipica: 211.88
 Coeficiente de correlacion: $-.3622$
 $Y = 581.3819 + -2.4102 * X$

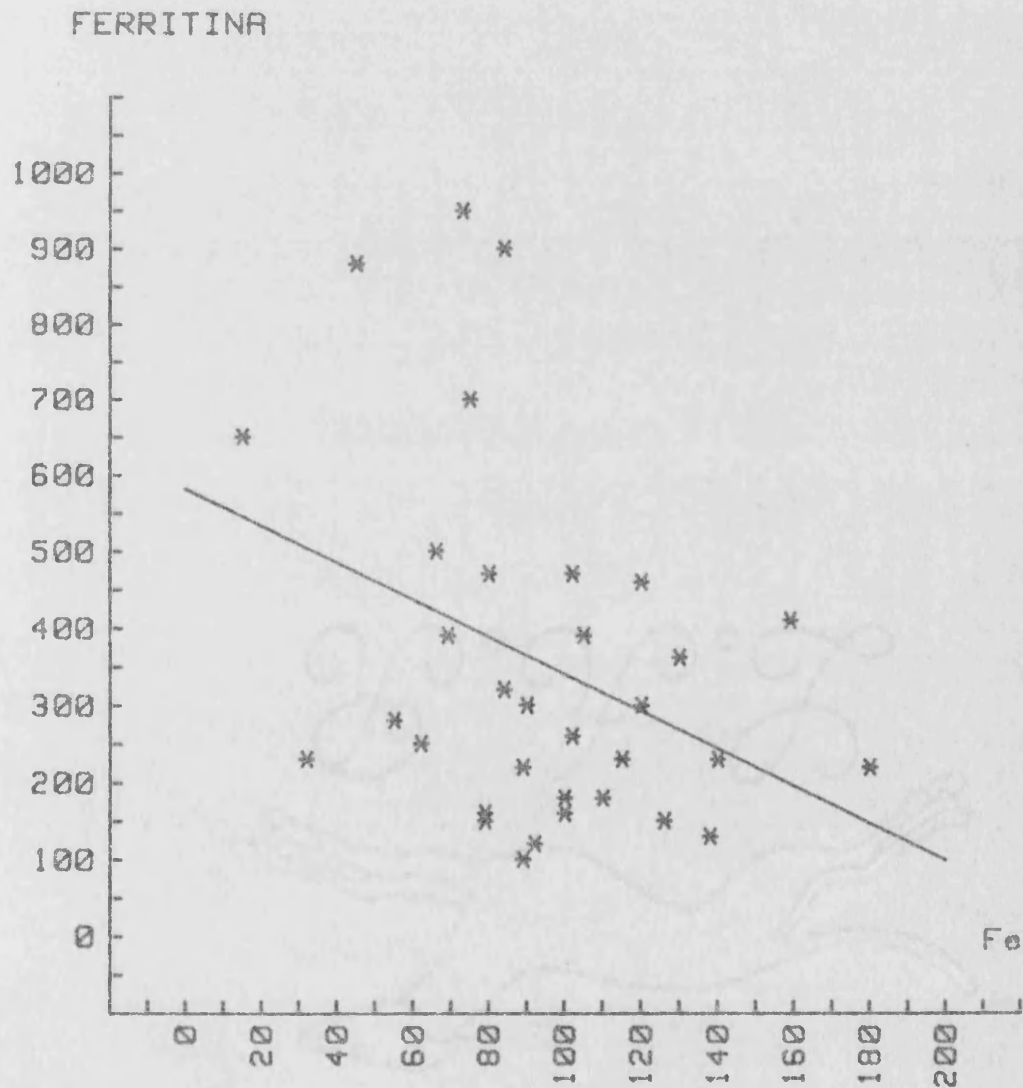


FIG 8.- 4:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 33
 Desviacion tipica: 227.202
 Coeficiente de correlacion: .0322
 $Y = 319.9808 + .1362 * X$

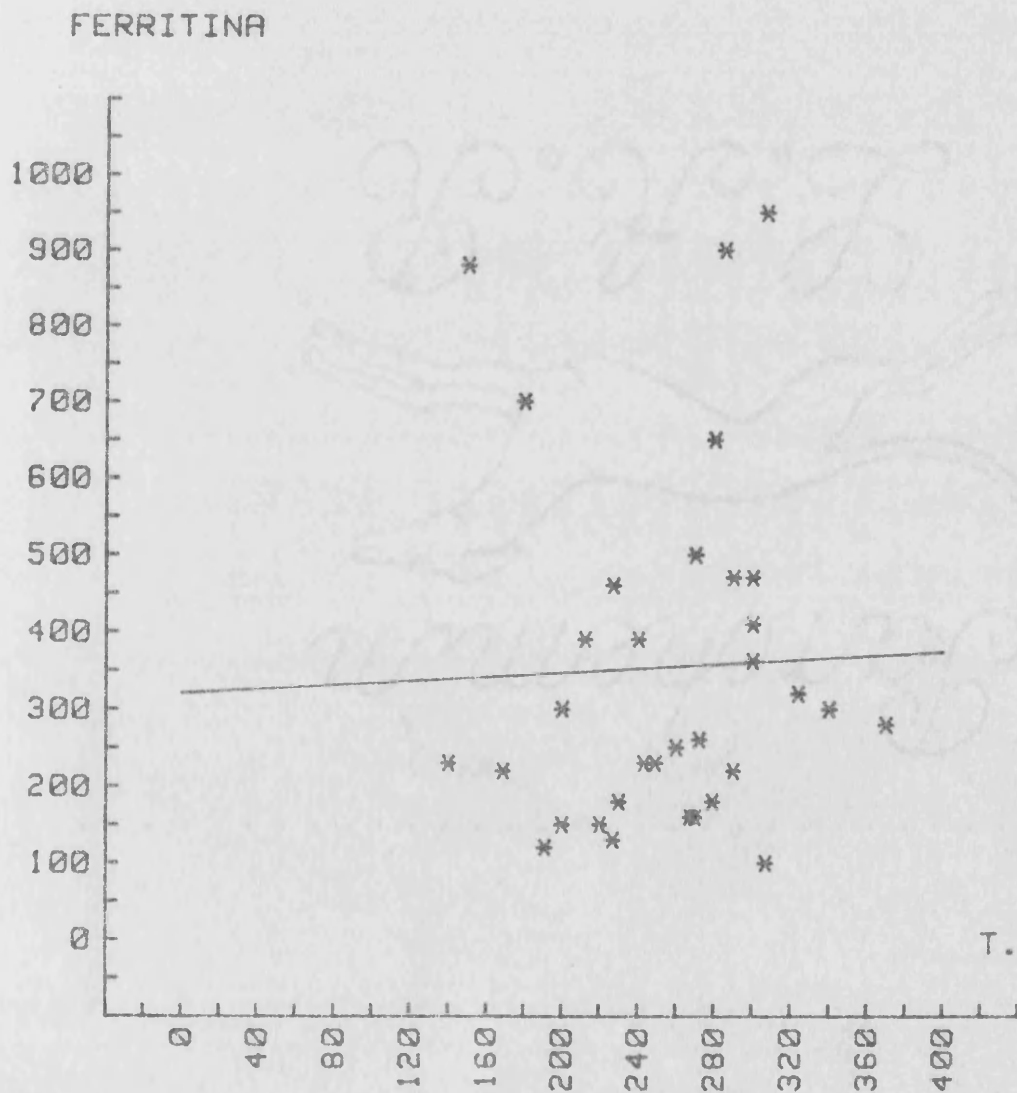


FIG 8.- 5:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 33
 Desviacion tipica: 216.598
 Coeficiente de correlacion: $-.3035$
 $Y = 570.2459 + -5.6254 * X$

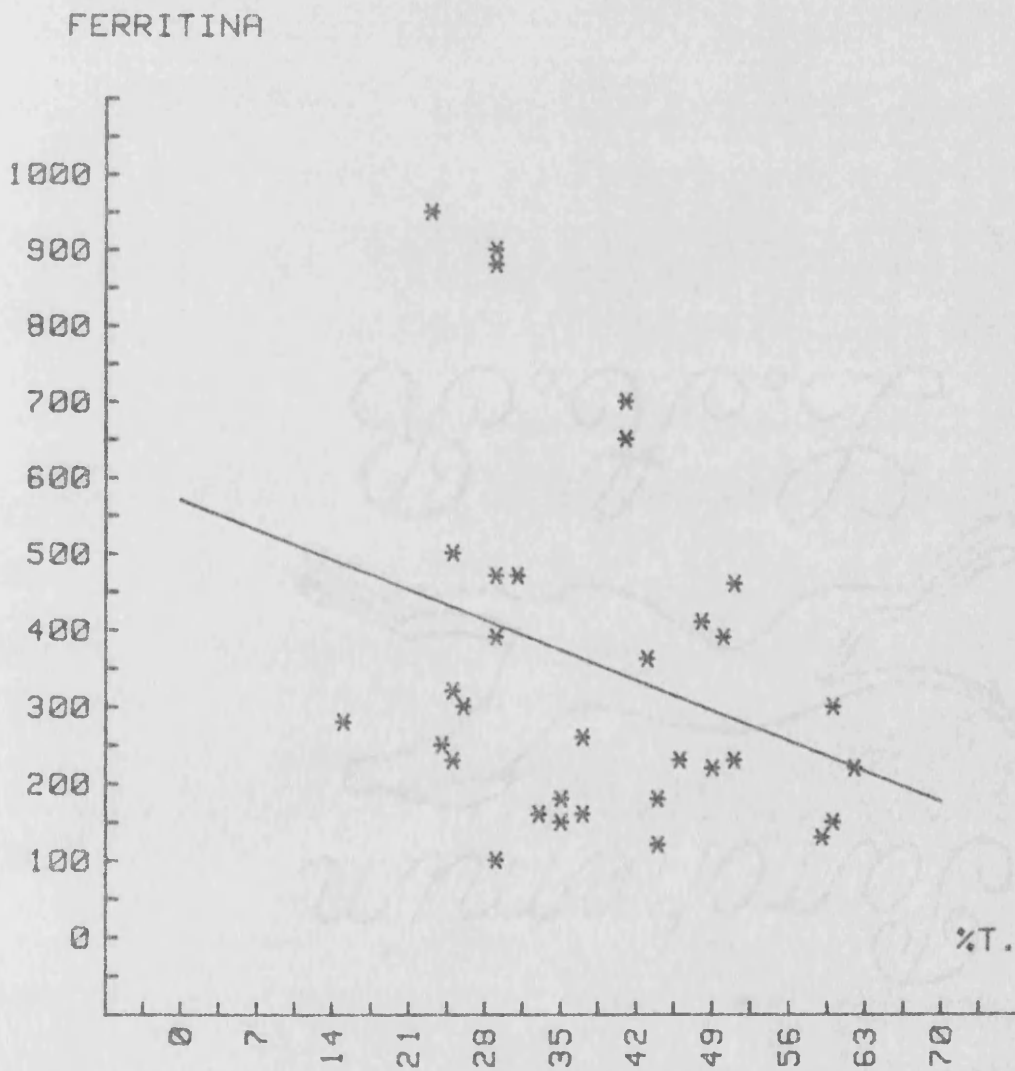


FIG 8.- 6:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

TRANSAMINASAS Y FERRITINA

Numero de casos: 33
 Desviacion tipica: 194.069
 Coeficiente de correlacion: .5207
 $Y = 122.296 + 14.5469 * X$

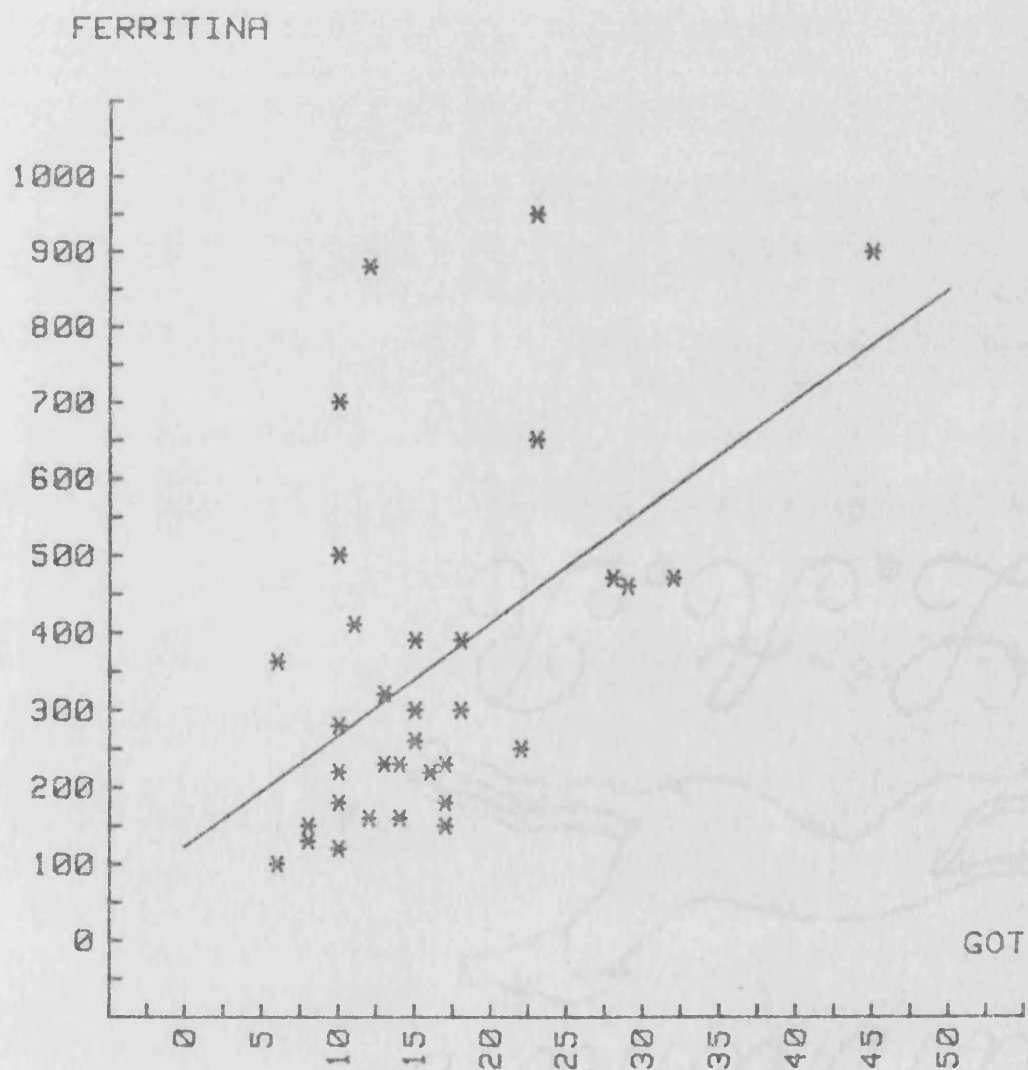


FIG 8.- 7:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

FERRITINA Y DEPOSITOS HEPATICOS

Numero de casos: 33
 Desviacion tipica: 200.695
 Coeficiente de correlacion: .4696
 $Y = 156.0541 + 204.7568 * X$

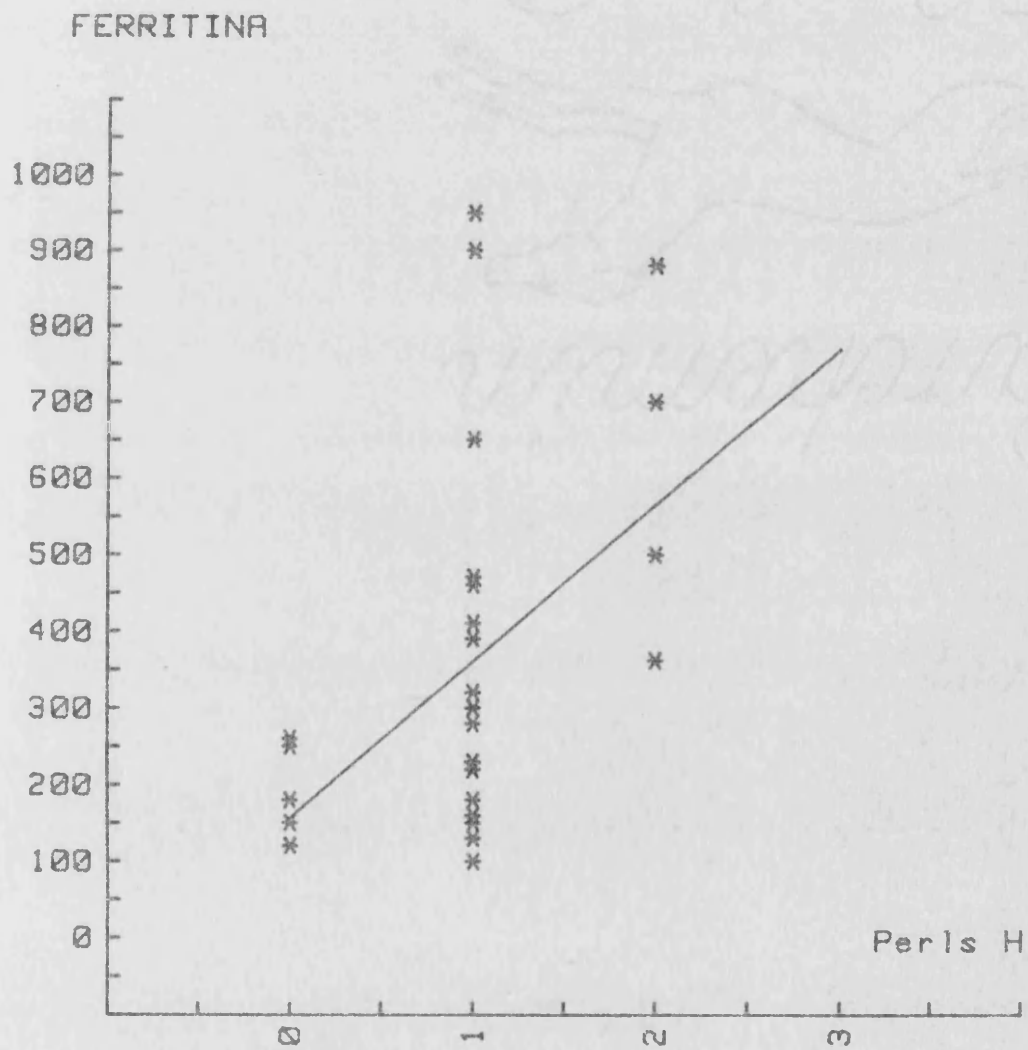


FIG 8.- 8:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

FERR/GOT Y DEPOSITOS HEPATICOS

Numero de casos: 33
Desviacion tipica: 9.398
Coeficiente de correlacion: .758
 $Y = 3 + 20.95 * X$

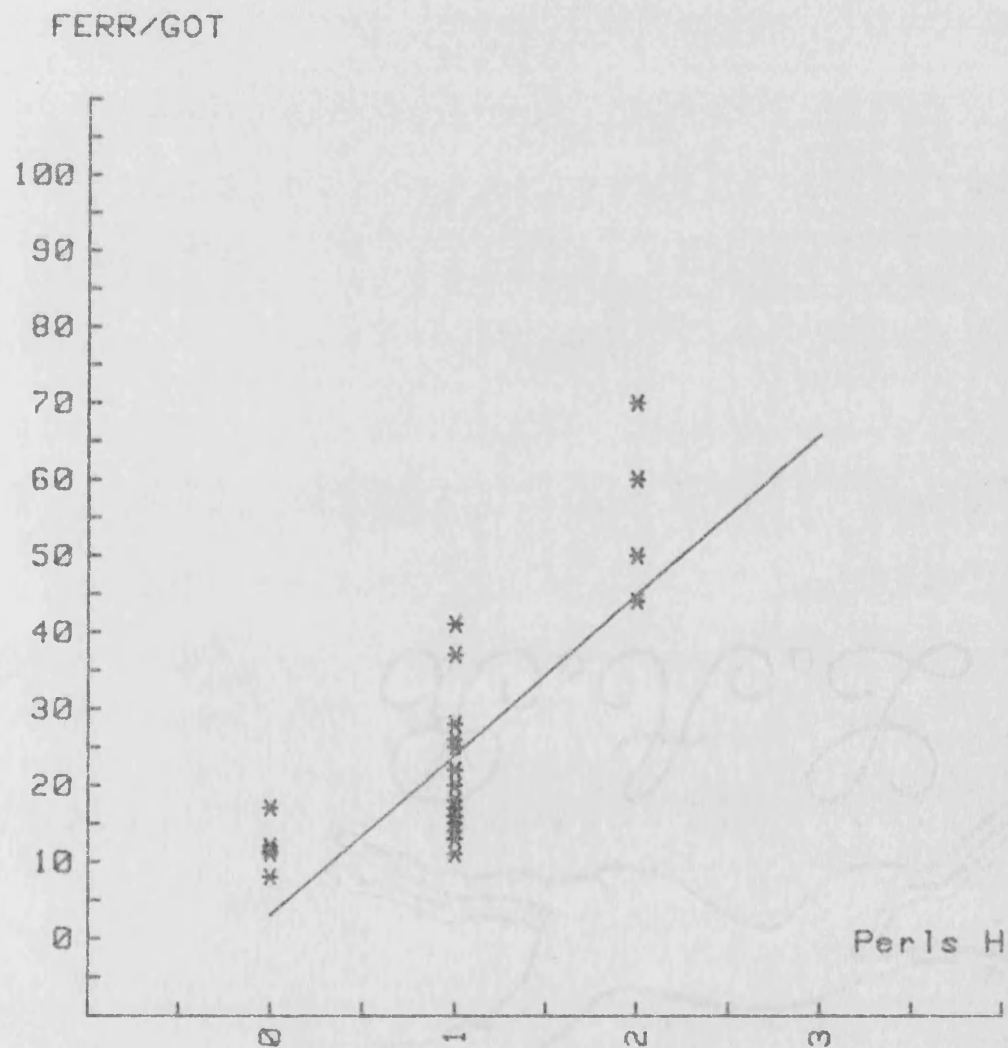


FIG 8.- 9:GRUPO HEPATOPATIA CRONICA

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

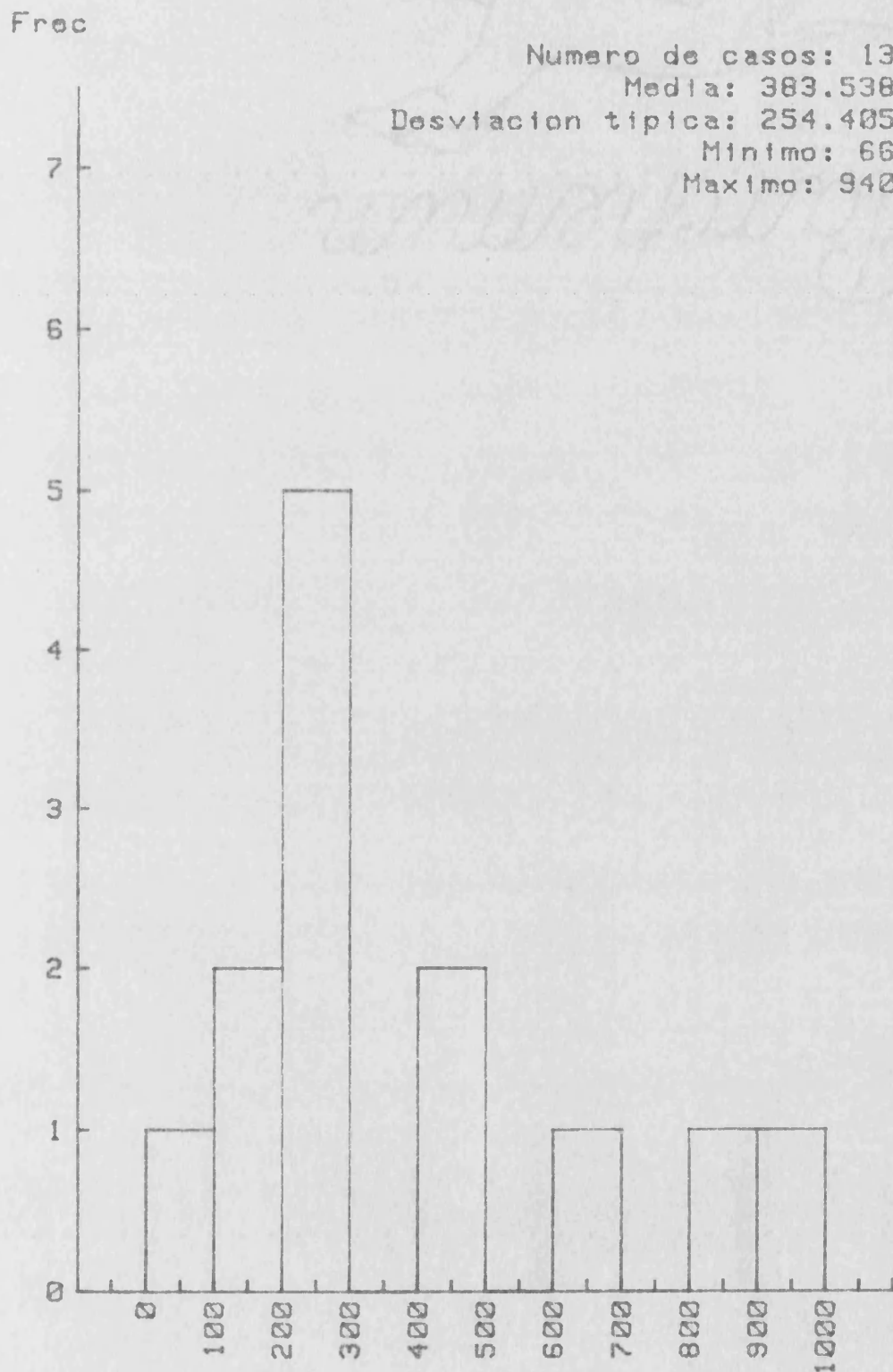


FIG. 9 .- 1:GRUPO MIELOMA

VALORES FERRITINA VARONES

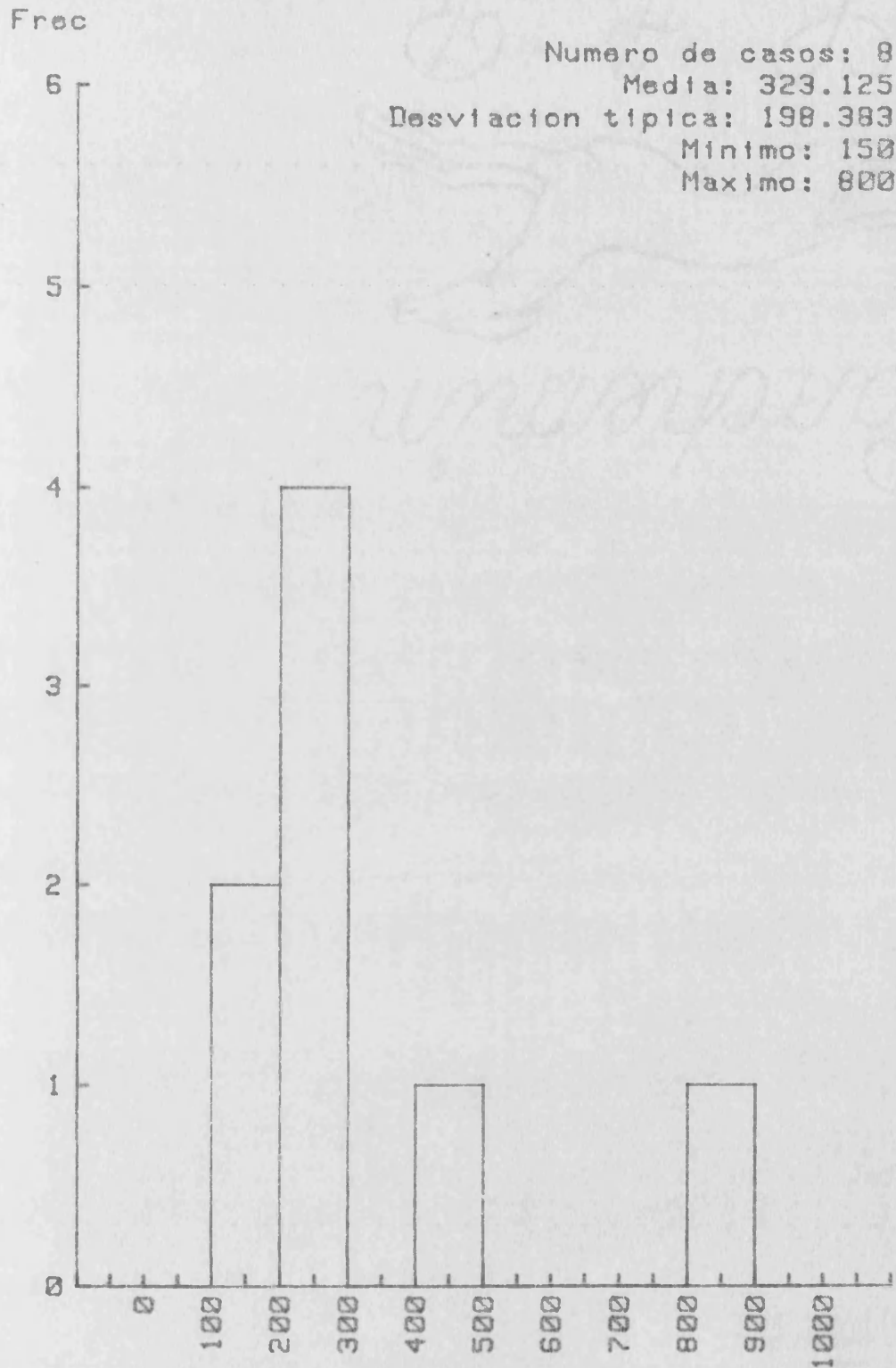


FIG. 9 .- 2:GRUPO MIELOMA

VALORES FERRITINA HEMBRAS

Frec

Numero de casos: 5

Media: 480.2

Desviacion tipica: 300.207

Minimo: 66

Maximo: 940

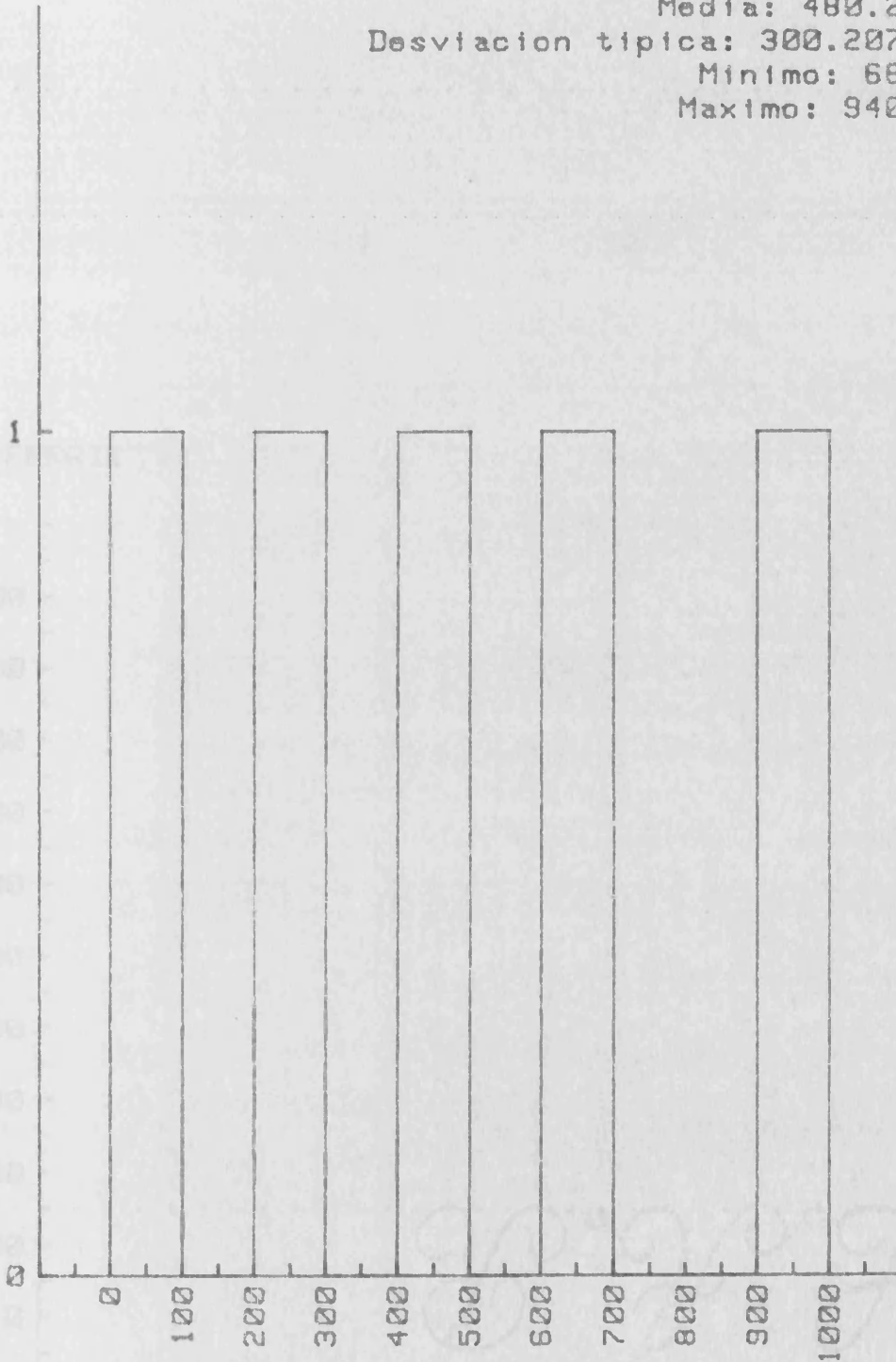


FIG. 9 .- 3:GRUPO MIELOMA

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 13
Desviacion tipica: 201.474
Coeficiente de correlacion: $-.6106$
 $Y = 1200.4187 + -97.3368 * X$

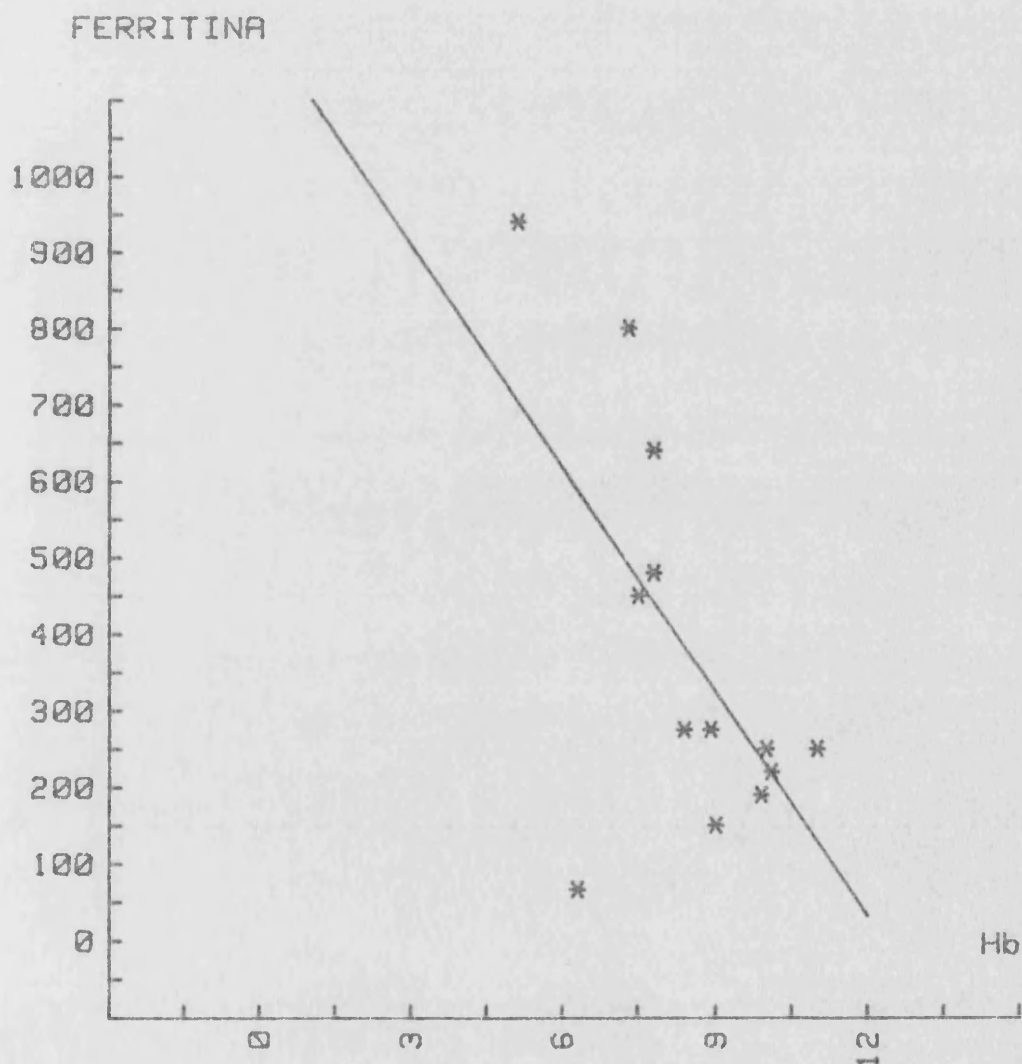


FIG 9.- 4:GRUPO MIELOMA

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 13
Desviacion tipica: 208.211
Coeficiente de correlacion: $-.5746$
 $Y = 1033.1661 + -23.5898 * X$

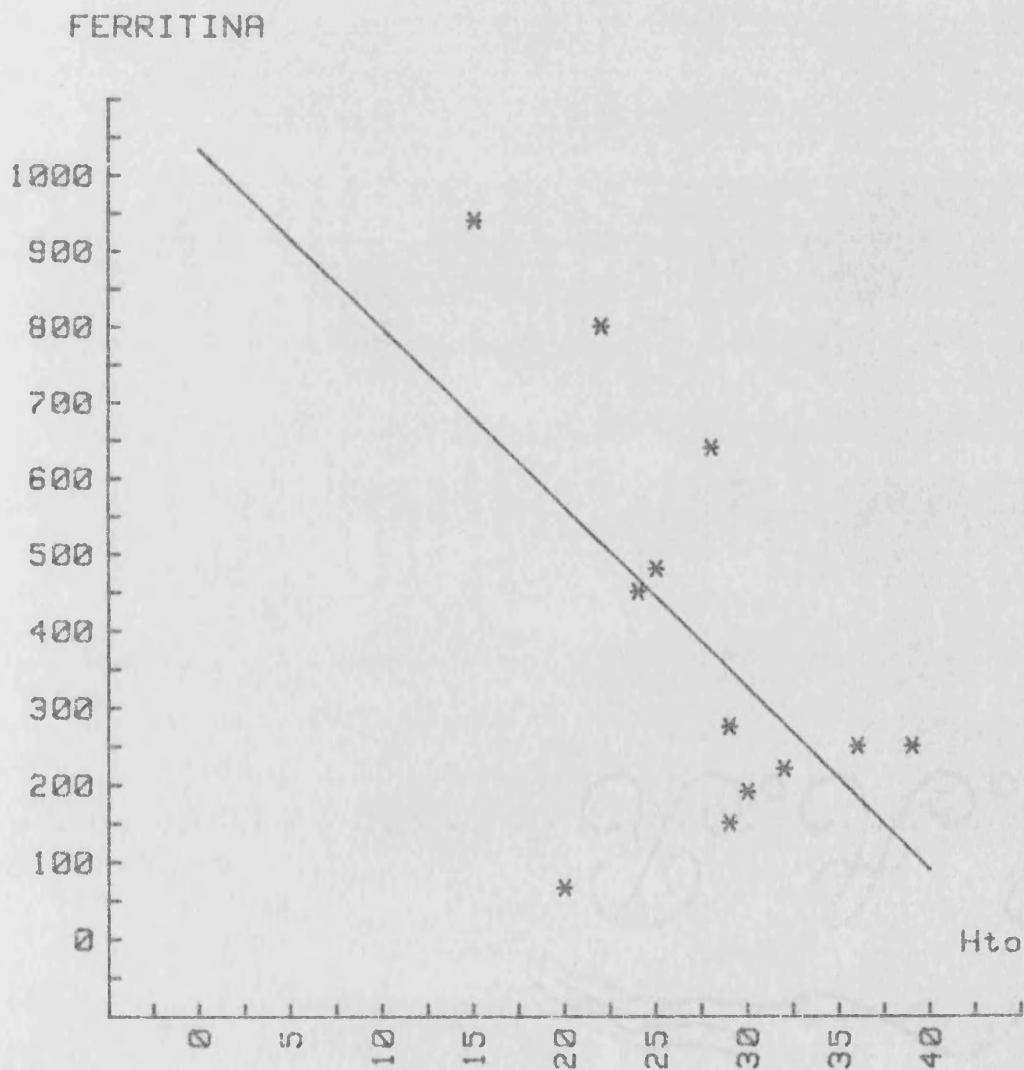


FIG 9.- 5:GRUPO MIELOMA

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 13
Desviacion tipica: 243.893
Coeficiente de correlacion: .2845
 $Y = 200.5946 + 2.9217 * X$

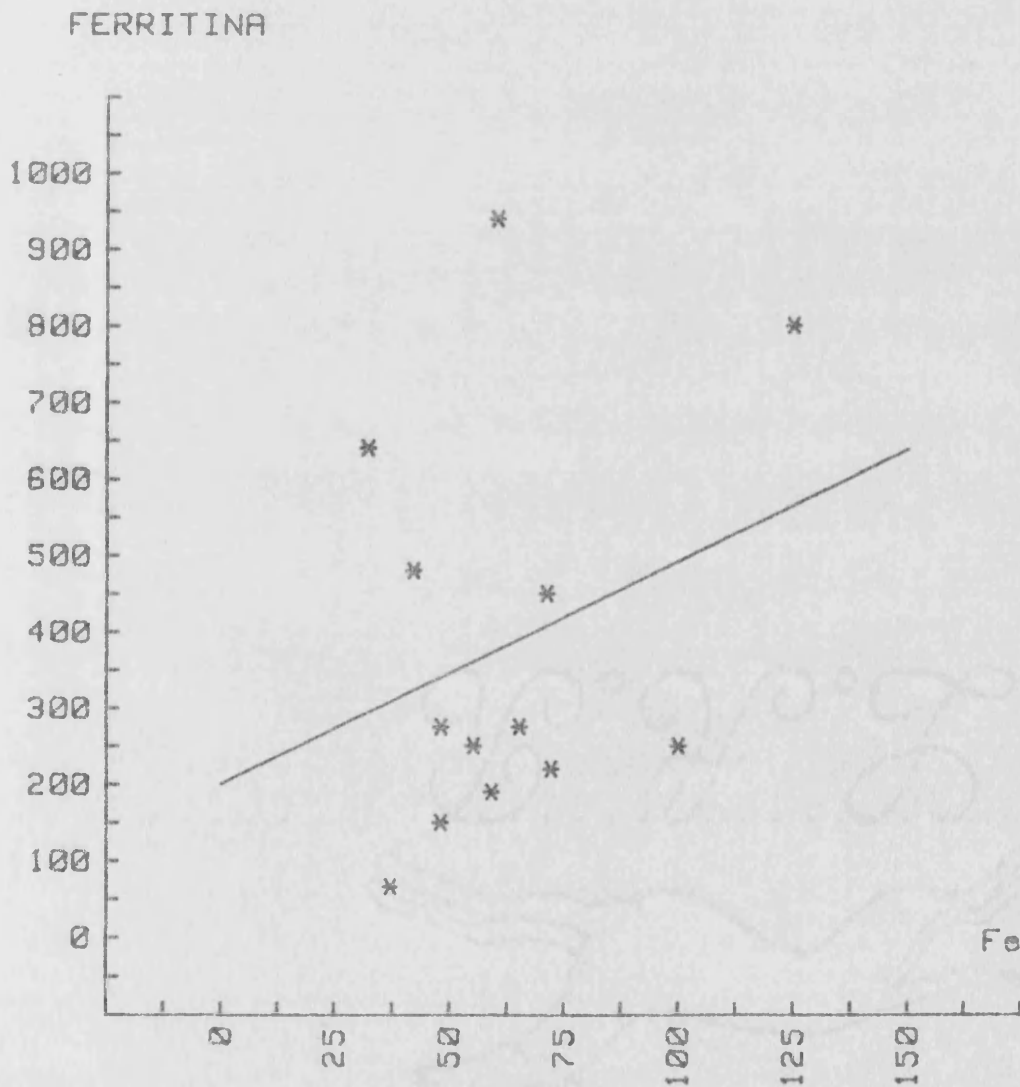


FIG 9.- 6:GRUPO MIELOMA

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 13
 Desviacion tipica: 214.97
 Coeficiente de correlacion: $-.5348$
 $Y = 1008.9463 + -2.321 * X$

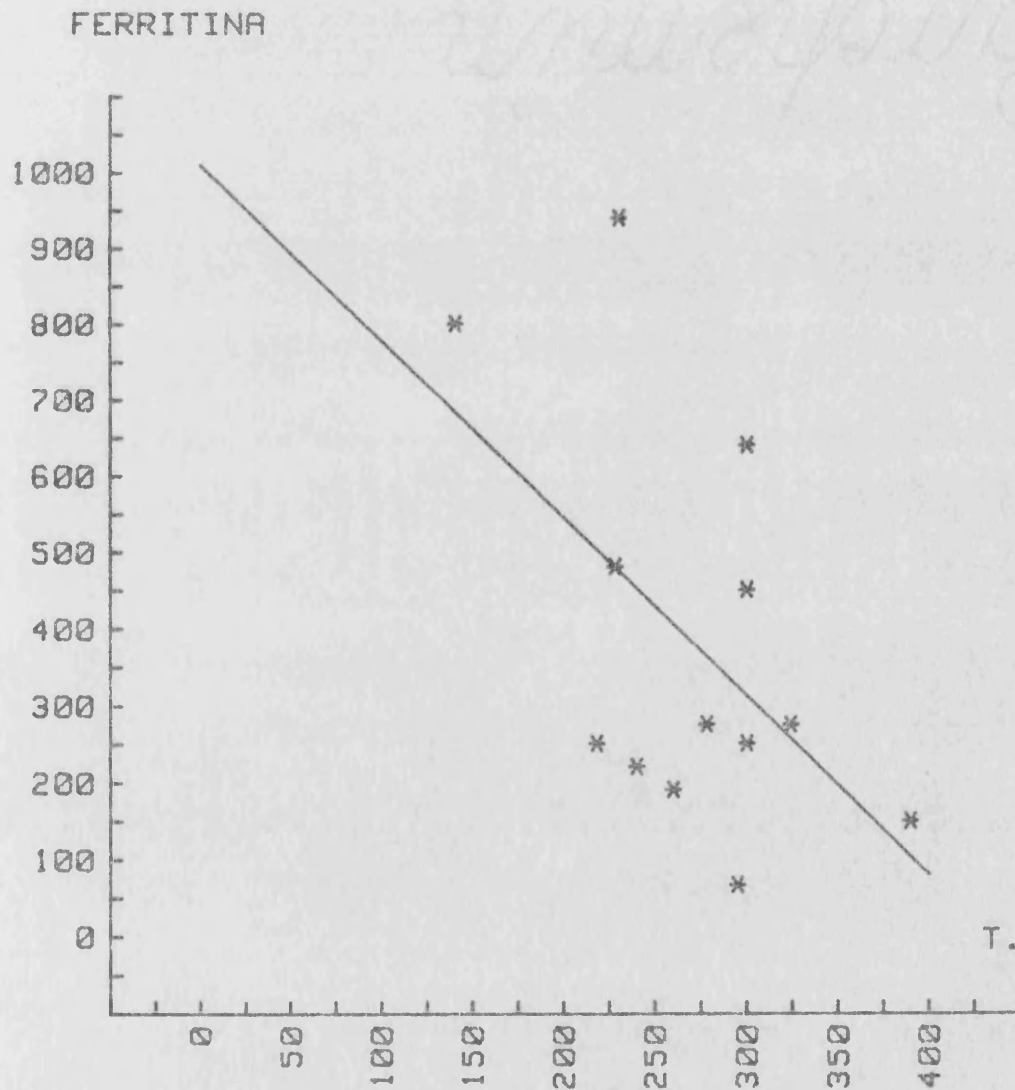


FIG 9.- 7:GRUPO MIELOMA

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 13
 Desviacion tipica: 229.91
 Coeficiente de correlacion: .4281
 $Y = 235.3112 + 5.3084 * X$

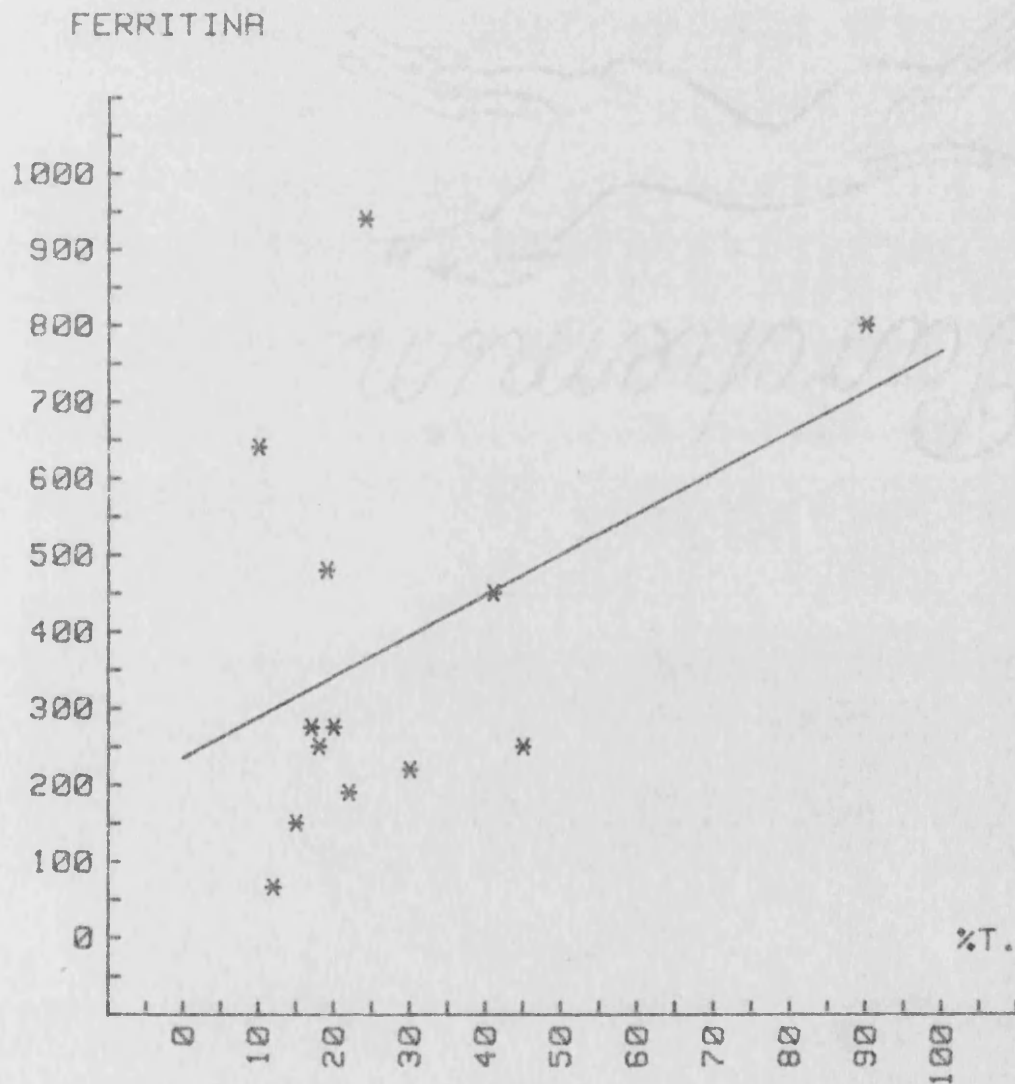


FIG 9.- 8:GRUPO MIELOMA

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 13
Desviacion tipica: 217.364
Coeficiente de correlacion: .5196
 $Y = 185.25 + 286.4167 * X$

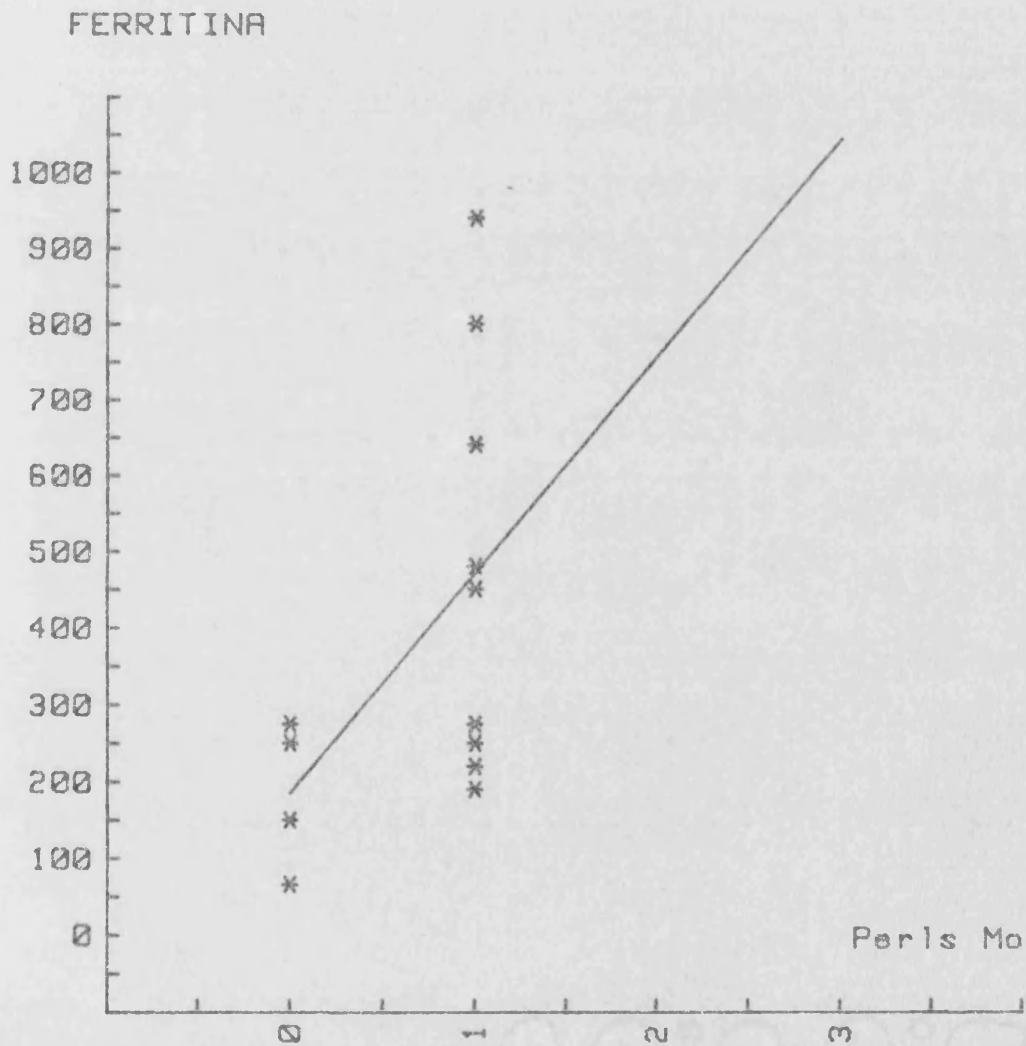


FIG 9.- 9:GRUPO MIELOMA

ESTADIO Y FERRITINA

Numero de casos: 13
 Desviacion tipica: 226.497
 Coeficiente de correlacion: .4554
 $Y = 117.9375 + 119.0625 * X$

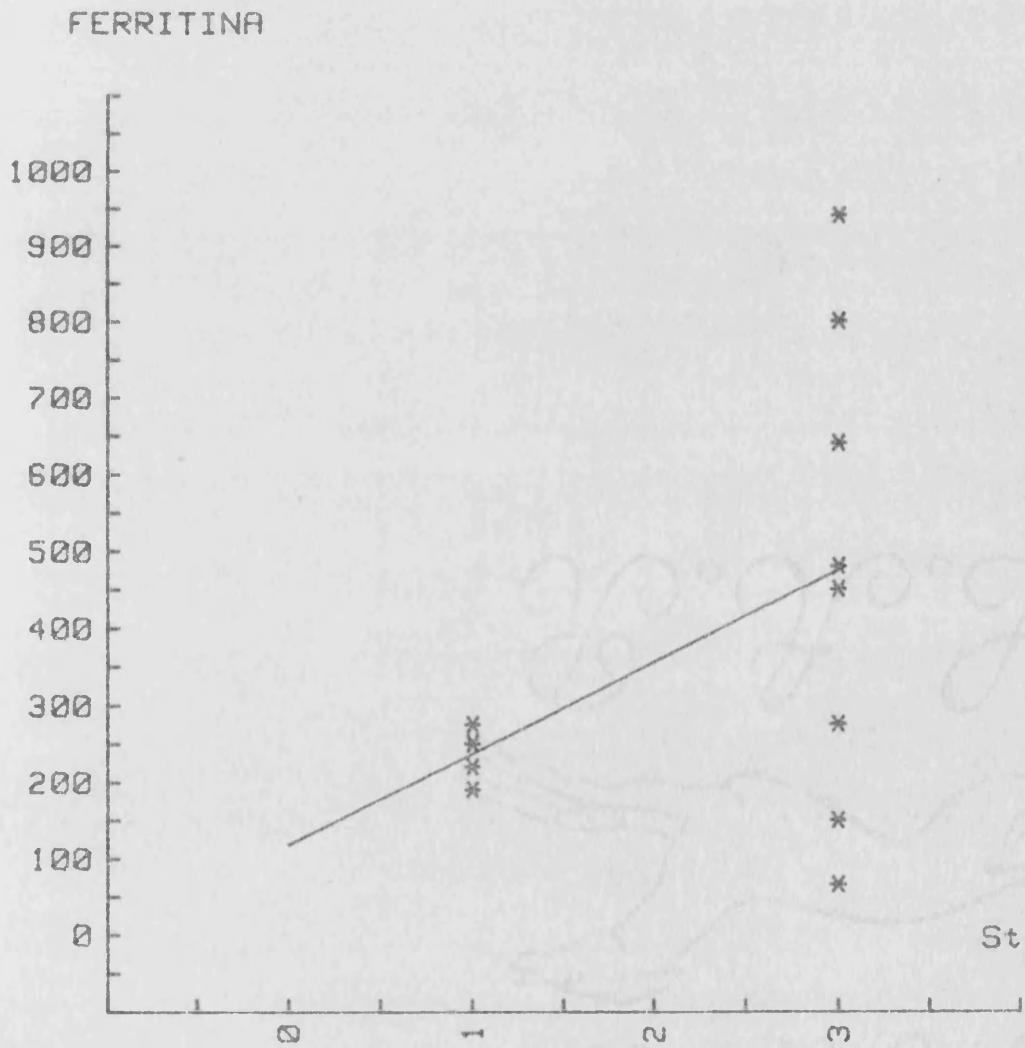


FIG 9.- 10:GRUPO MIELOMA

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

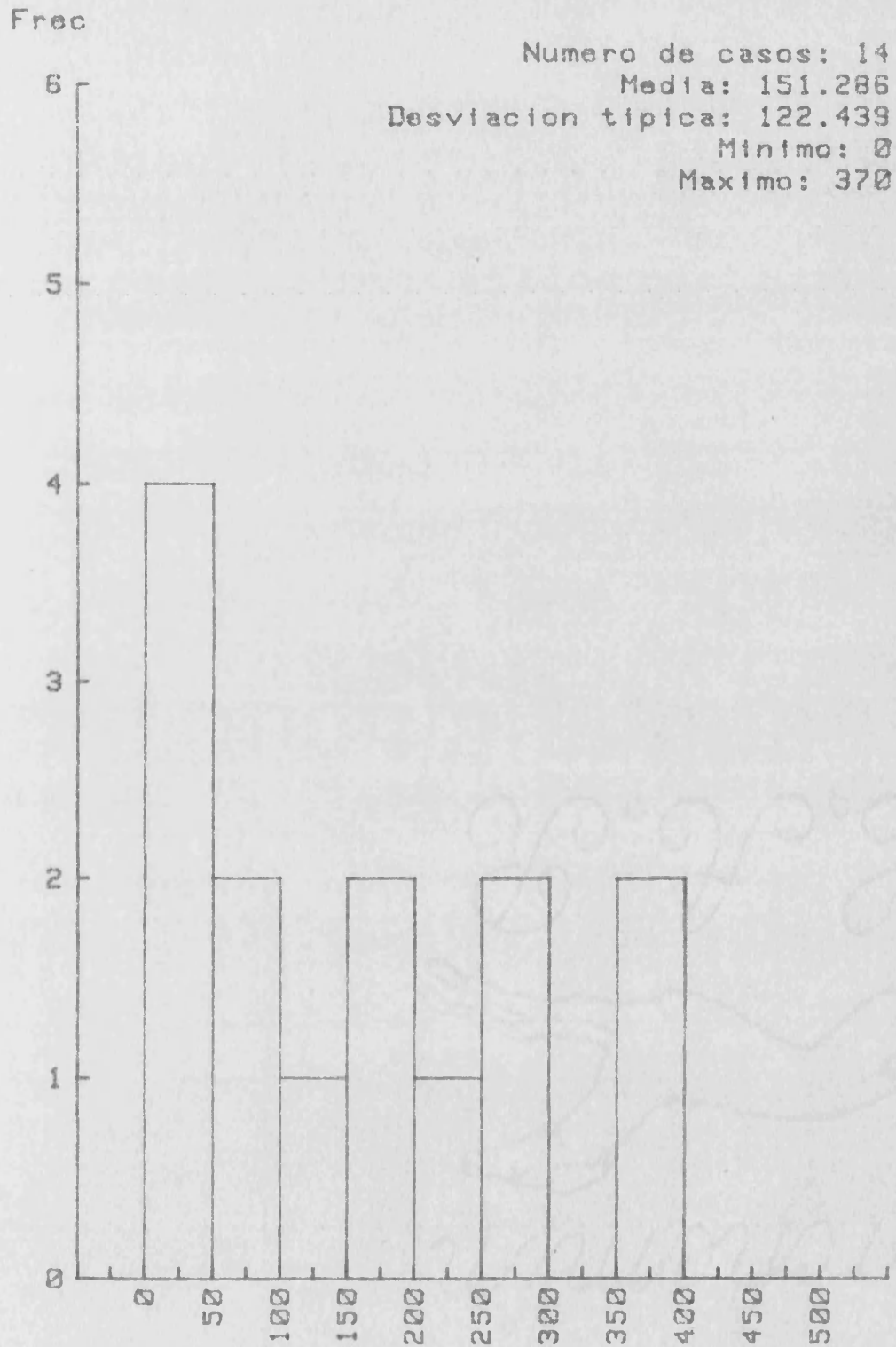


FIG. 10 .- 1:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

VALORES FERRITINA VARONES

Frec

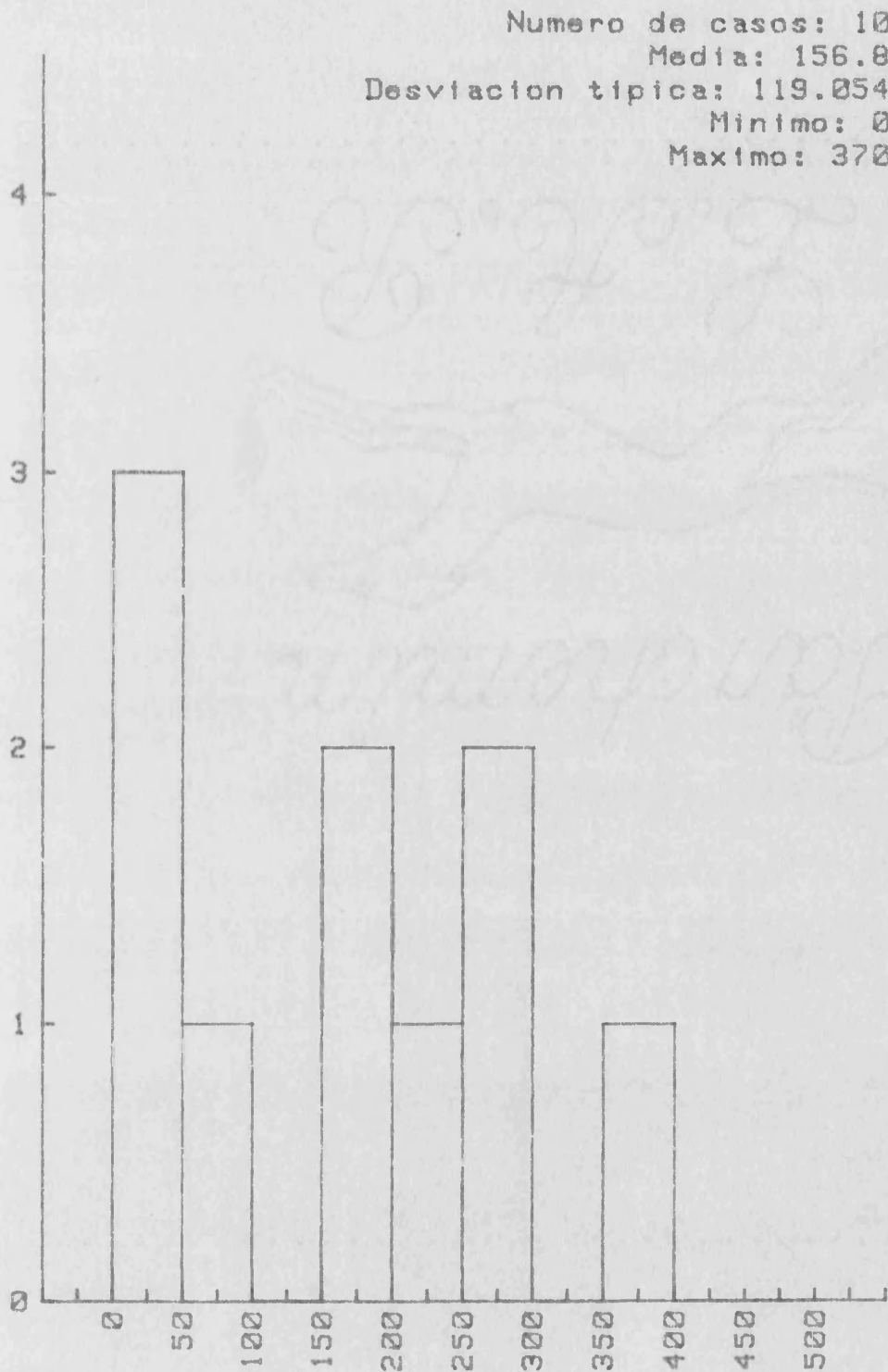


FIG. 10 .- 2:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

VALORES FERRITINA HEMBRAS

Frec

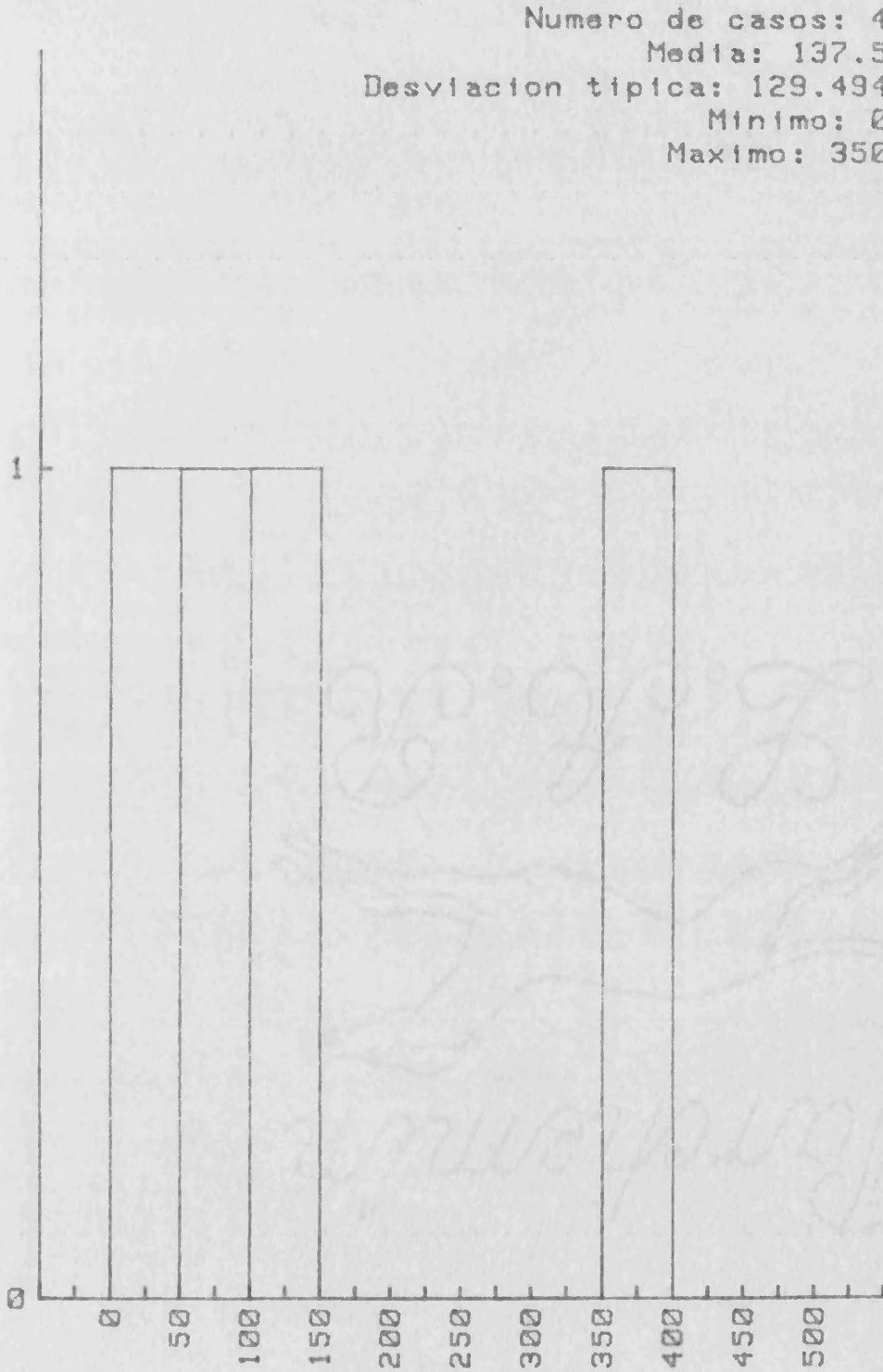


FIG. 10 .- 3:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 14
Desviacion tipica: 120.326
Coeficiente de correlacion: $-.185$
 $Y = 277.8429 + -13.0567 * X$

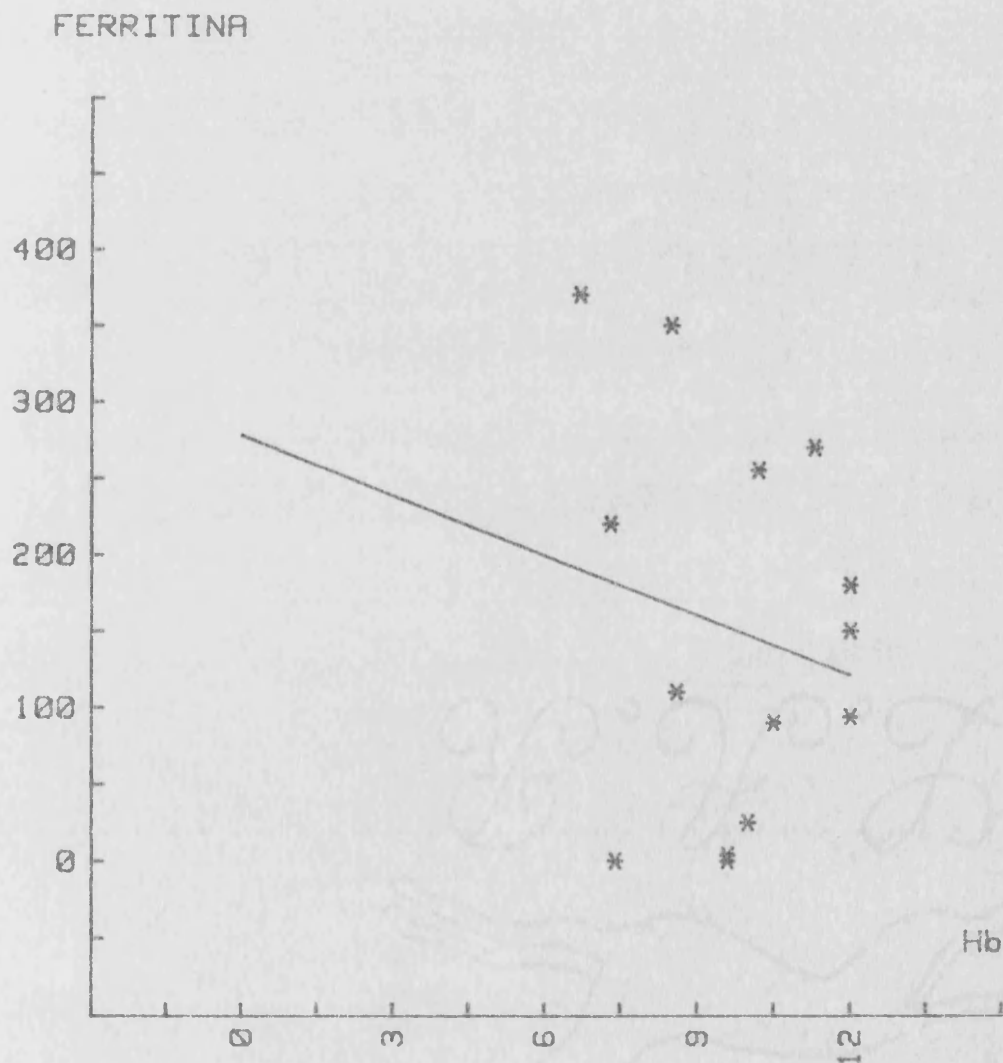


FIG 10.- 4: LEUCEMIAS CRONICAS

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 14
 Desviacion tipica: 116.499
 Coeficiente de correlacion: $-.3077$
 $Y = 415.6611 + -8.4891 * X$

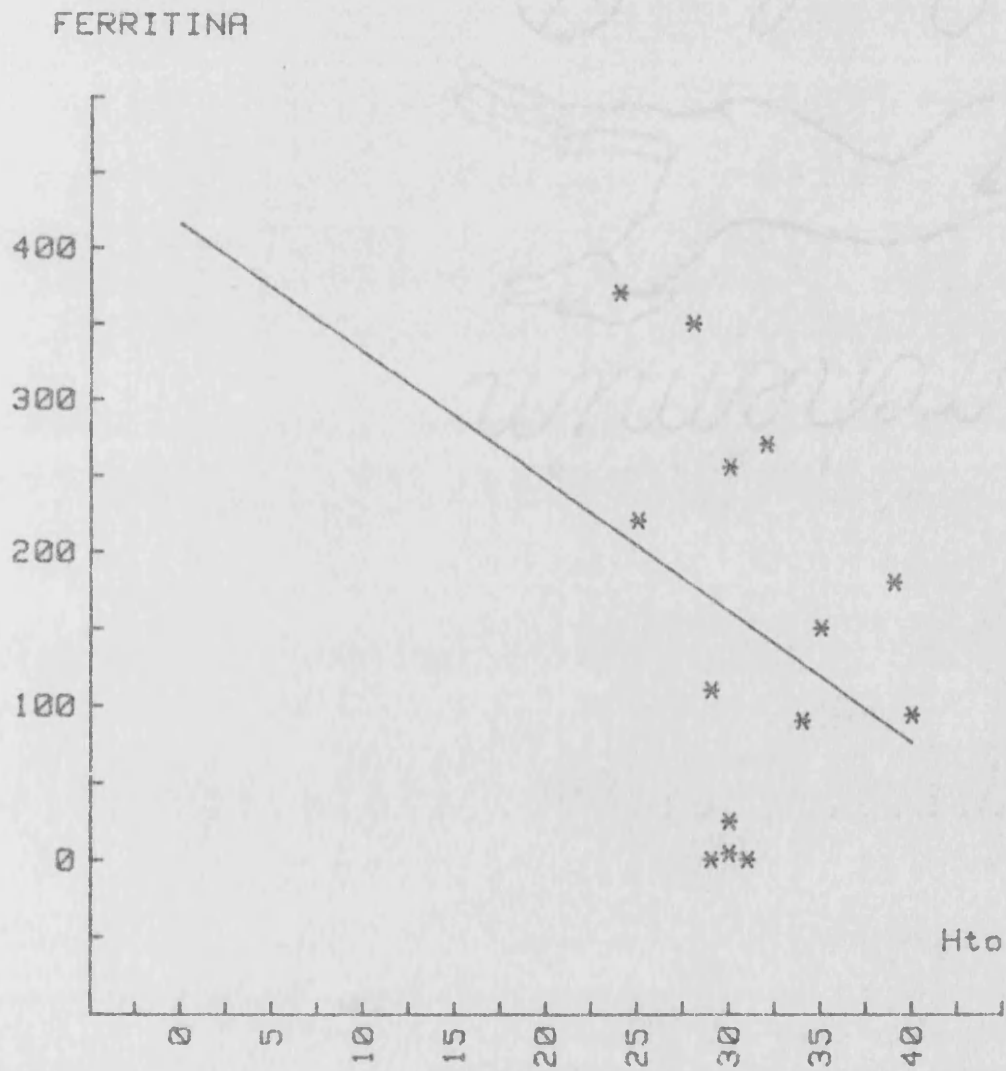


FIG 10.- 5:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 14
 Desviacion tipica: 122.426
 Coeficiente de correlacion: $-.0144$
 $Y = 155.9787 + -.0616 * X$

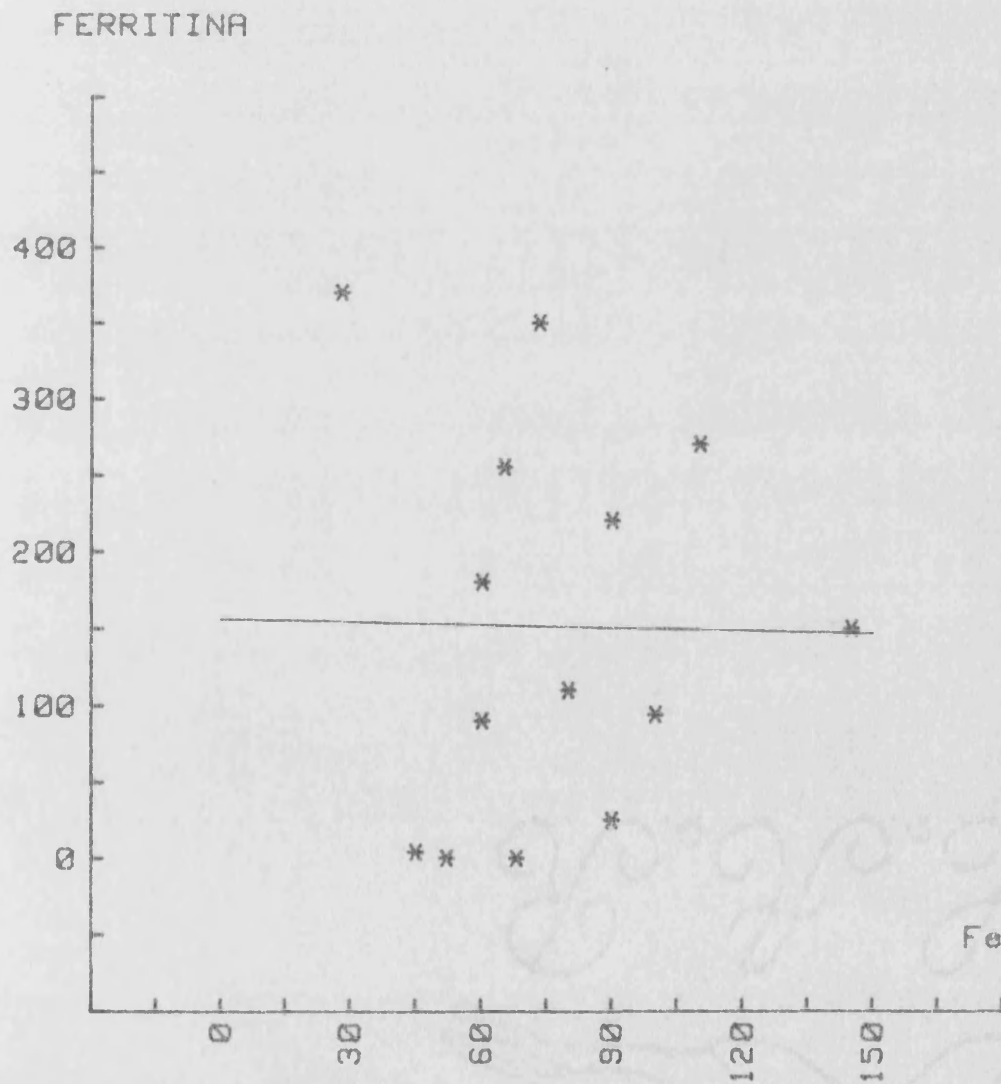


FIG 10.- 6:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 14
 Desviacion tipica: 111.033
 Coeficiente de correlacion: $-.4215$
 $Y = 373.5362 + -.6962 * X$

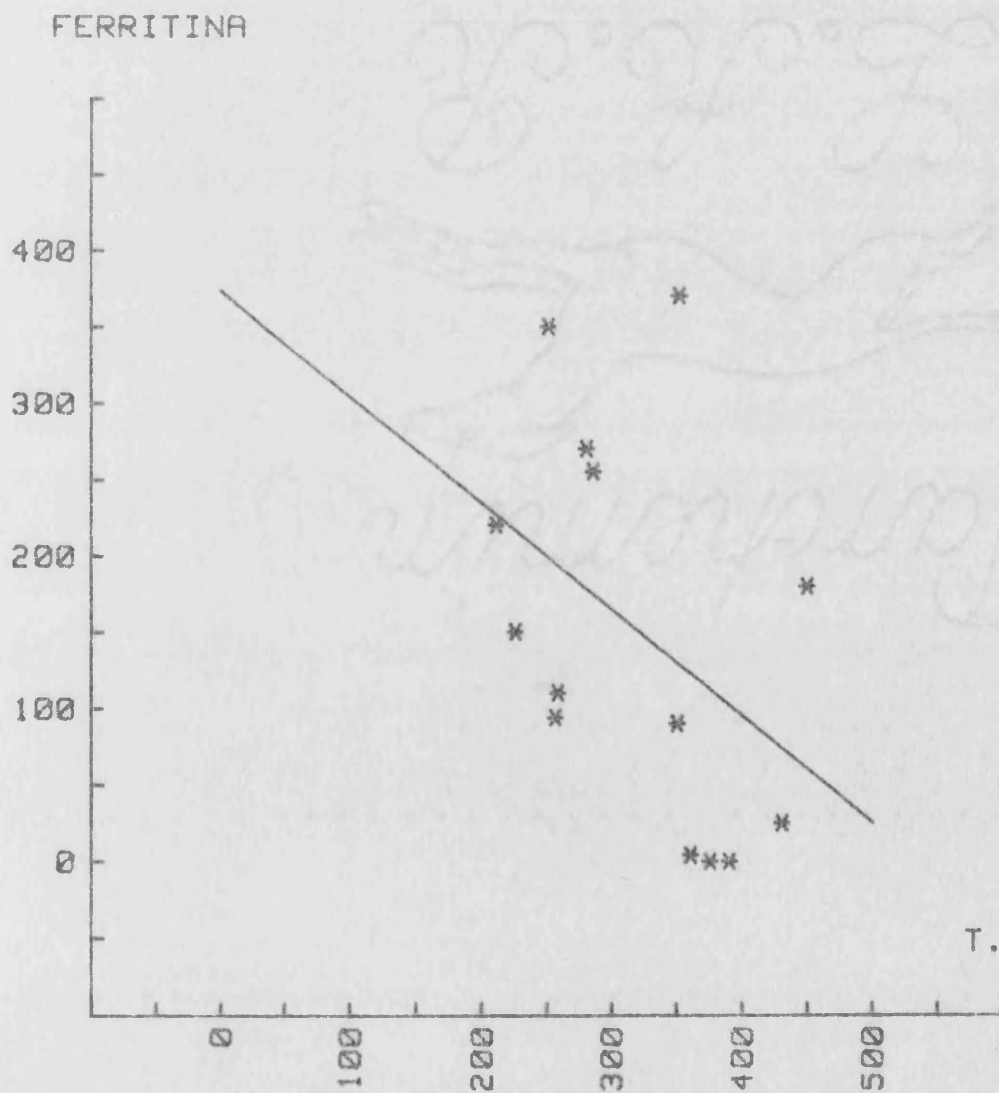


FIG 10.- 7:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 14
 Desviacion tipica: 74.21
 Coeficiente de correlacion: .7954
 $Y = 38.8333 + 196.7917 * X$

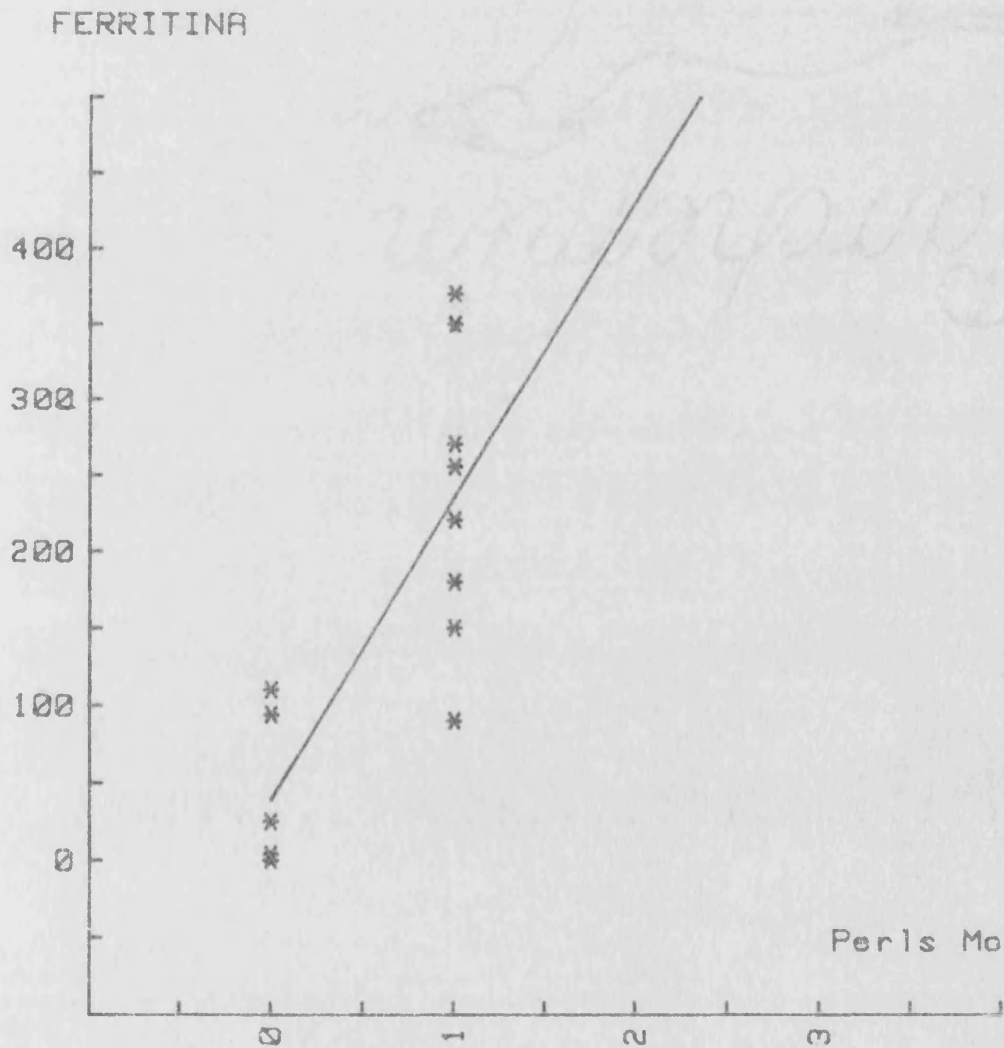


FIG 10.- 8:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

ESTADIO Y FERRITINA

Numero de casos: 10
Desviacion tipica: 101.376
Coeficiente de correlacion: $-.2028$
 $Y = 224.8 + -42 * X$

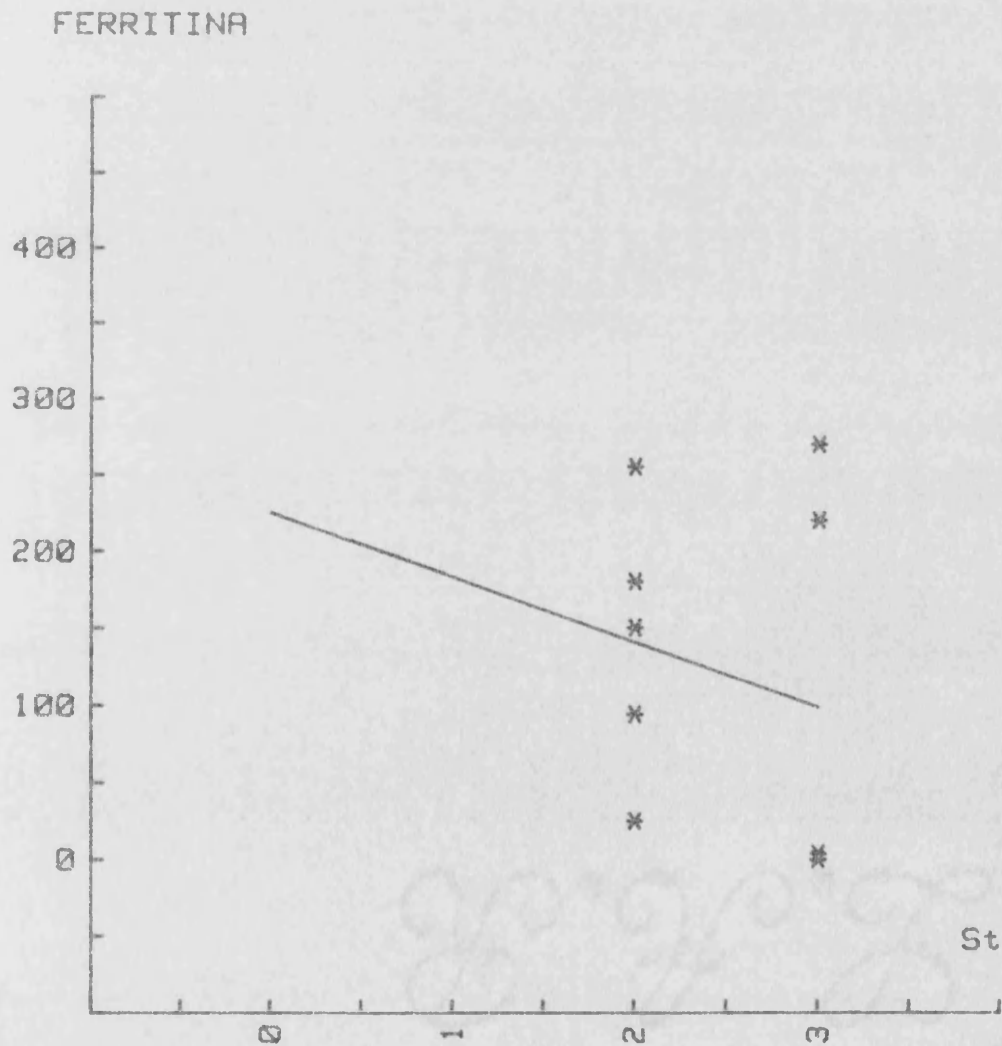


FIG 10.- 9:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

LEUCOCITOS Y FERRITINA

Numero de casos: 14
 Desviacion tipica: 115.191
 Coeficiente de correlacion: .339
 $Y = 12.7095 + .0043 * X$

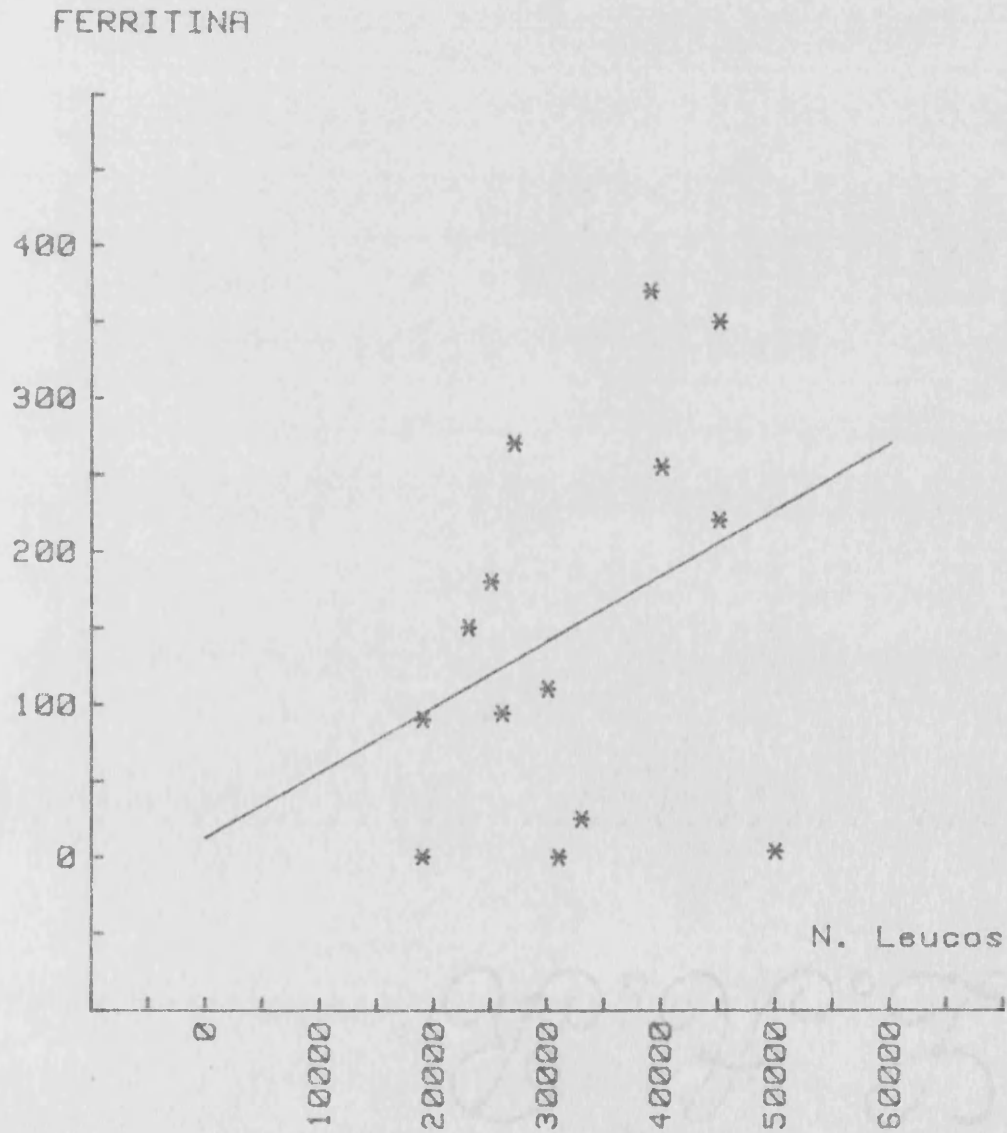


FIG 10.- 10:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

TRANSAMINASAS Y FERRITINA

Numero de casos: 14
Desviacion tipica: 118.472
Coeficiente de correlacion: .2525
 $Y = 118.367 + 3.0521 * X$

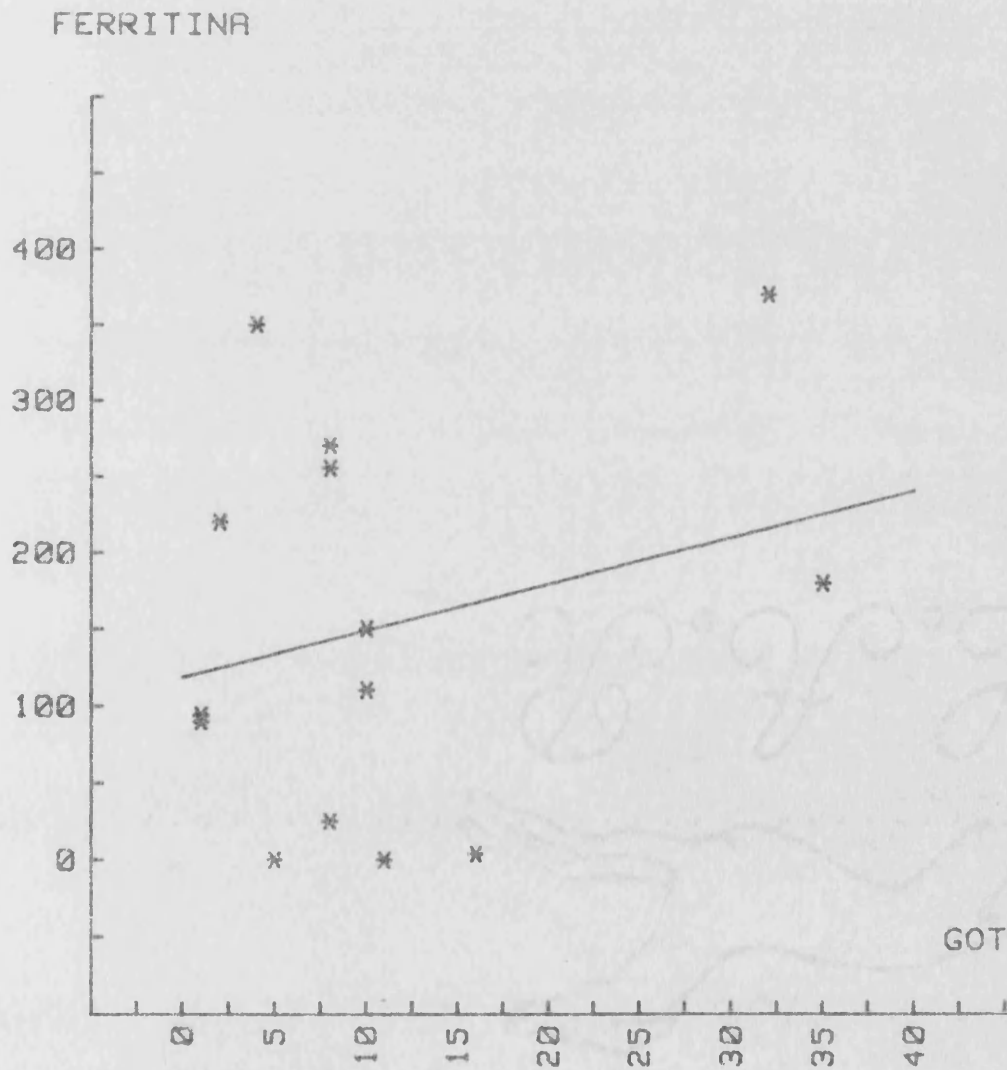


FIG 10.- 11:GRUPO LEUCEMIAS CRONICAS

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

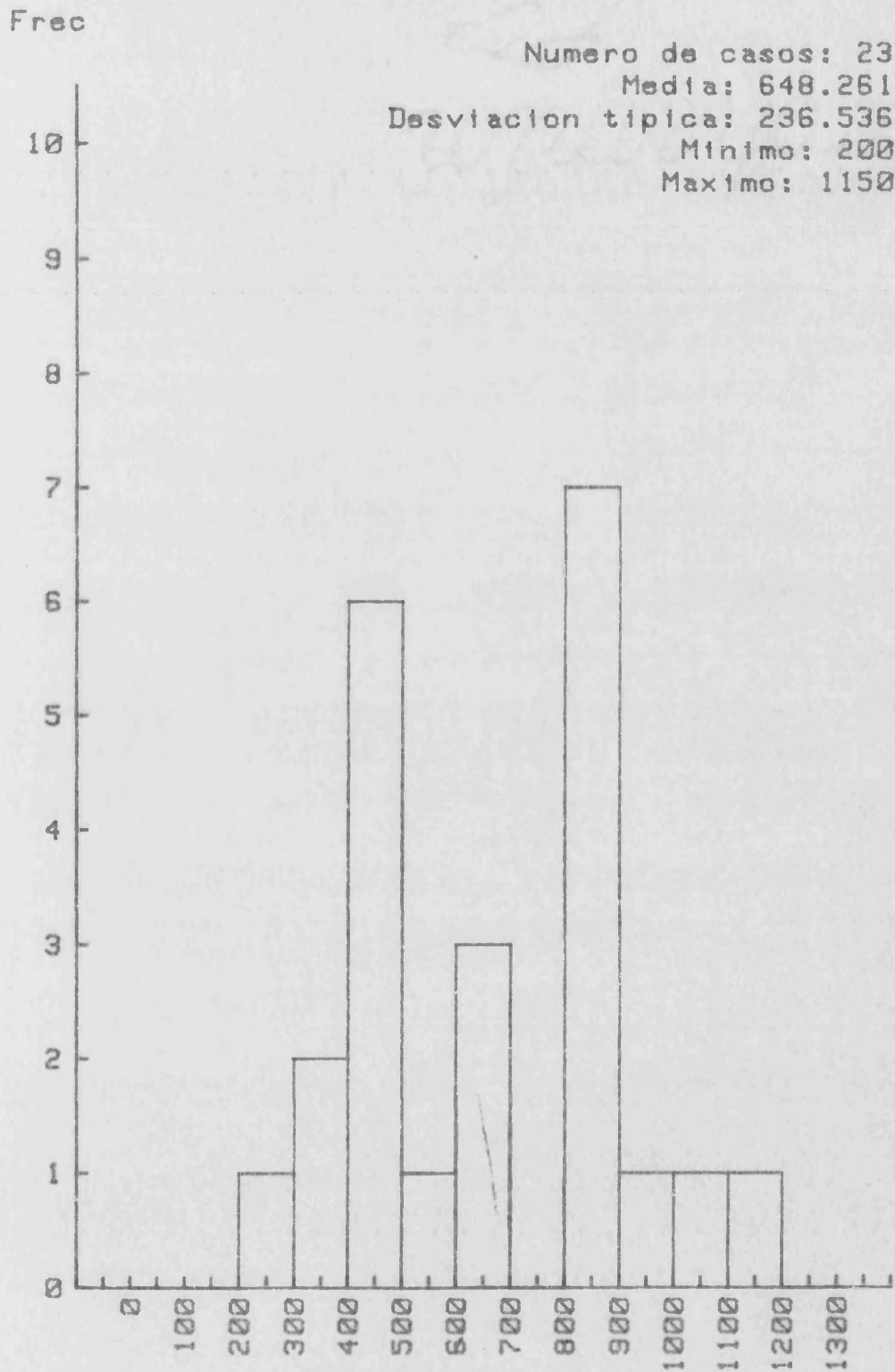


FIG. 11 .- 1:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

VALORES FERRITINA VARONES

Frec

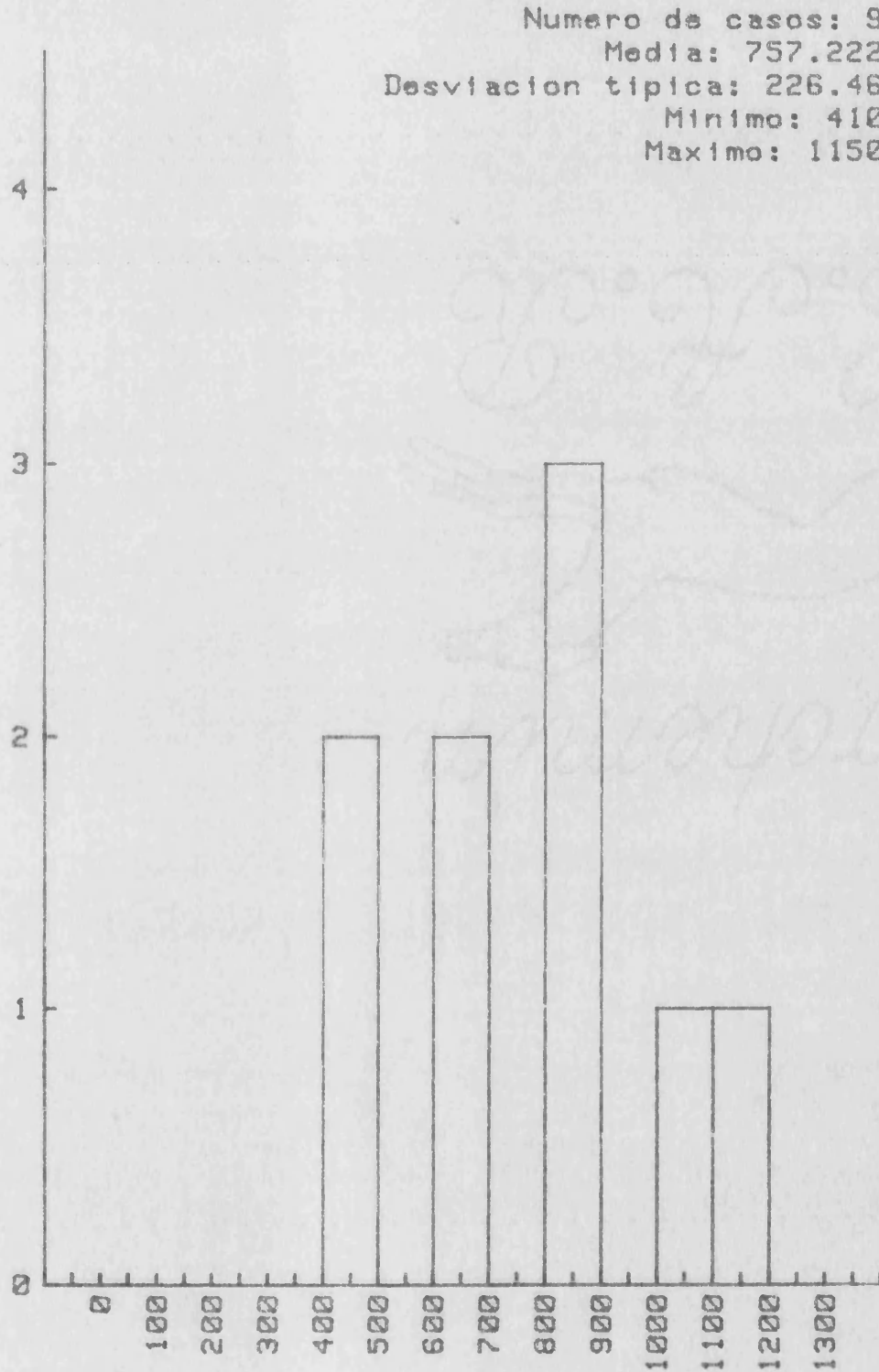


FIG. 11 .- 2:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

VALORES FERRITINA HEMBRAS

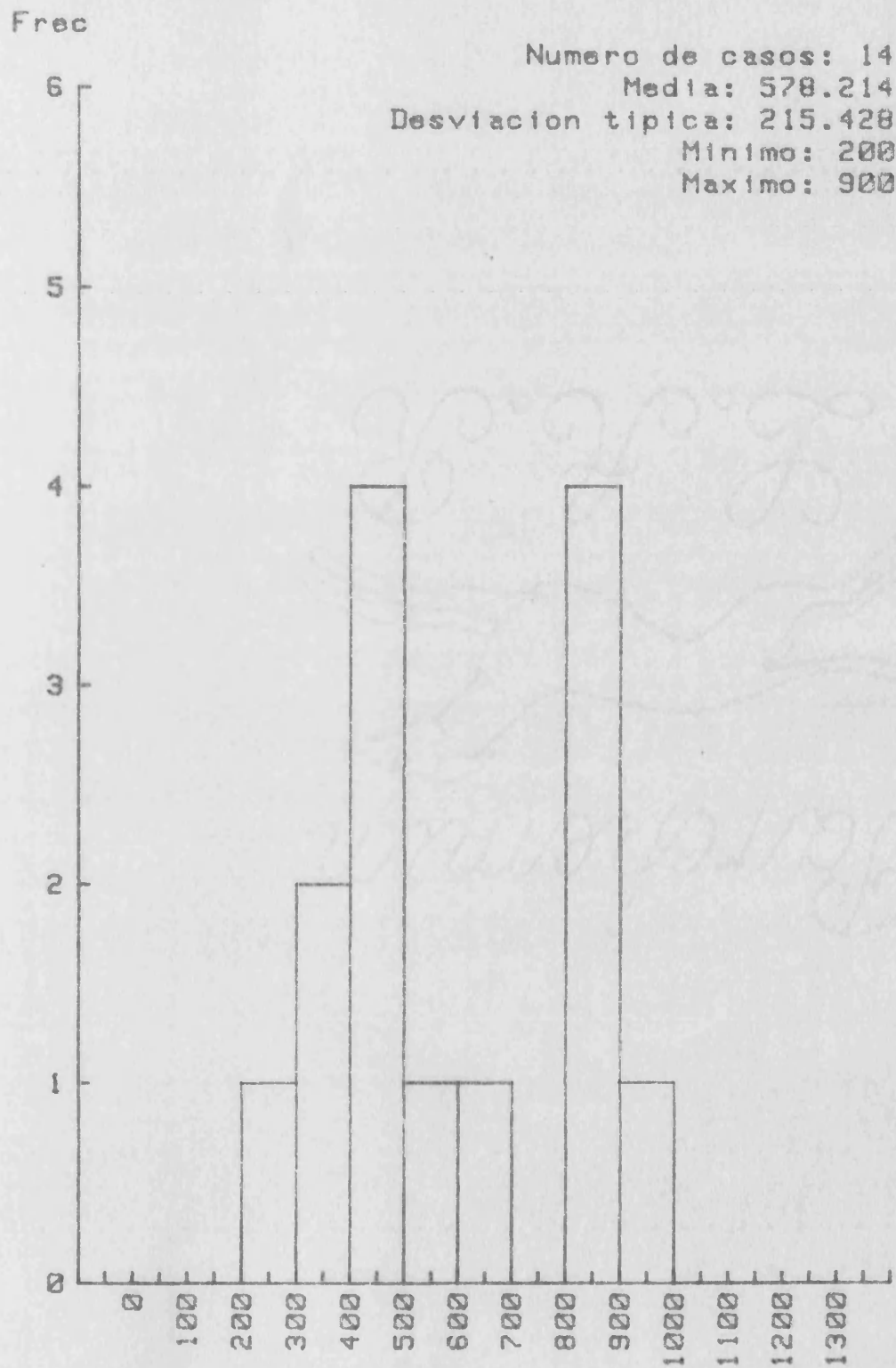


FIG. 11 .- 3:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 23
 Desviacion tipica: 214.537
 Coeficiente de correlacion: $-.4211$
 $Y = 1114.3166 + -58.9619 * X$

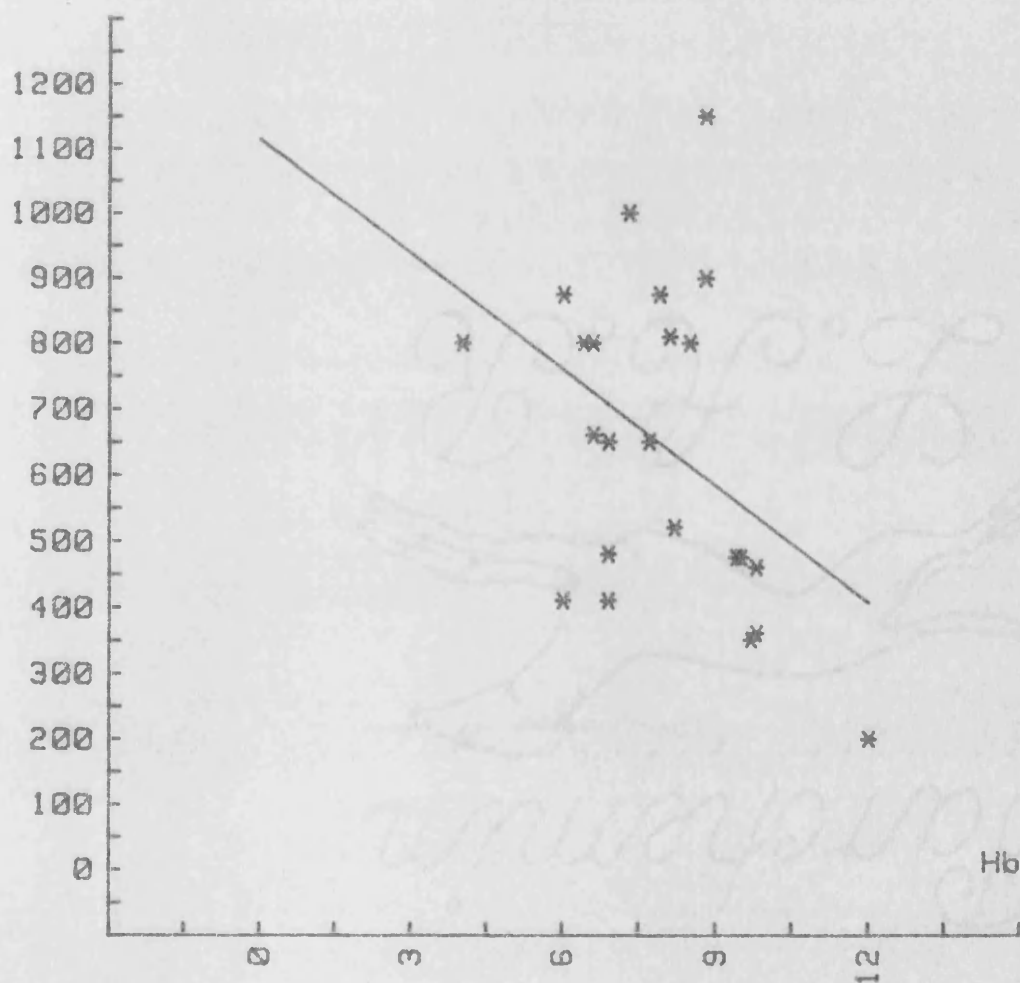


FIG 11.- 4:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 23
 Desviacion tipica: 215.452
 Coeficiente de correlacion: $-.4127$
 $Y = 1110.94 + -18.4111 * X$

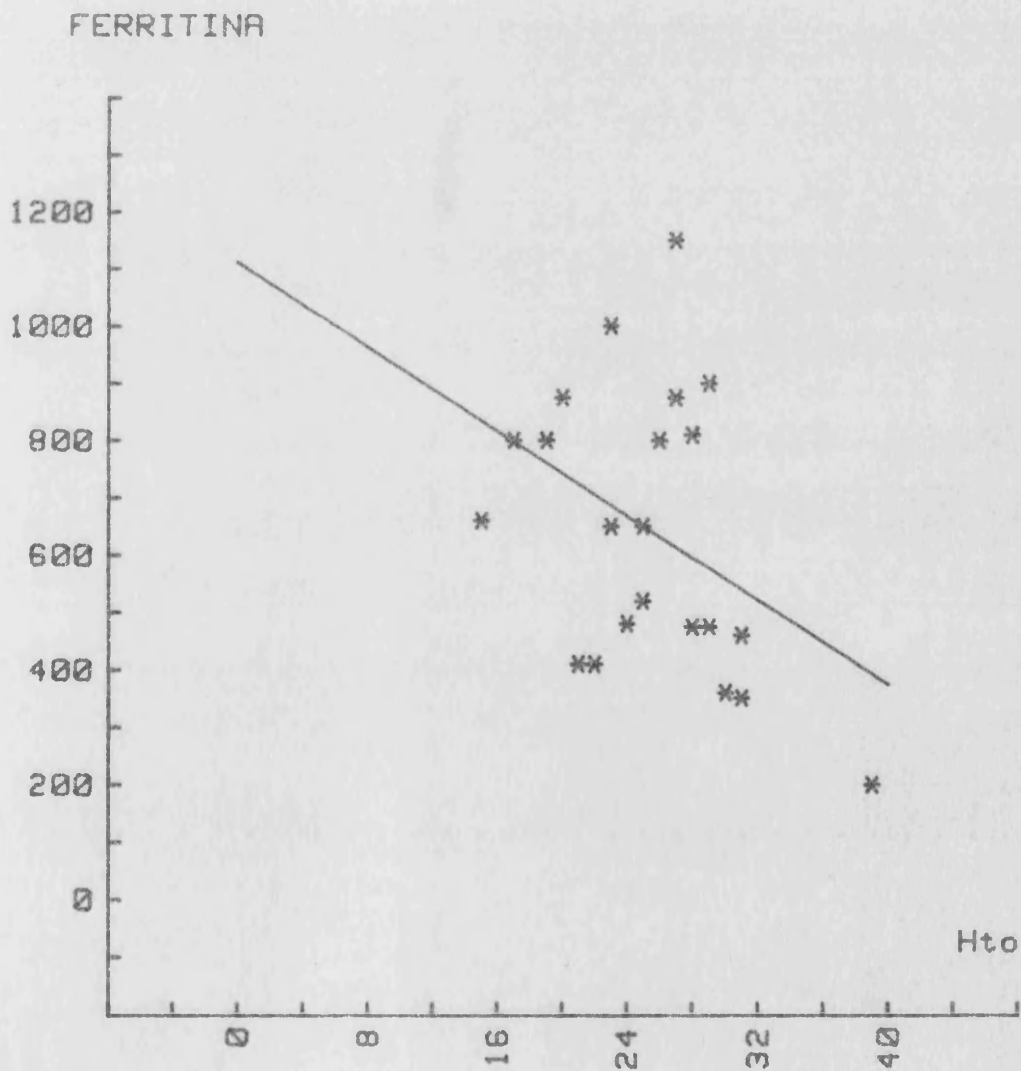


FIG 11.- 5:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 23
 Desviacion tipica: 233.525
 Coeficiente de correlacion: -0.1591
 $Y = 765.7355 + -1.0777 * X$

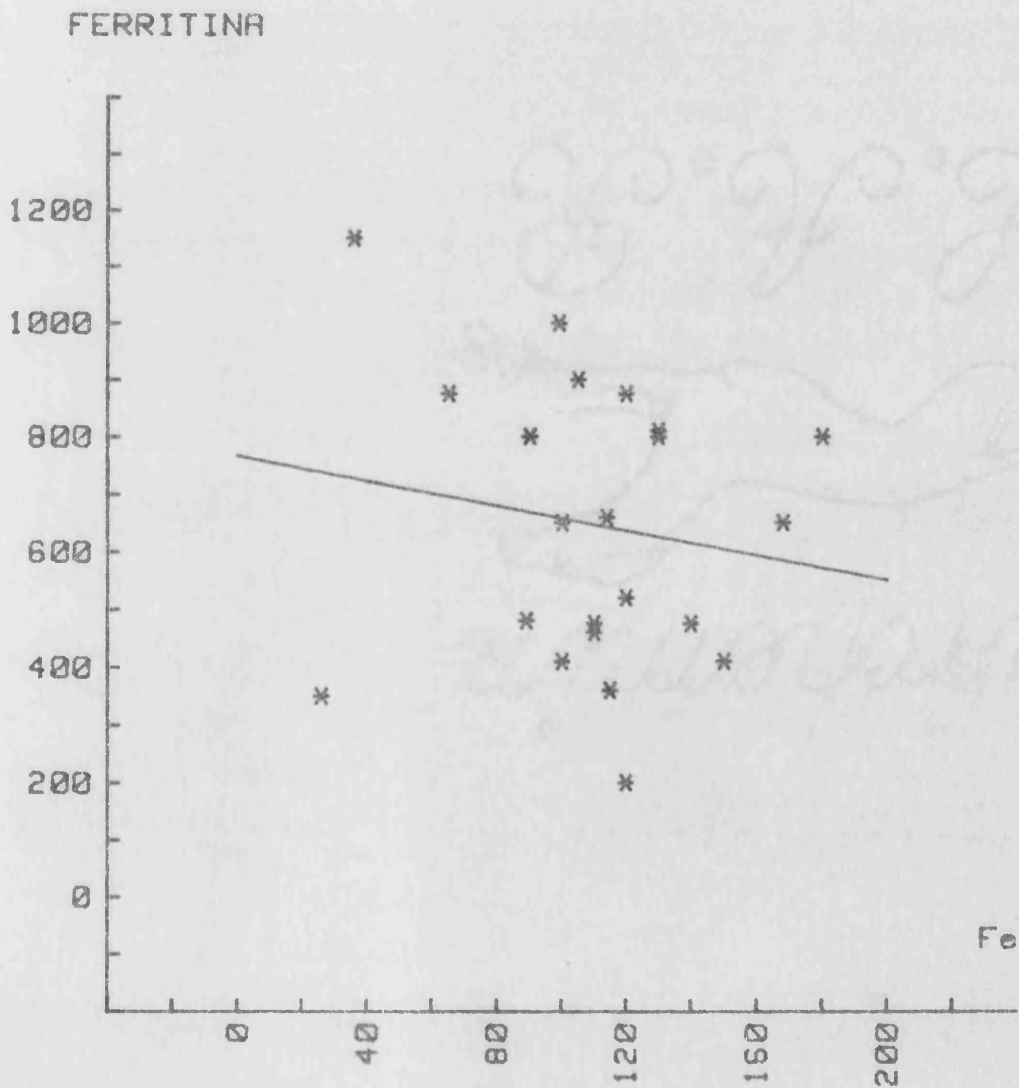


FIG 11.- 6:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 23
 Desviacion tipica: 225.847
 Coeficiente de correlacion: -0.2972
 $Y = 1155.6973 + -1.842 * X$

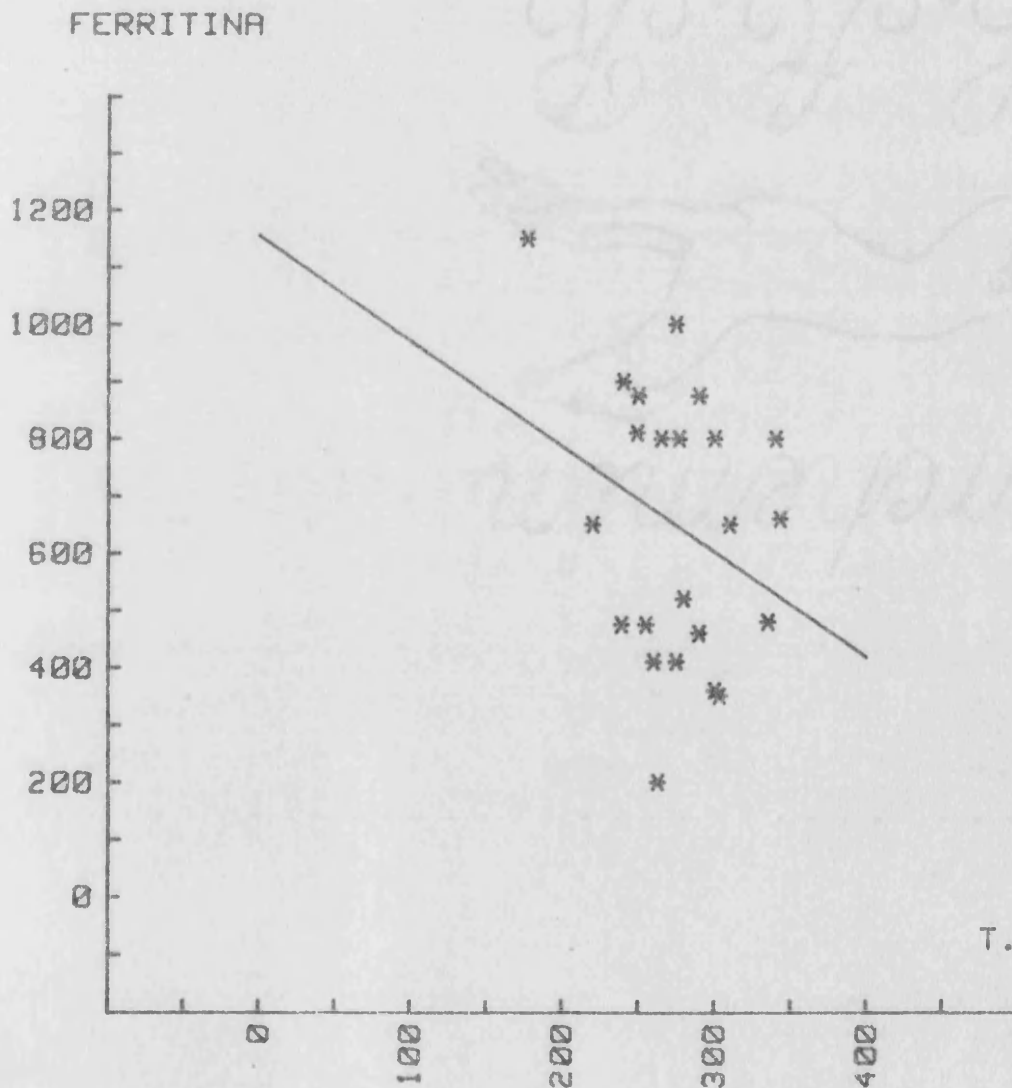


FIG 11.- 7:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 23
 Desviacion tipica: 235.822
 Coeficiente de correlacion: $-.0776$
 $Y = 699.0466 + -1.2361 * X$

FERRITINA

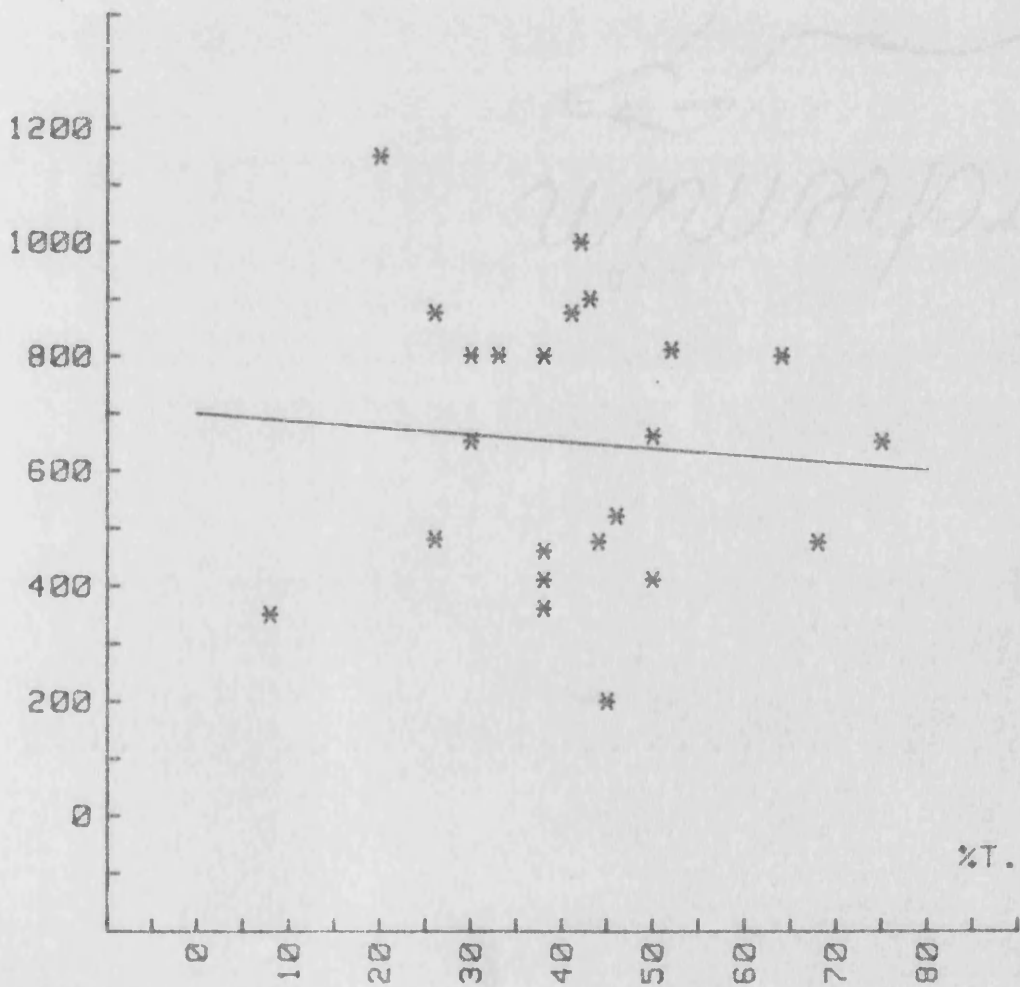


FIG 11.- 8:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 23
 Desviacion tipica: 236.205
 Coeficiente de correlacion: .0529
 $Y = 618.2609 + 30 * X$

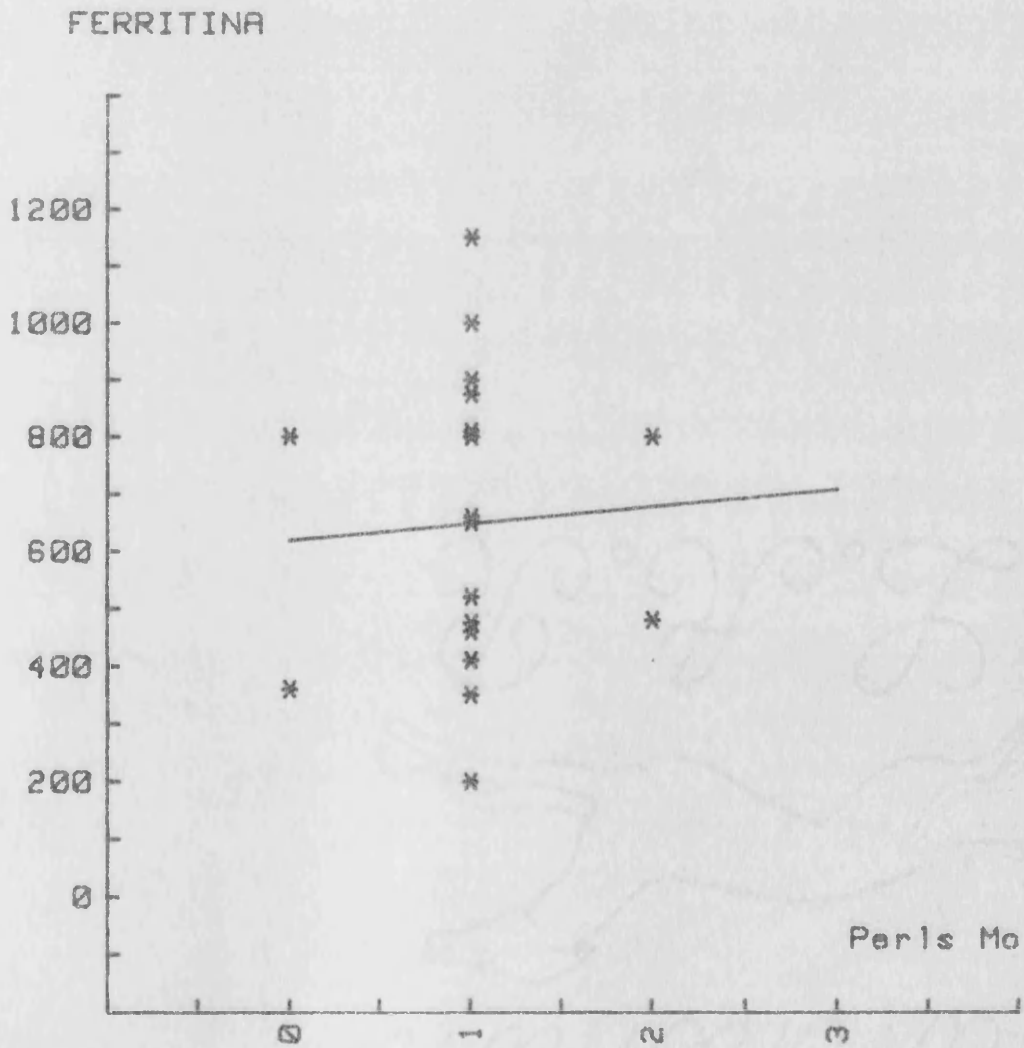


FIG 11.- 9:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

TRANSAMINASAS Y FERRITINA

Numero de casos: 23
Desviacion tipica: 218.827
Coeficiente de correlacion: .3796
 $Y = 504.0435 + 13.9958 * X$

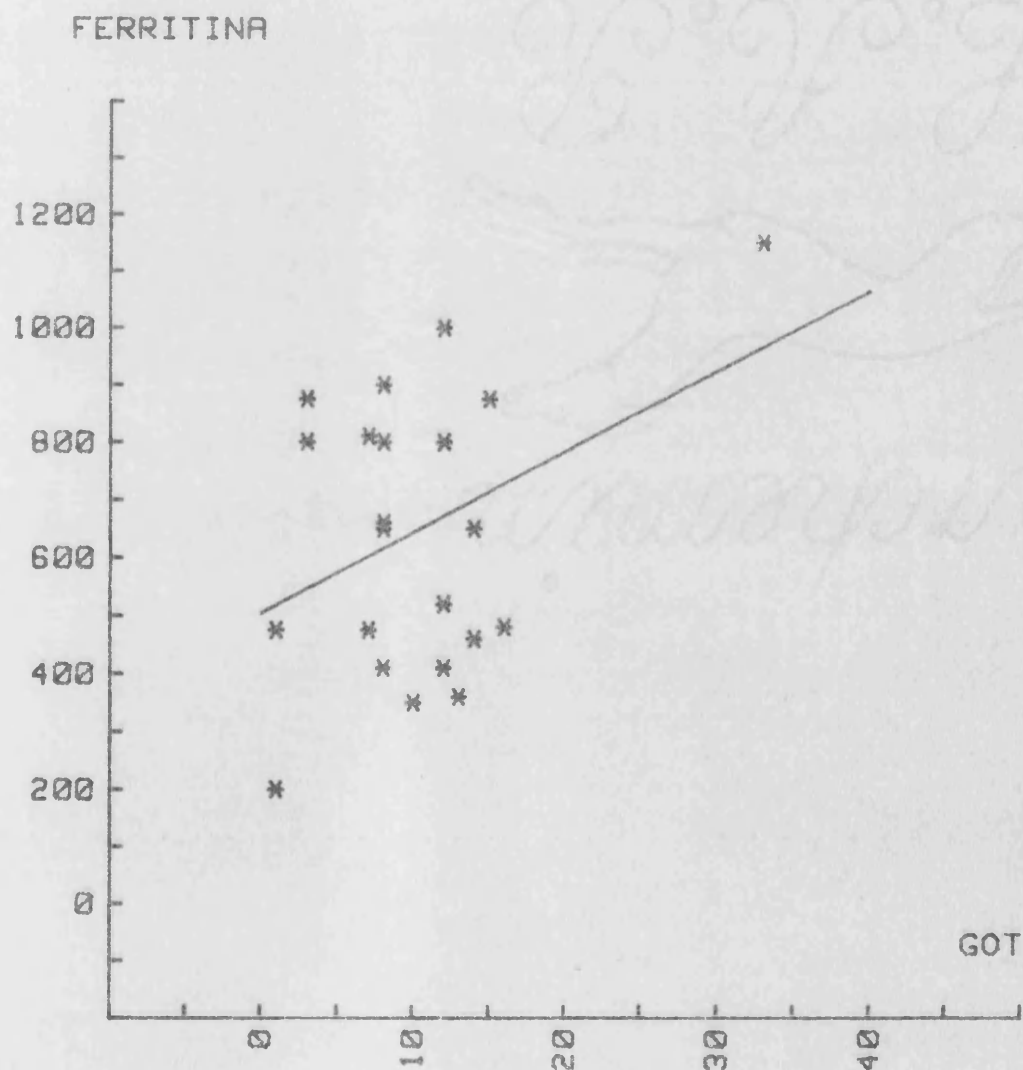


FIG 11.- 10:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCOCITOS Y FERRITINA

Numero de casos: 23
 Desviación típica: 155.854
 Coeficiente de correlación: .7522
 $Y = 350.8113 + .005 * X$

FERRITINA

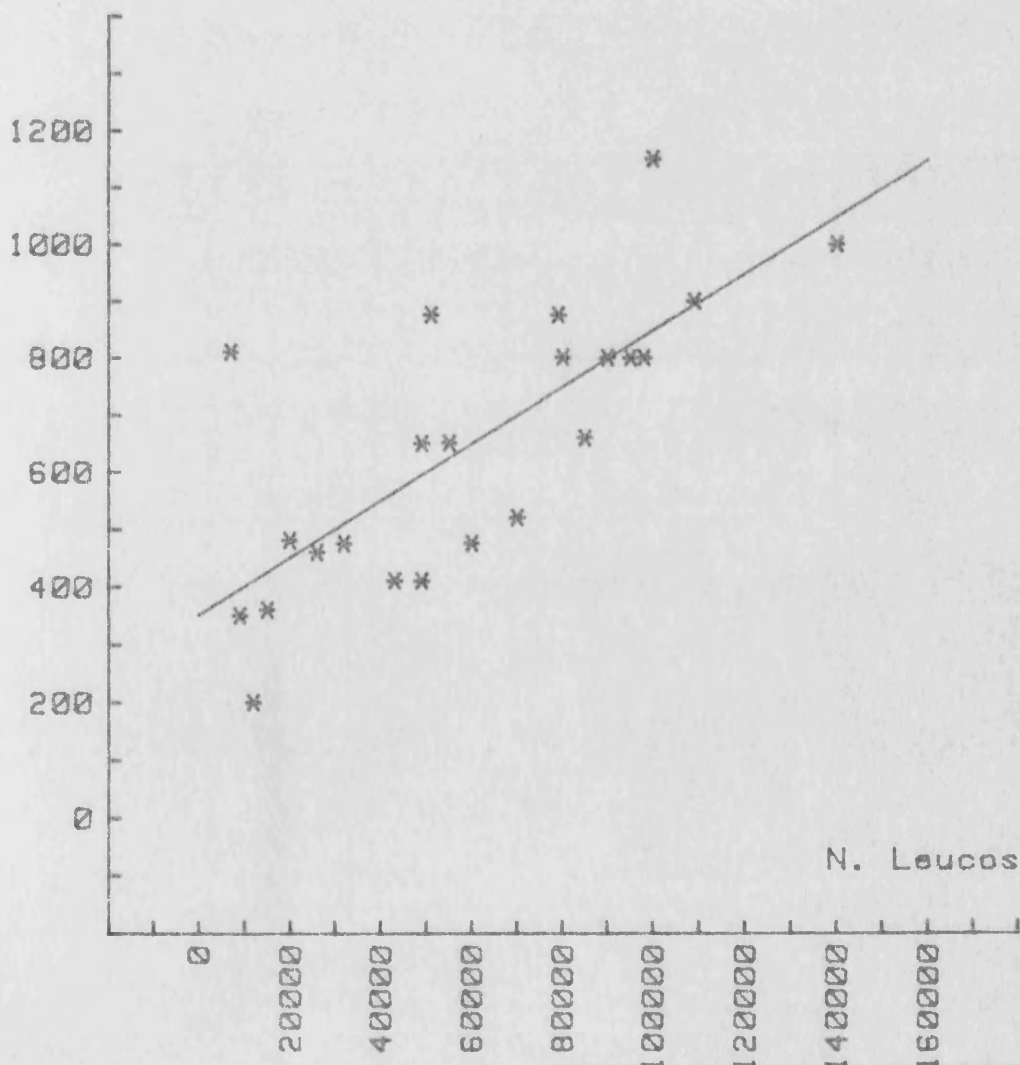


FIG 11.- 11:GRUPO LEUCEMIAS AGUDAS

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

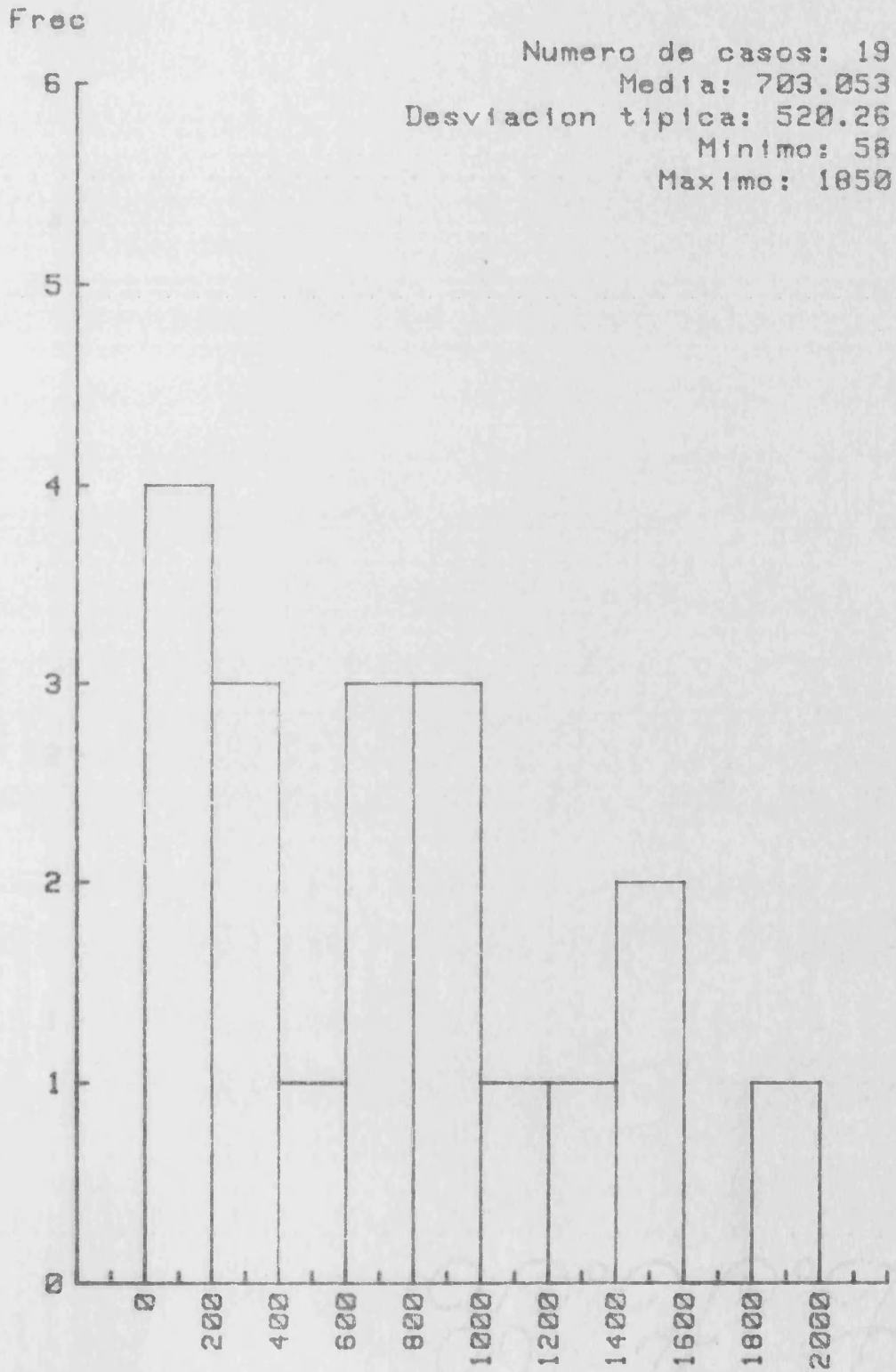


FIG. 12 .- 1:GRUPO LINFOMAS

VALORES FERRITINA EN VARONES

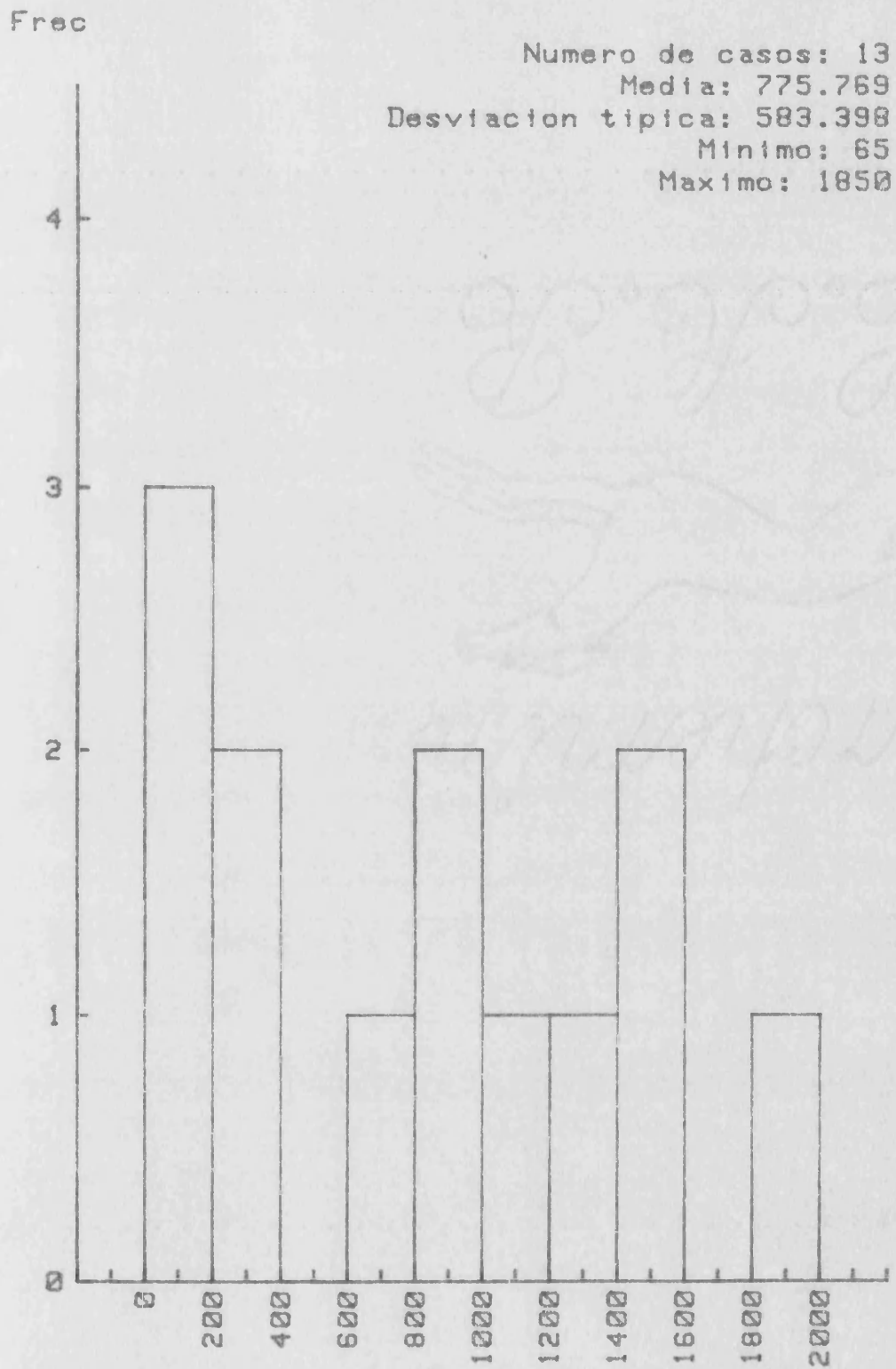


FIG. 12 .- 2:GRUPO LINFOMAS

VALORES FERRITINA EN HEMBRAS

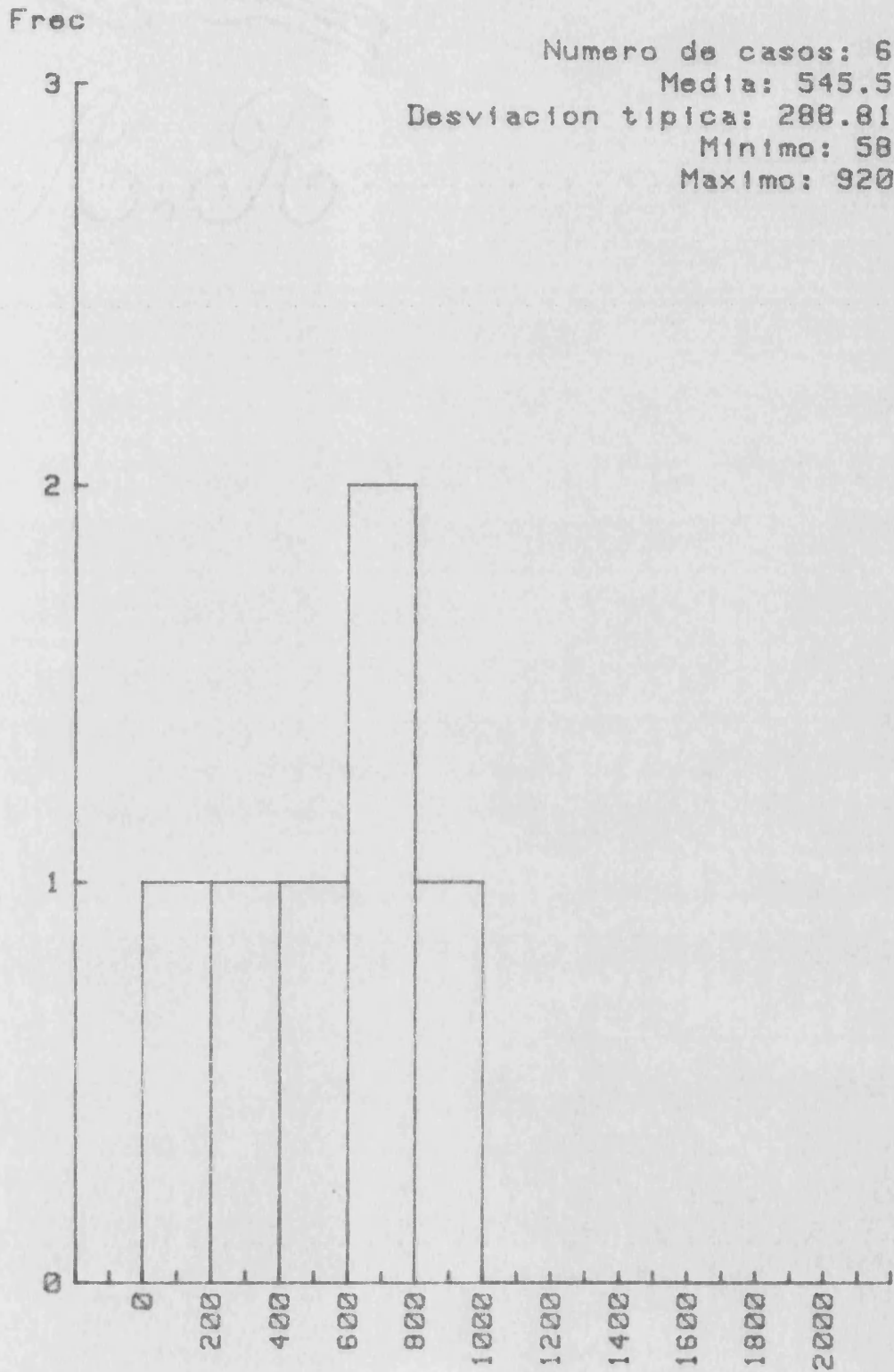


FIG. 12 .- 3:GRUPO LINFOMAS

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 19
Desviacion tipica: 493.122
Coeficiente de correlacion: -0.3188
 $Y = 1411.1353 + -65.2136 * X$

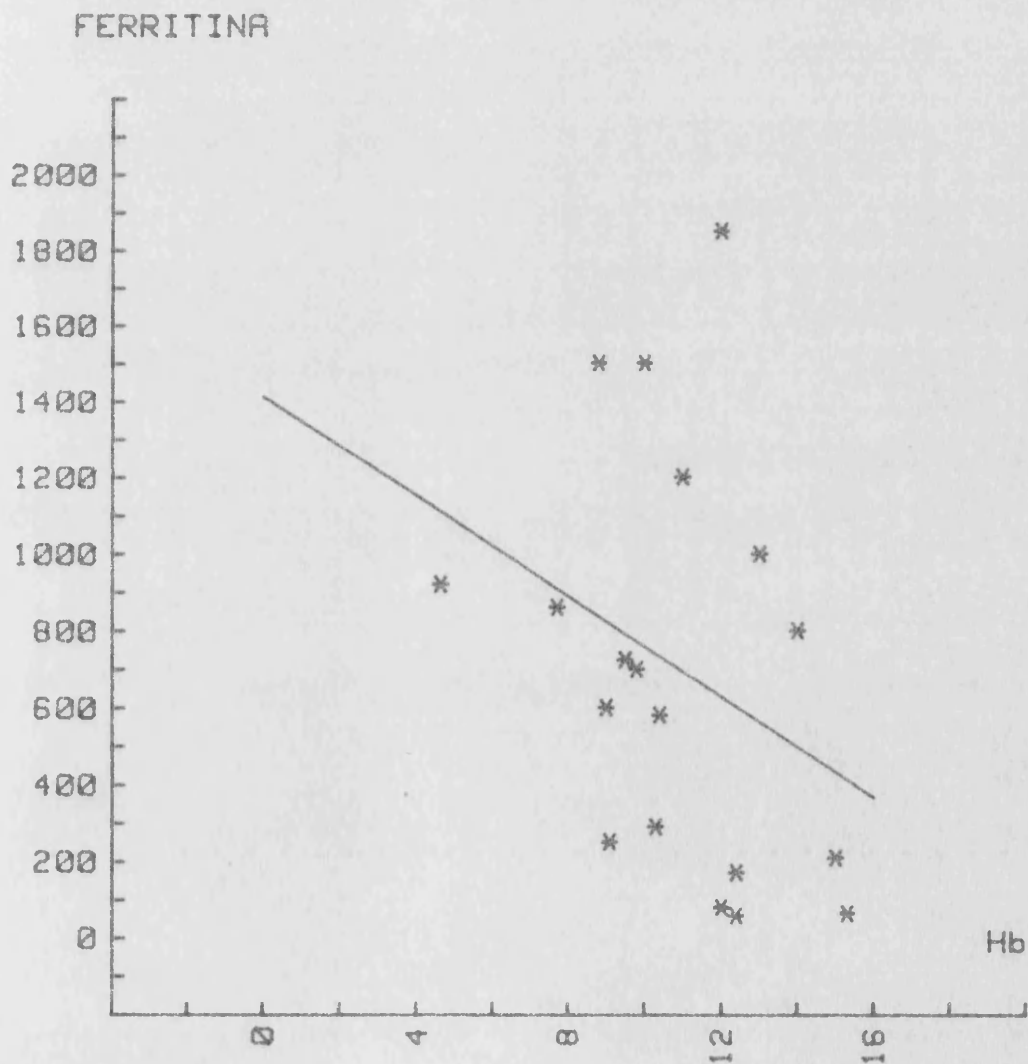


FIG 12.- 4:GRUPO LINFOMAS

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 19
Desviacion tipica: 500.371
Coeficiente de correlacion: $-.2739$
 $Y = 1310.9134 + -17.906 * X$

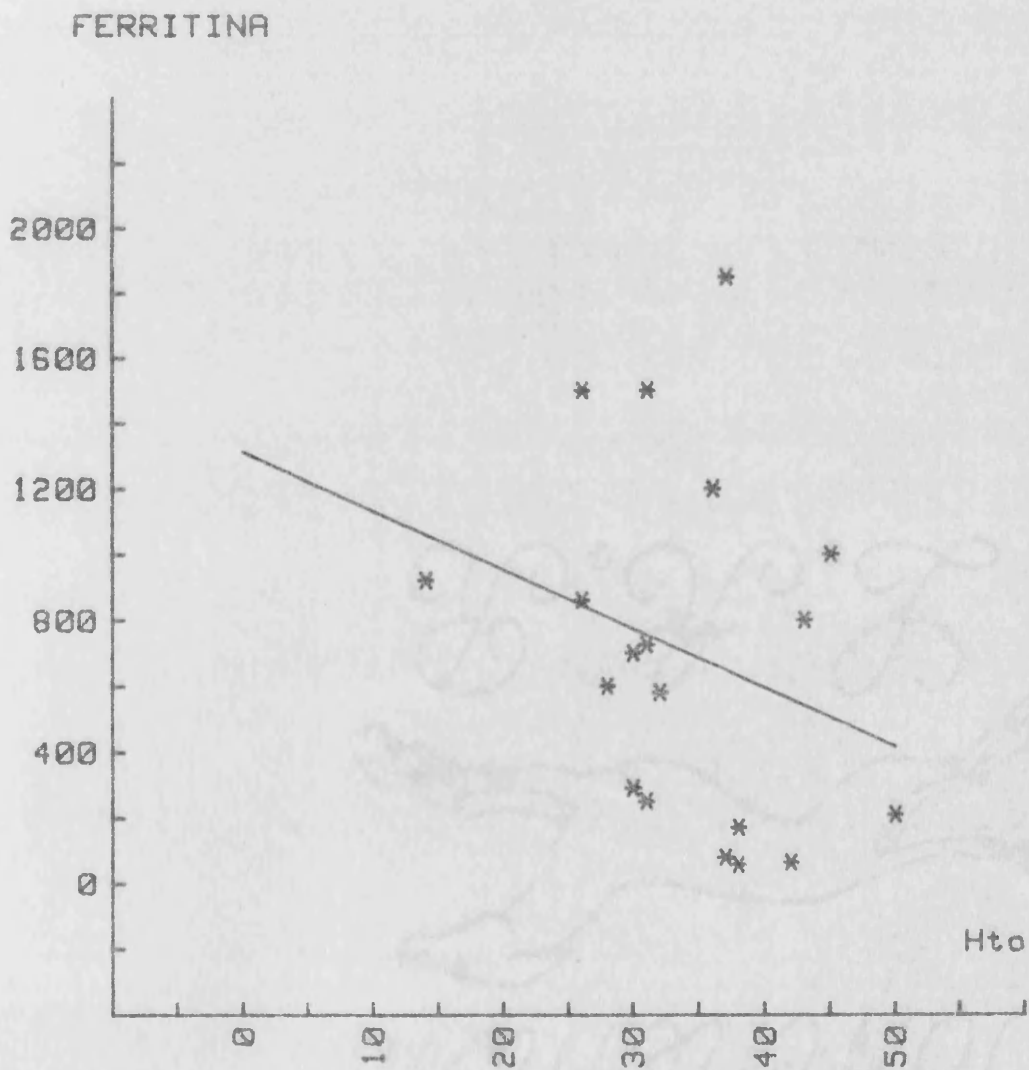


FIG 12.- 5:GRUPO LINFOMAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 19
 Desviacion tipica: 503.381
 Coeficiente de correlacion: $-.2527$
 $Y = 1075.9339 + -5.6452 * X$

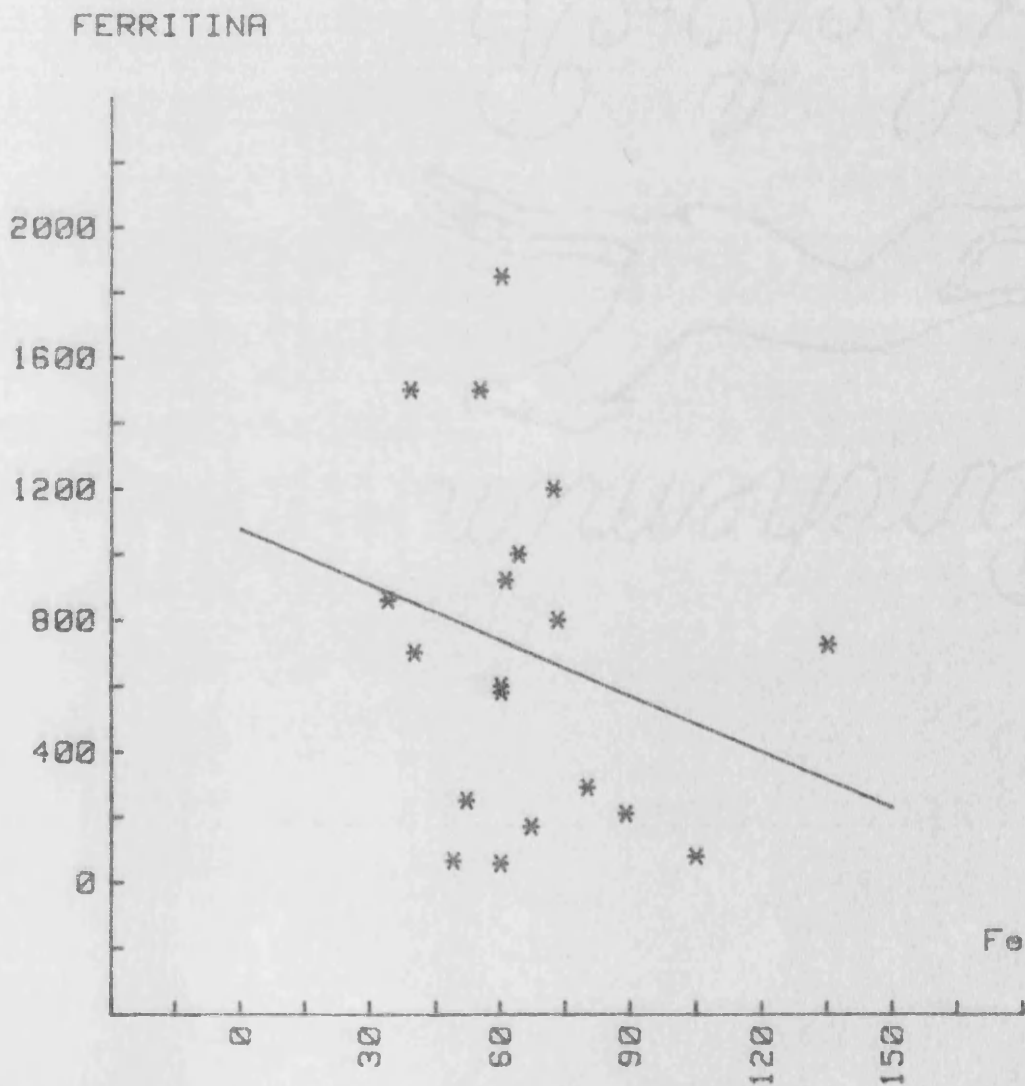


FIG 12.- 6:GRUPO LINFOMAS

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 19
 Desviacion tipica: 517.173
 Coeficiente de correlacion: .1088
 $Y = 484.175 + .8052 * X$

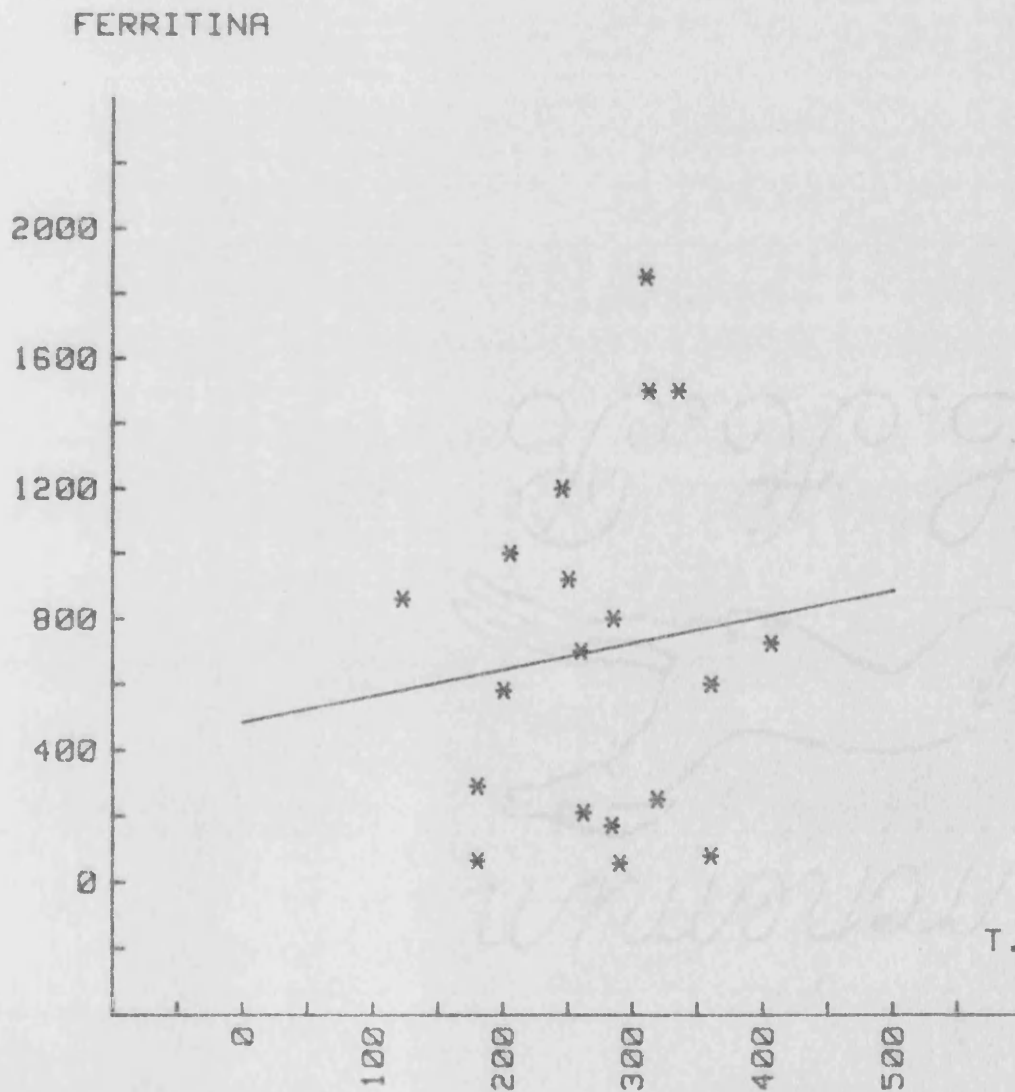


FIG 12.- 7:GRUPO INFOMAS

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 19
 Desviacion tipica: 499.661
 Coeficiente de correlacion: $-.2786$
 $Y = 1192.059 + -19.6015 * X$

FERRITINA

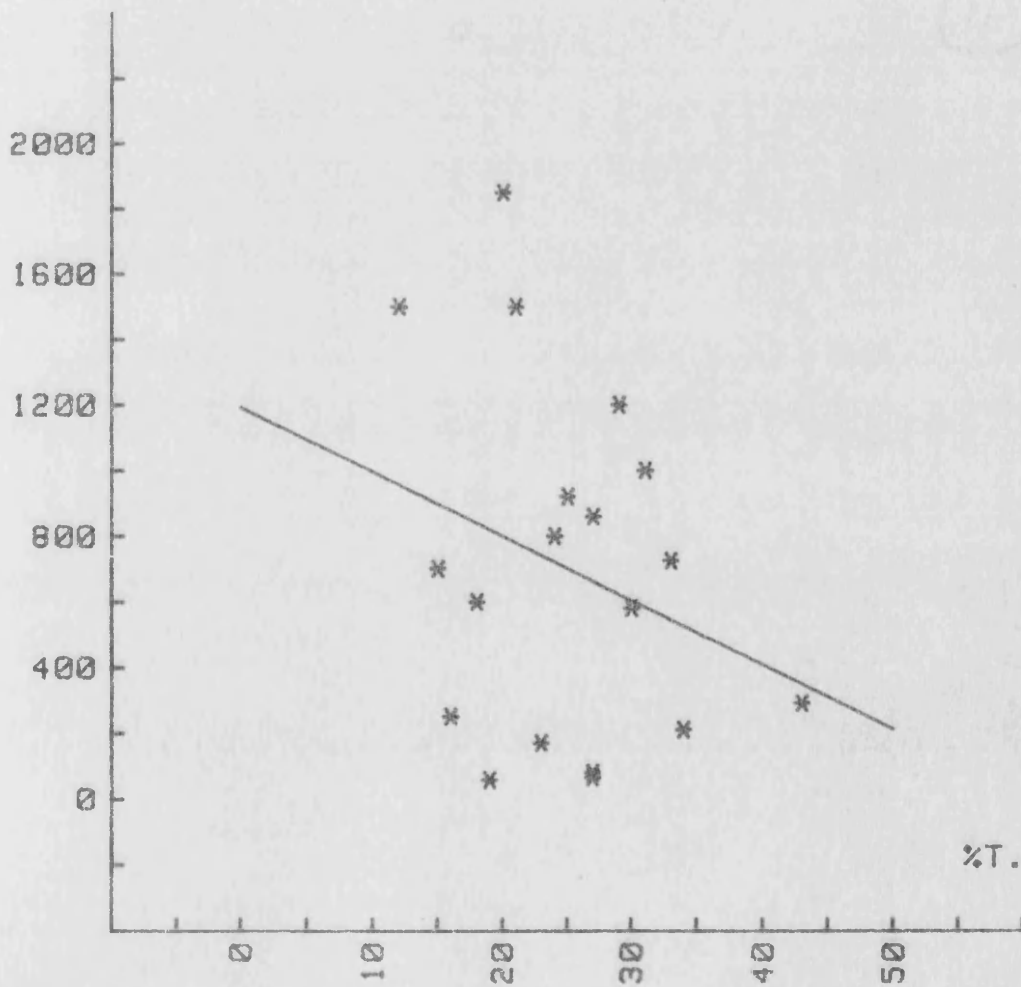


FIG 12.- B:GRUPO LINFOMAS

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 19
 Desviación típica: 482.19
 Coeficiente de correlación: .3755
 $Y = 311.9 + 353.9 * X$

FERRITINA

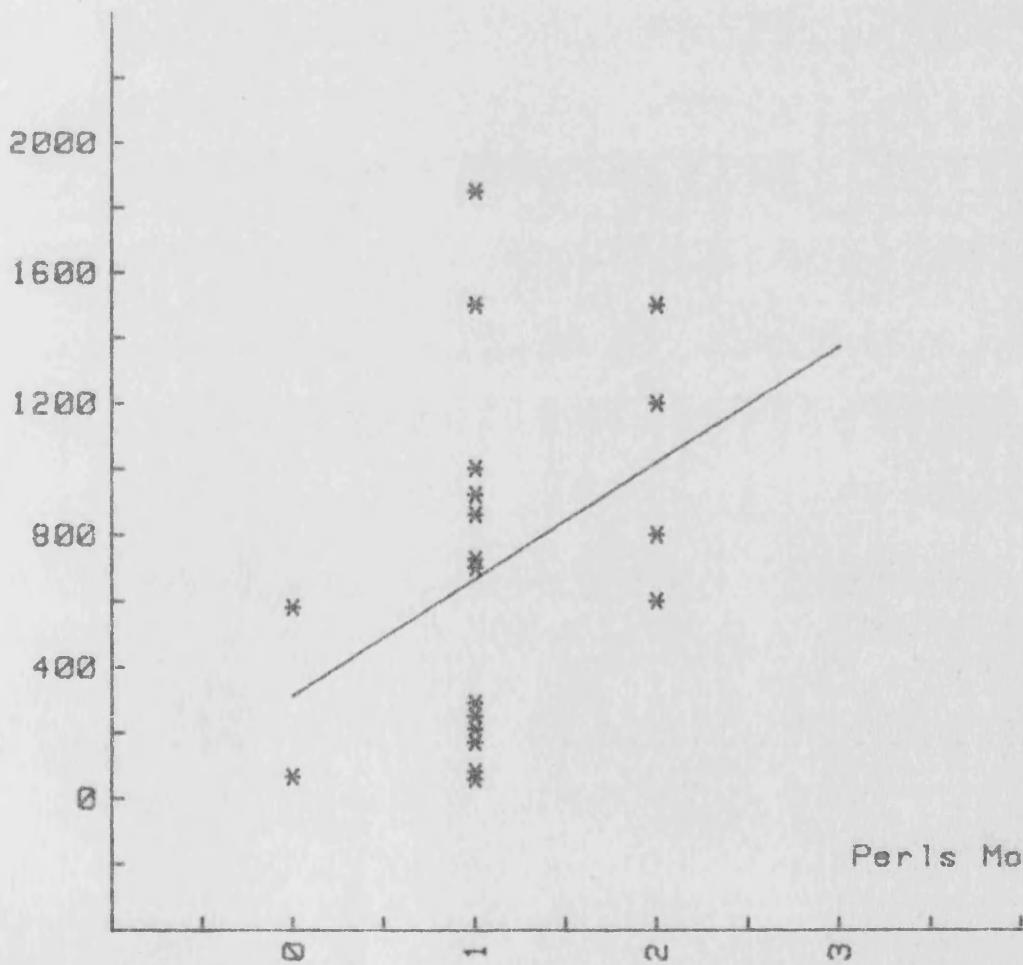


FIG 12.- 9:GRUPO LINFOMAS

FERRITINA Y DEPOSITOS HEPATICOS

Numero de casos: 18
 Desviacion tipica: 480.816
 Coeficiente de correlacion: .3421
 $Y = 526.1961 + 254.7647 * X$

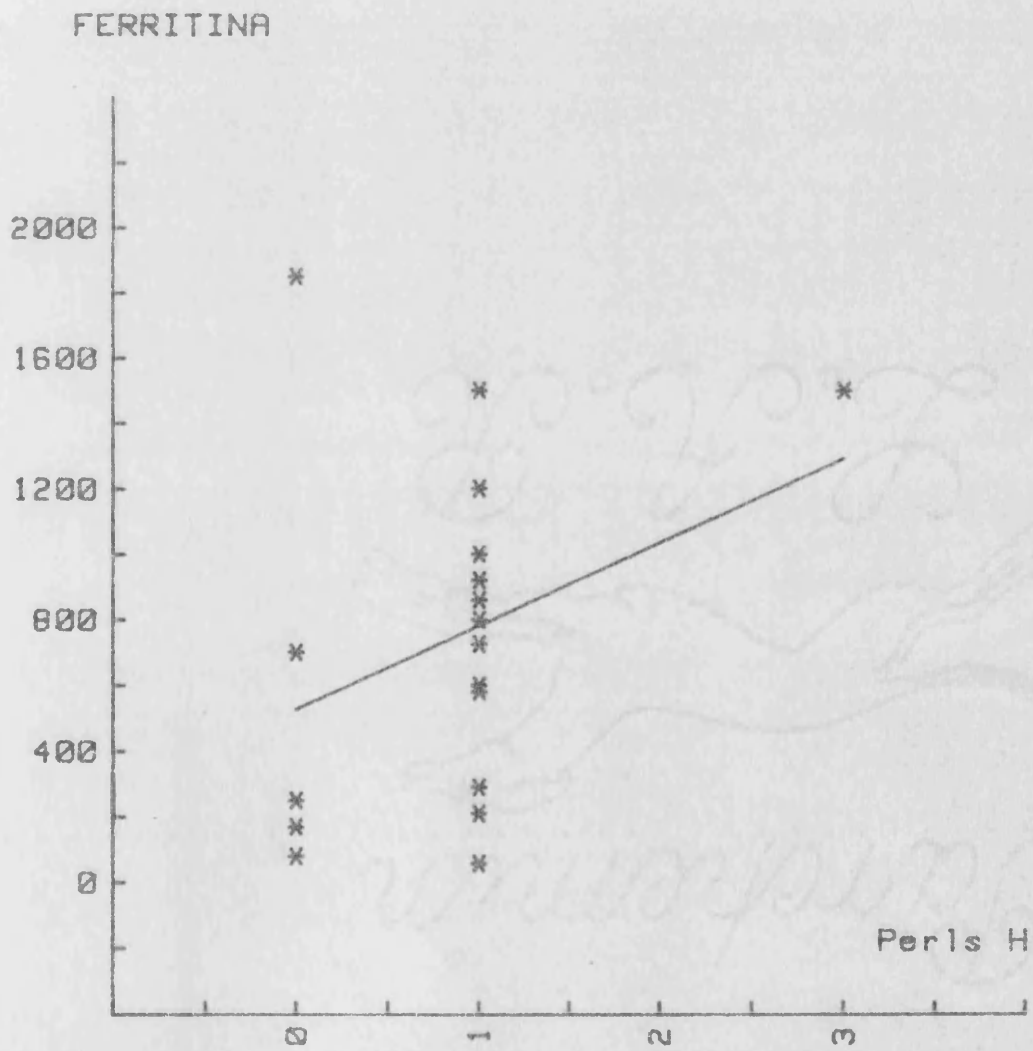


FIG 12.- 10:GRUPO LINFOMAS

ESTADIO Y FERRITINA

Numero de casos: 19
Desviacion tipica: 384.499
Coeficiente de correlacion: .6736
 $Y = 116.6 + 198.975 * X$

FERRITINA

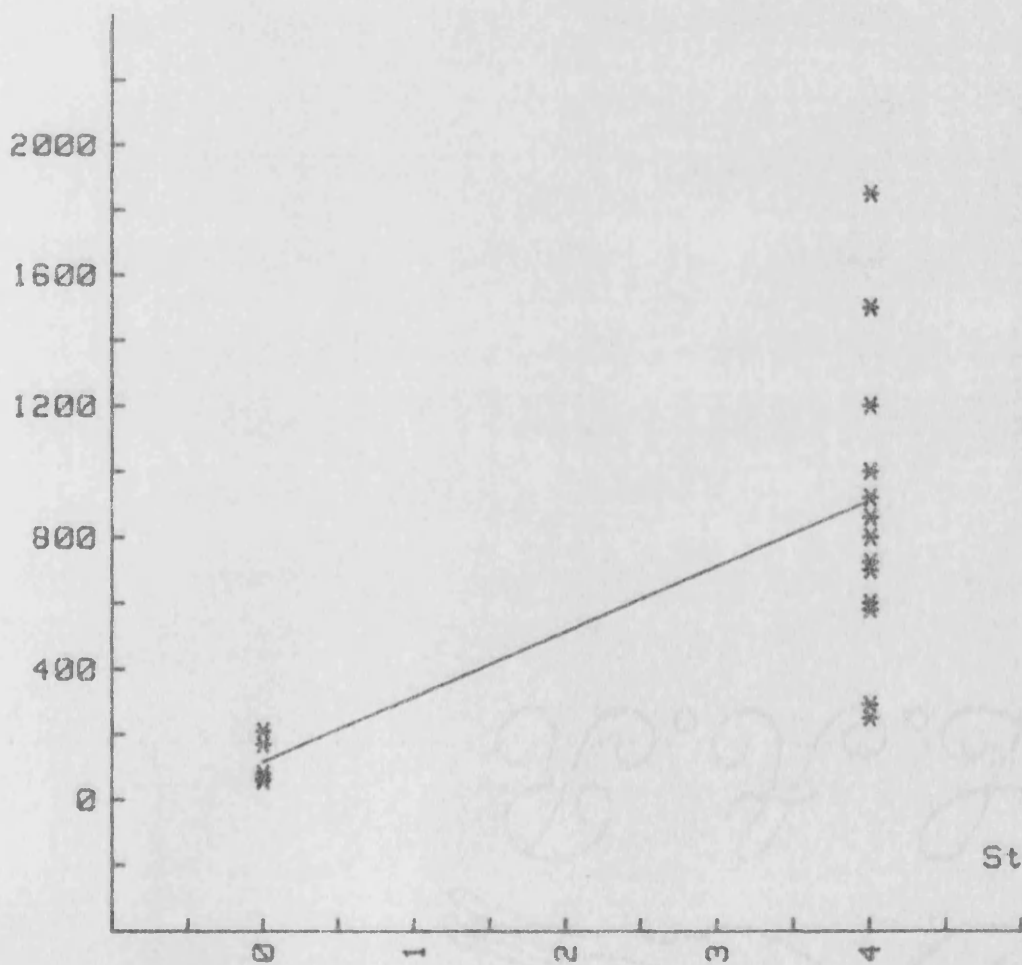


FIG 12.- 11:GRUPO LINFOMAS

LEUCOCITOS Y FERRITINA

Numero de casos: 19
 Desviacion tipica: 520.227
 Coeficiente de correlacion: $-.0113$
 $Y = 719.148 + -.0018 * X$

FERRITINA

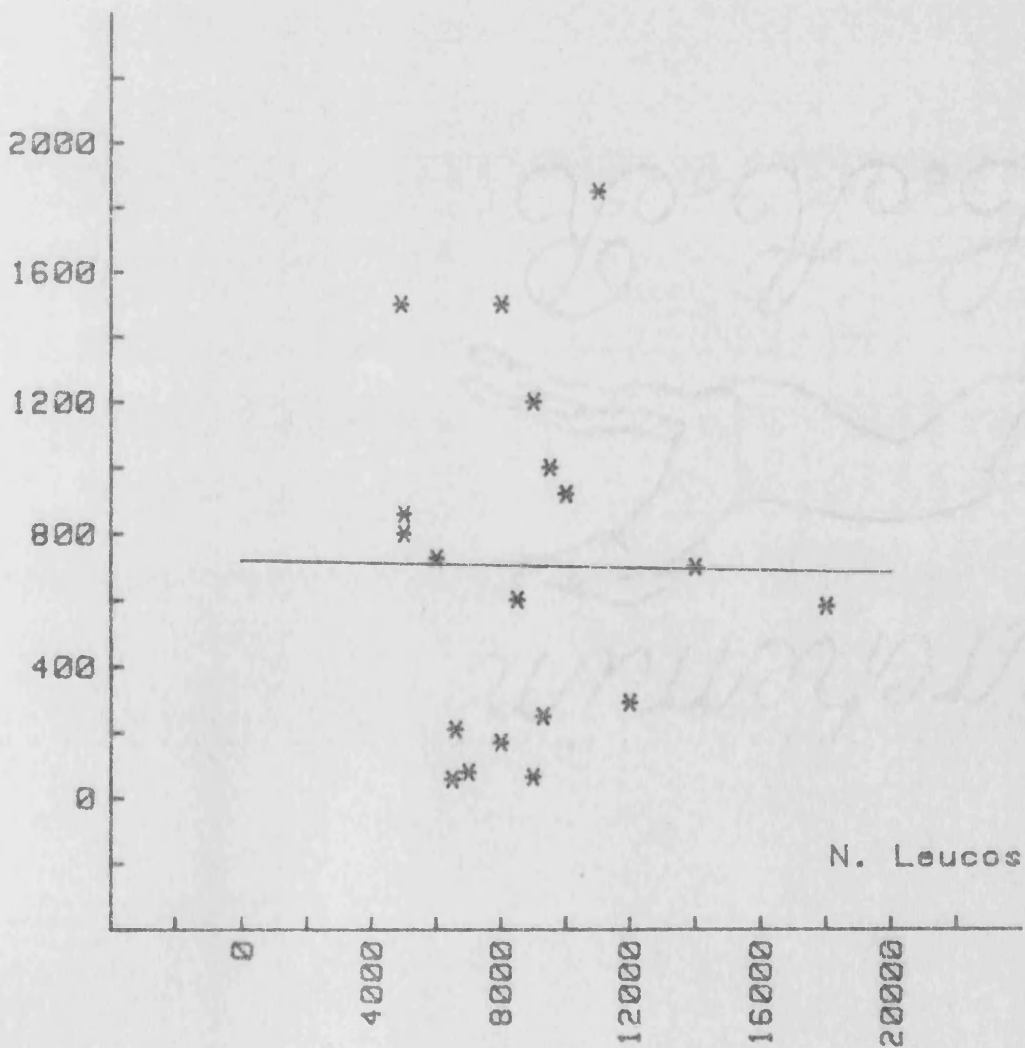


FIG 12.- 12:GRUPO LINFOMAS

TRANSAMINASAS Y FERRITINA

Numero de casos: 19
Desviacion tipica: 506.298
Coeficiente de correlacion: .2301
 $Y = 534.888 + 20.4816 * X$

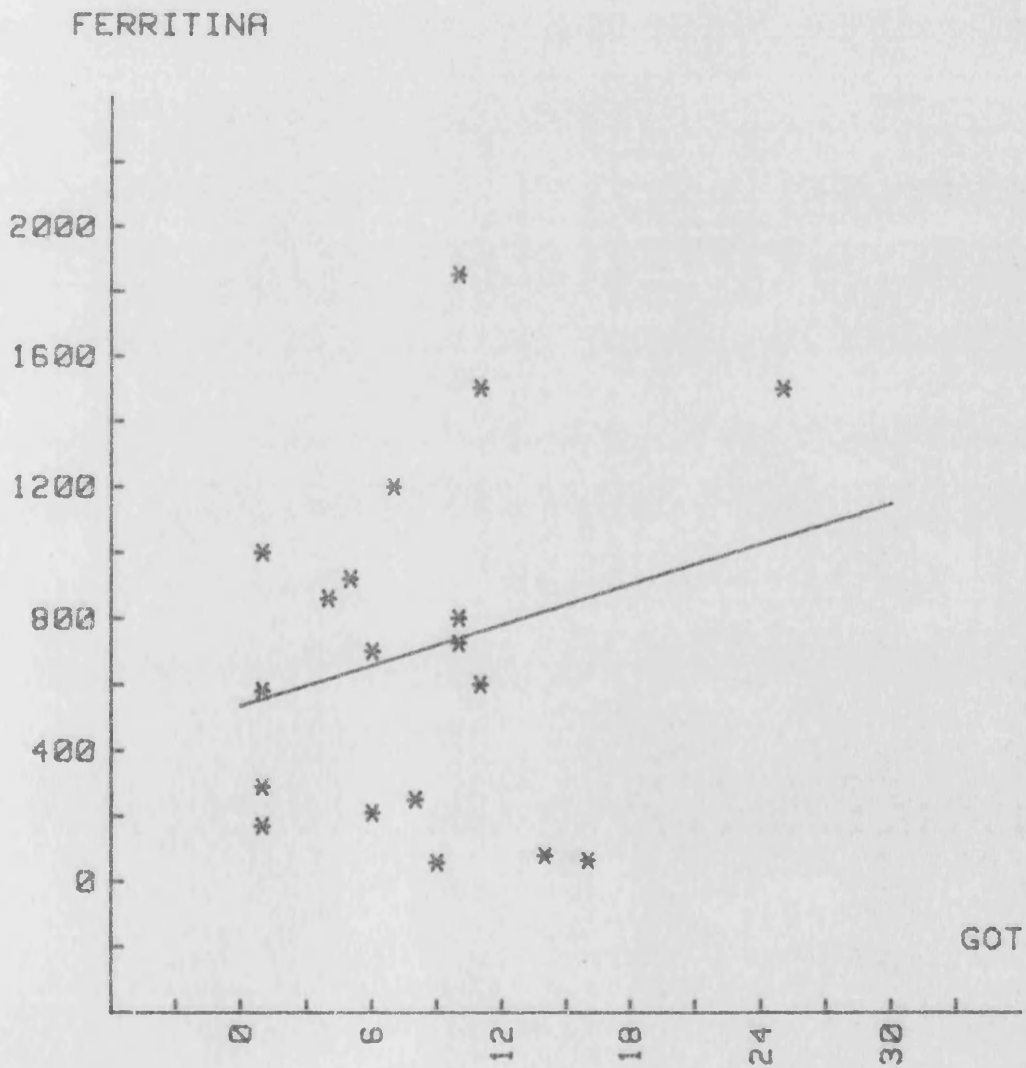


FIG 12.- 13: GRUPO LINFOMAS

DISTRIBUCION VALORES DE FERRITINA

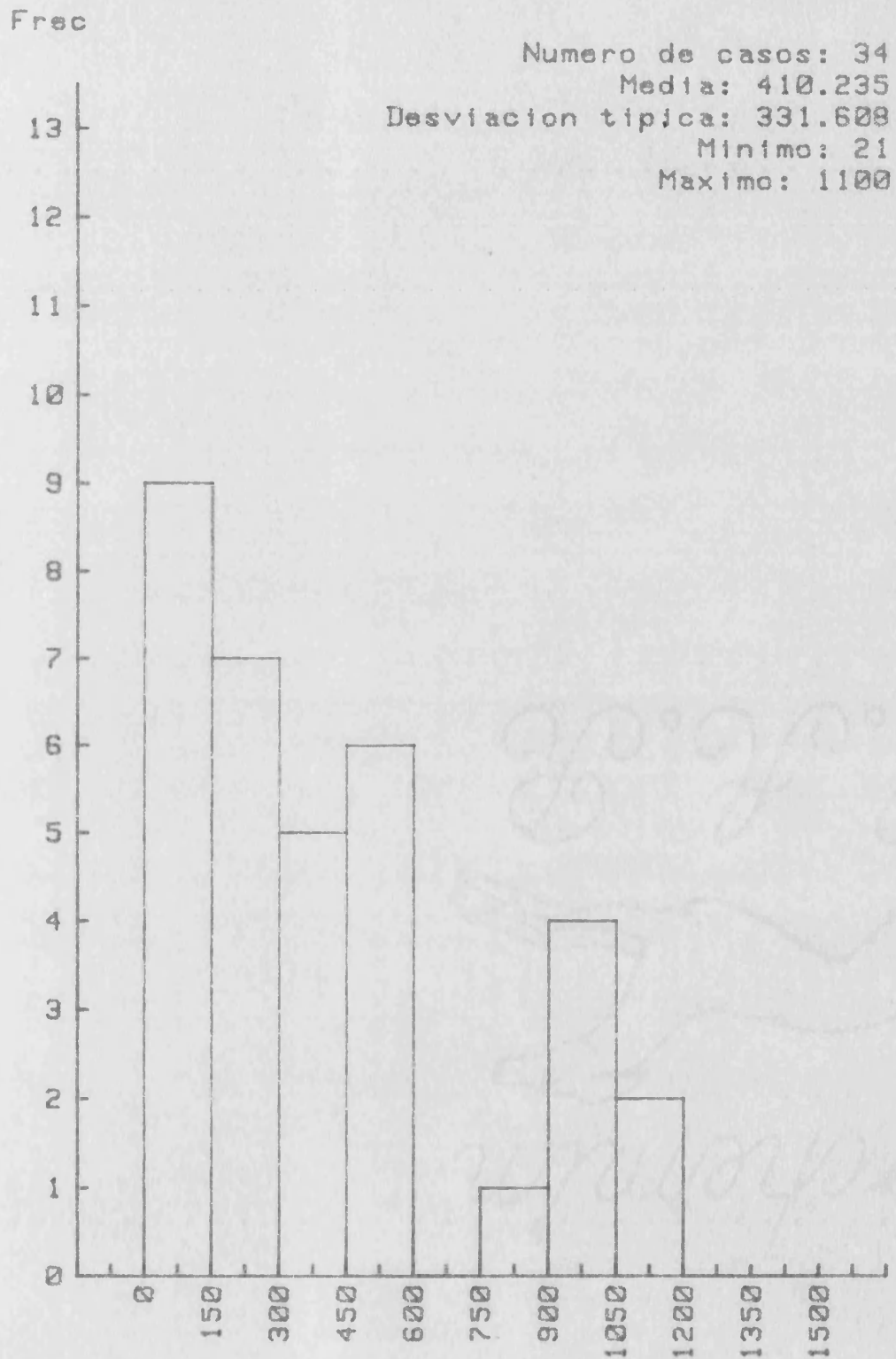


FIG. 13 .- 1:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

VALORES FERRITINA VARONES

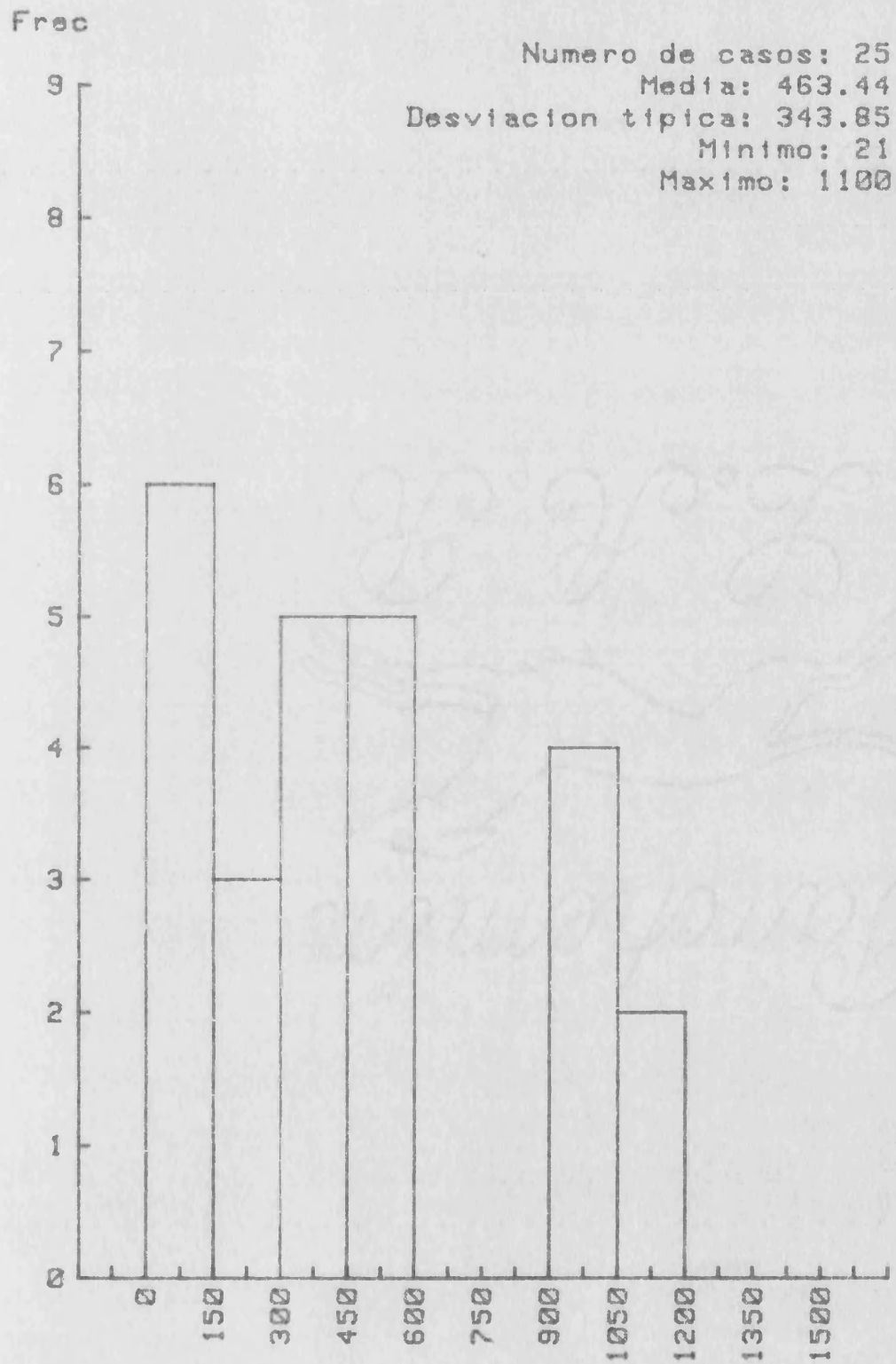


FIG. 13 .- 2:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

VALORES FERRITINA HEMBRAS

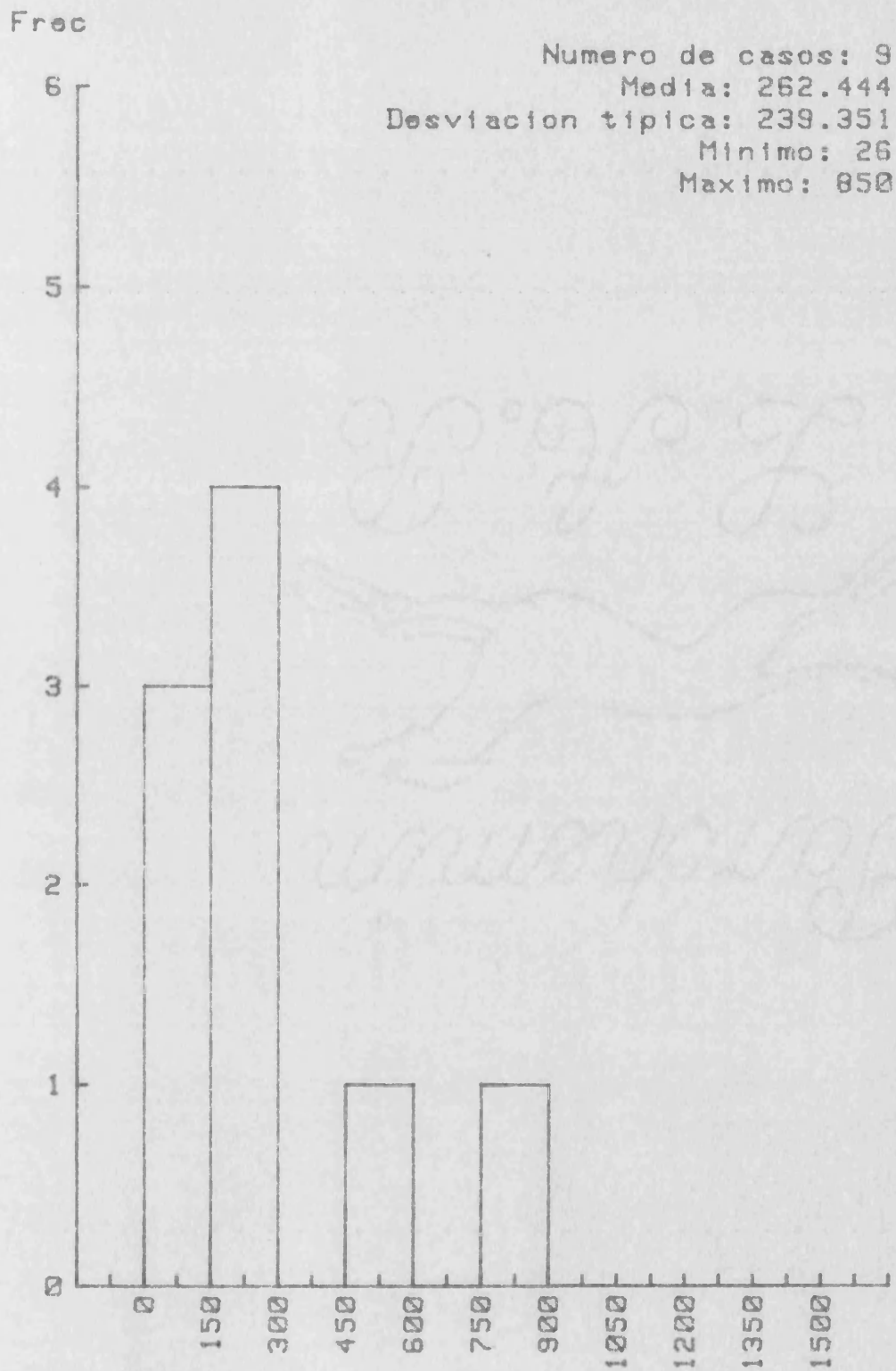


FIG. 13 .- 3:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

RELACION HEMOGLOBINA Y FERRITINA

Numero de casos: 34
 Desviacion tipica: 331.608
 Coeficiente de correlacion: $-.0004$
 $Y = 410.8193 + -.0652 * X$

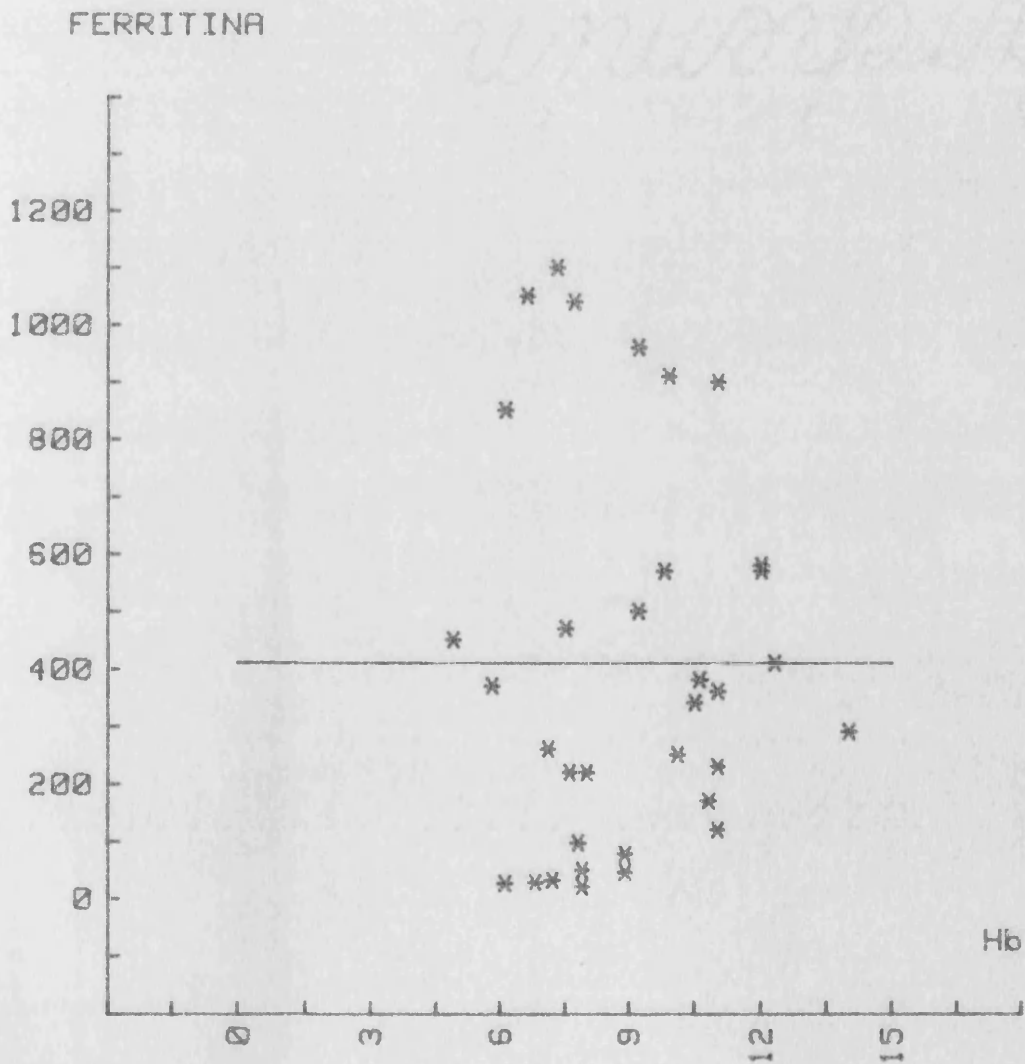


FIG 13.- 4:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

RELACION HEMATOCRITO Y FERRITINA

Numero de casos: 34
 Desviacion tipica: 331.484
 Coeficiente de correlacion: $-.0273$
 $Y = 450.1397 + -1.3677 * X$

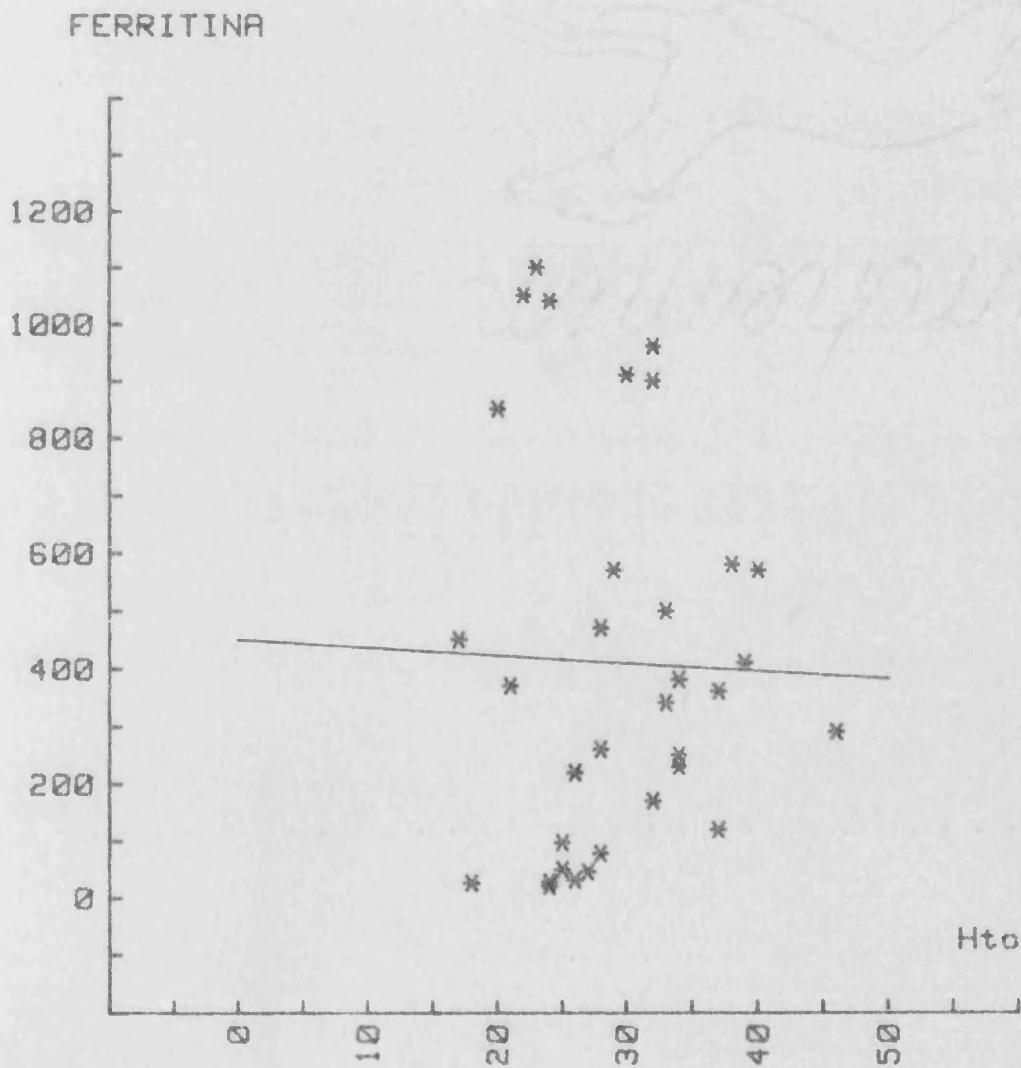


FIG 13.- 5:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

RELACION SIDEREMIA Y FERRITINA

Numero de casos: 34
 Desviacion tipica: 317.914
 Coeficiente de correlacion: .2844
 $Y = 252.7593 + 2.6704 * X$

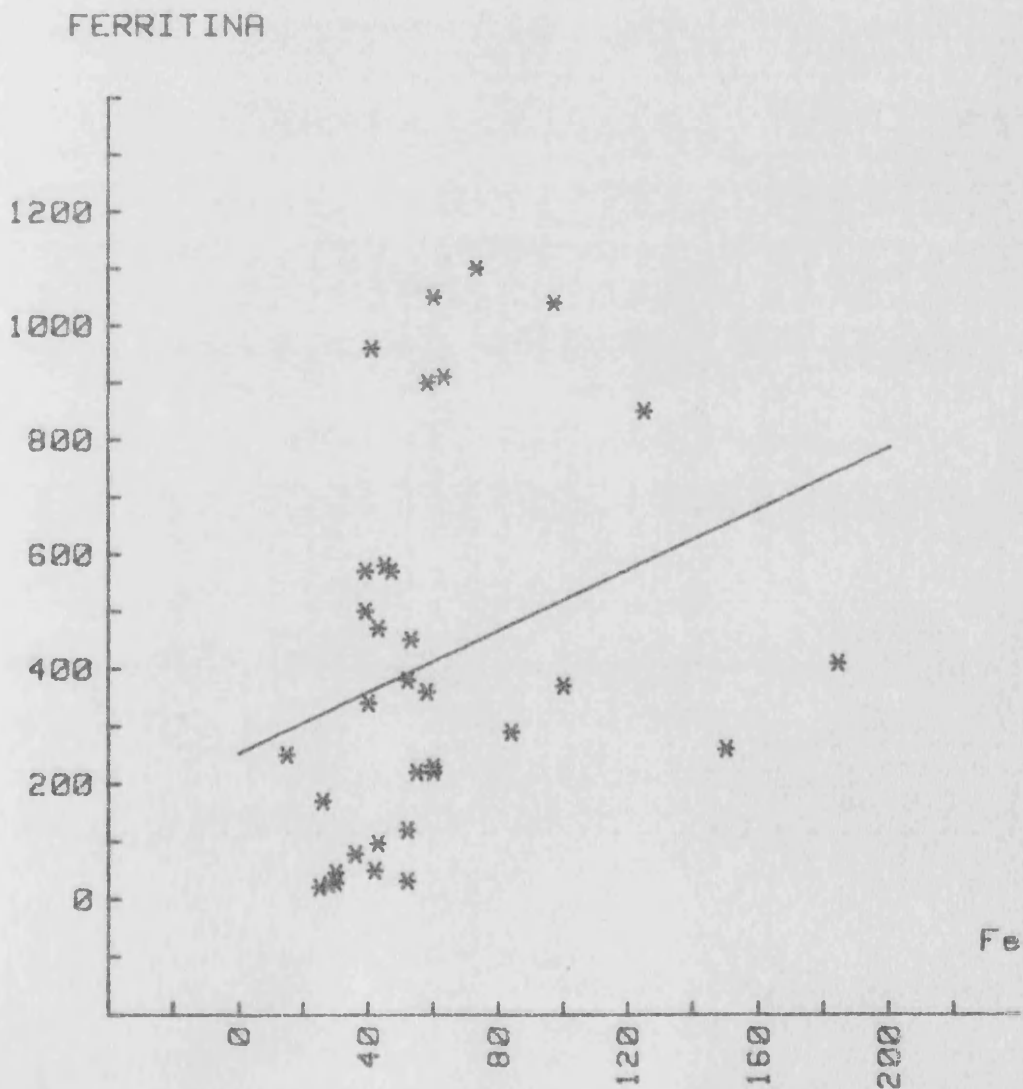


FIG 13.- 6:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

RELACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 34
 Desviacion tipica: 280.461
 Coeficiente de correlacion: $-.5336$
 $Y = 1012.7661 + -2.3735 * X$

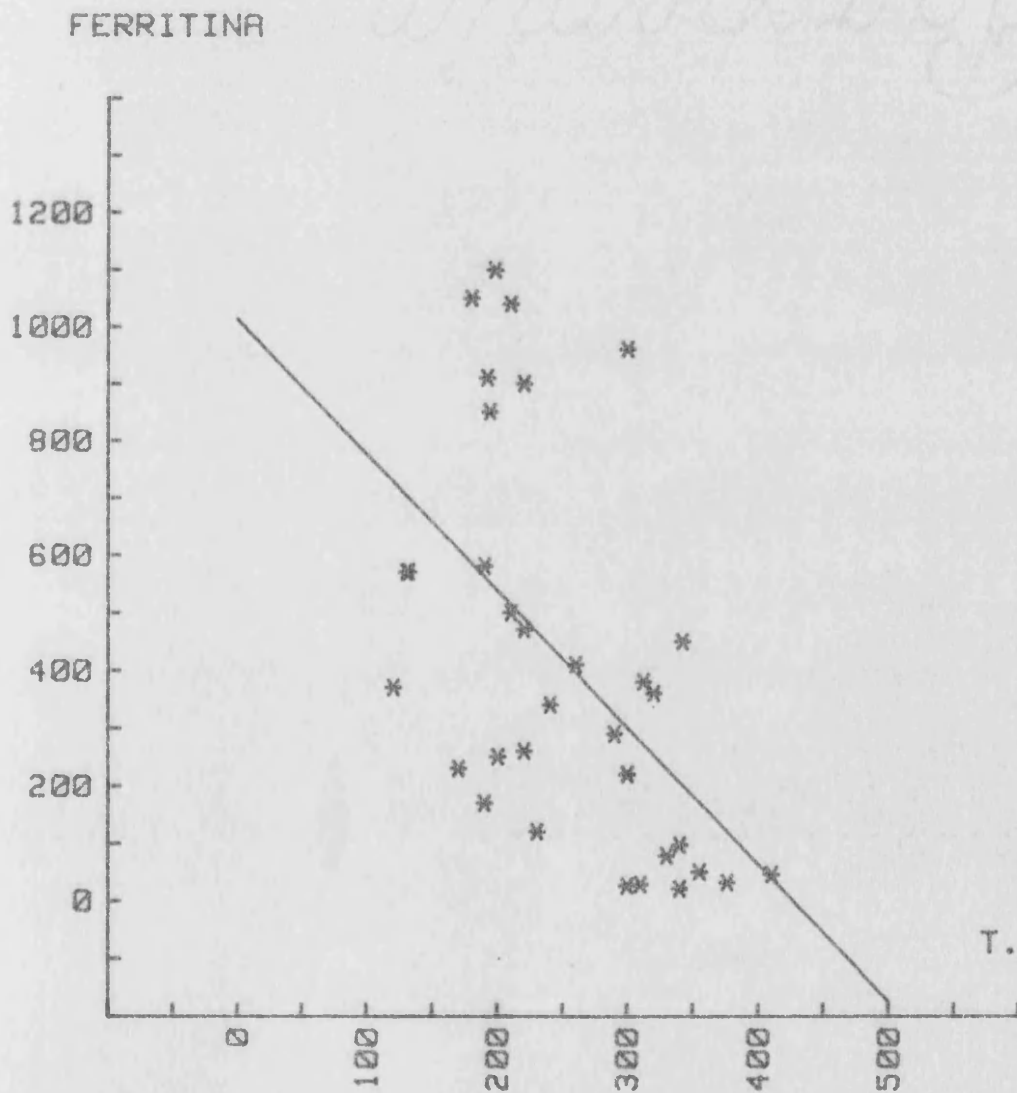


FIG 13.- 7:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

SATURACION TRANSFERRINA Y FERRITINA

Numero de casos: 34
 Desviacion tipica: 313.329
 Coeficiente de correlacion: .3274
 $Y = 260.7065 + 5.8036 * X$

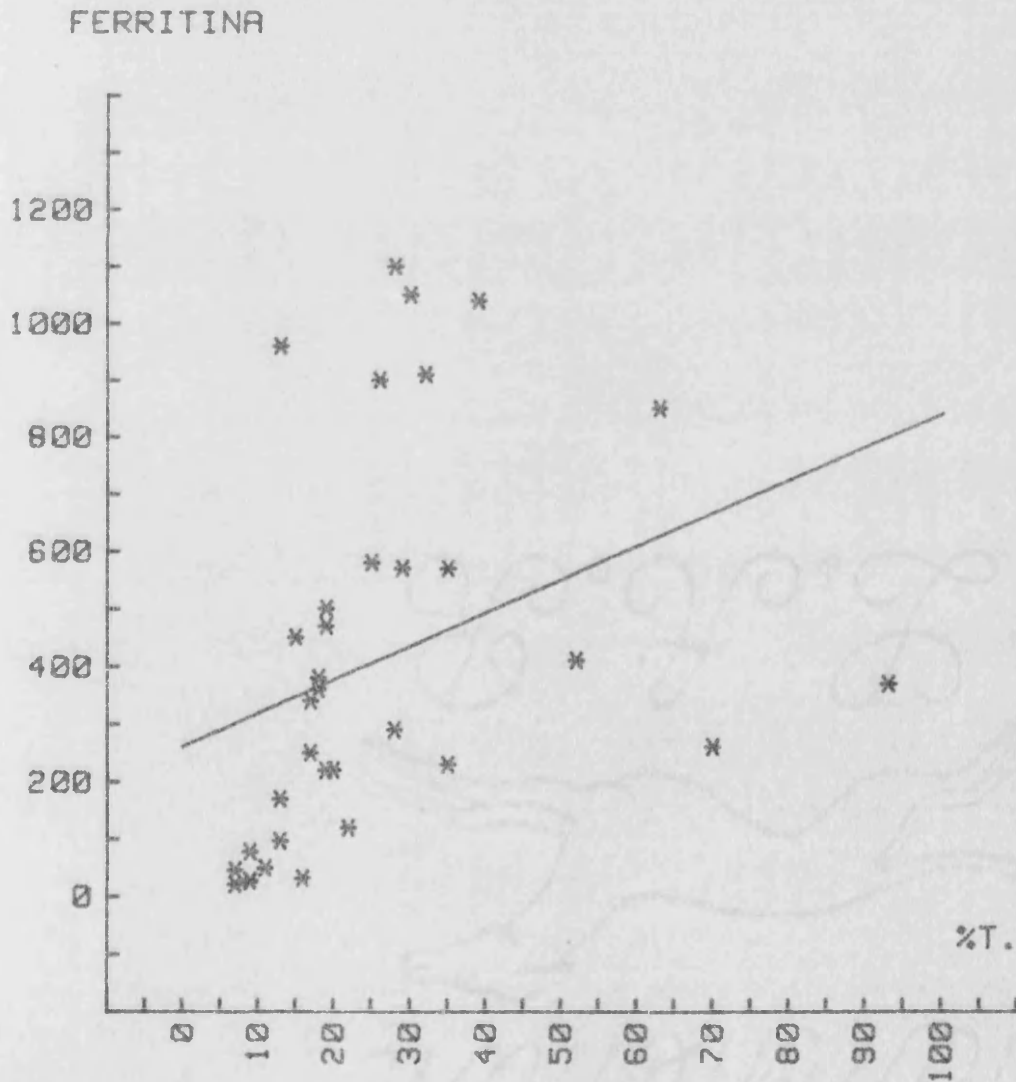


FIG 13.- 8:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

FERRITINA Y DEPOSITOS MEDULARES

Numero de casos: 31
 Desviacion tipica: 229.929
 Coeficiente de correlacion: .7417
 $Y = 59.9719 + 417.736 * X$

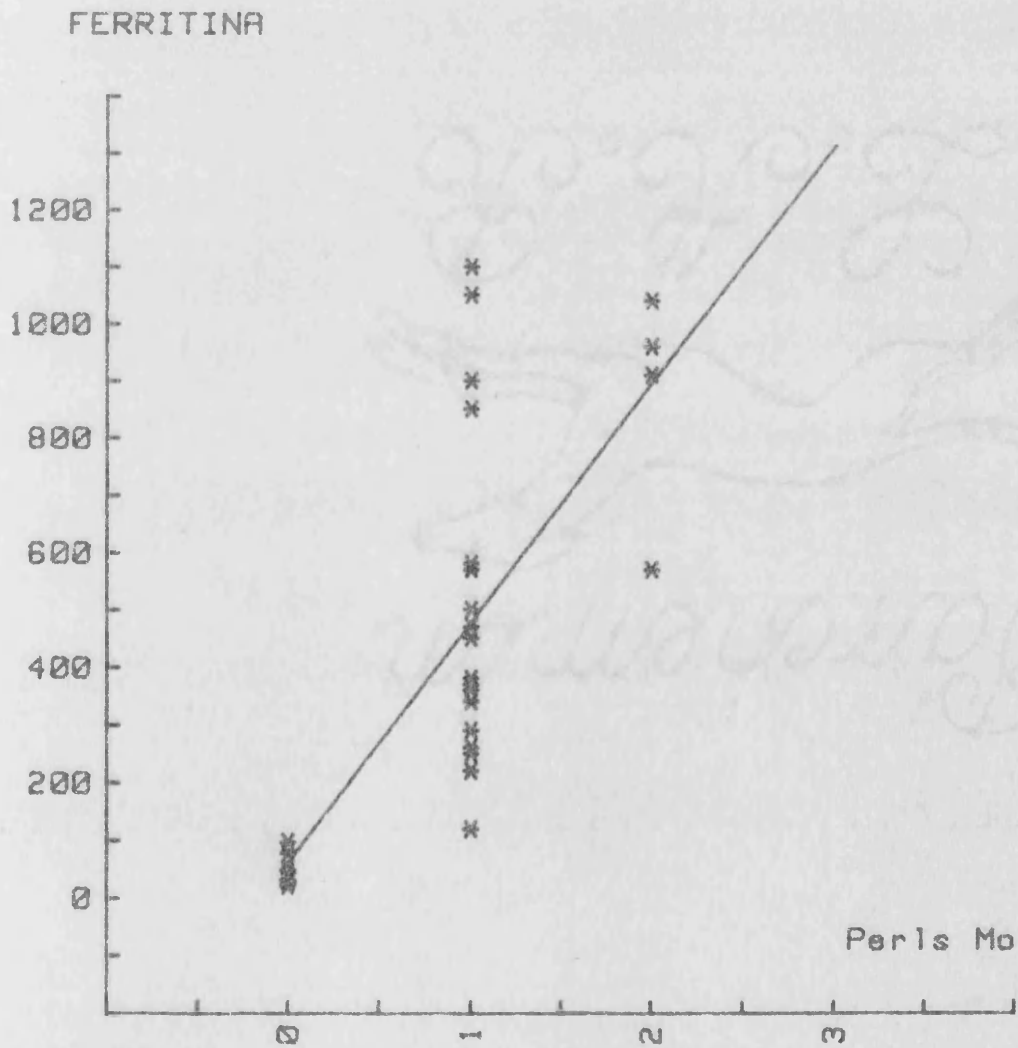


FIG 13.- 9:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

FERRITINA Y DEPOSITOS HEPATICOS

Numero de casos: 8
Desviacion tipica: 130.165
Coeficiente de correlacion: .2682
 $Y = 78 + 109.5714 * X$

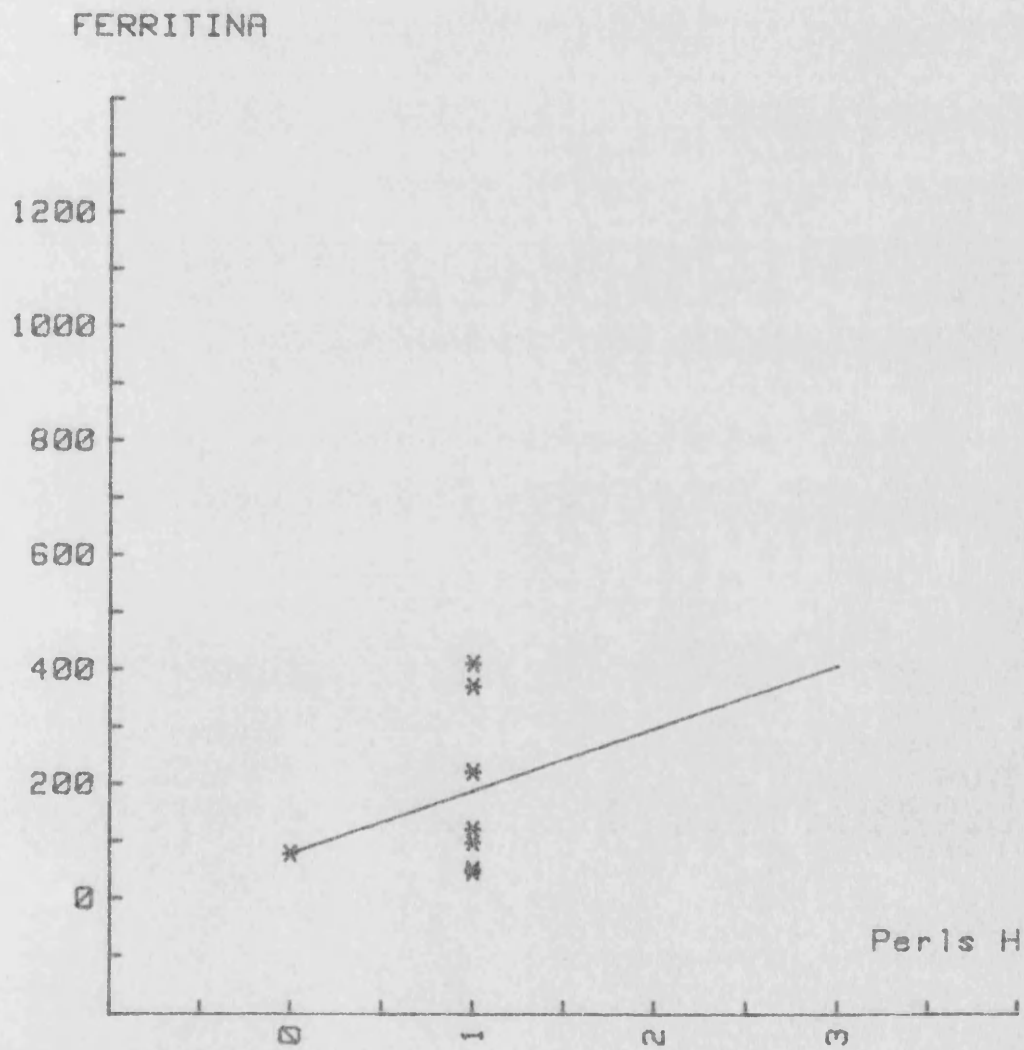


FIG 13.- 10:GRUPO NEOPLASIAS SOLIDAS

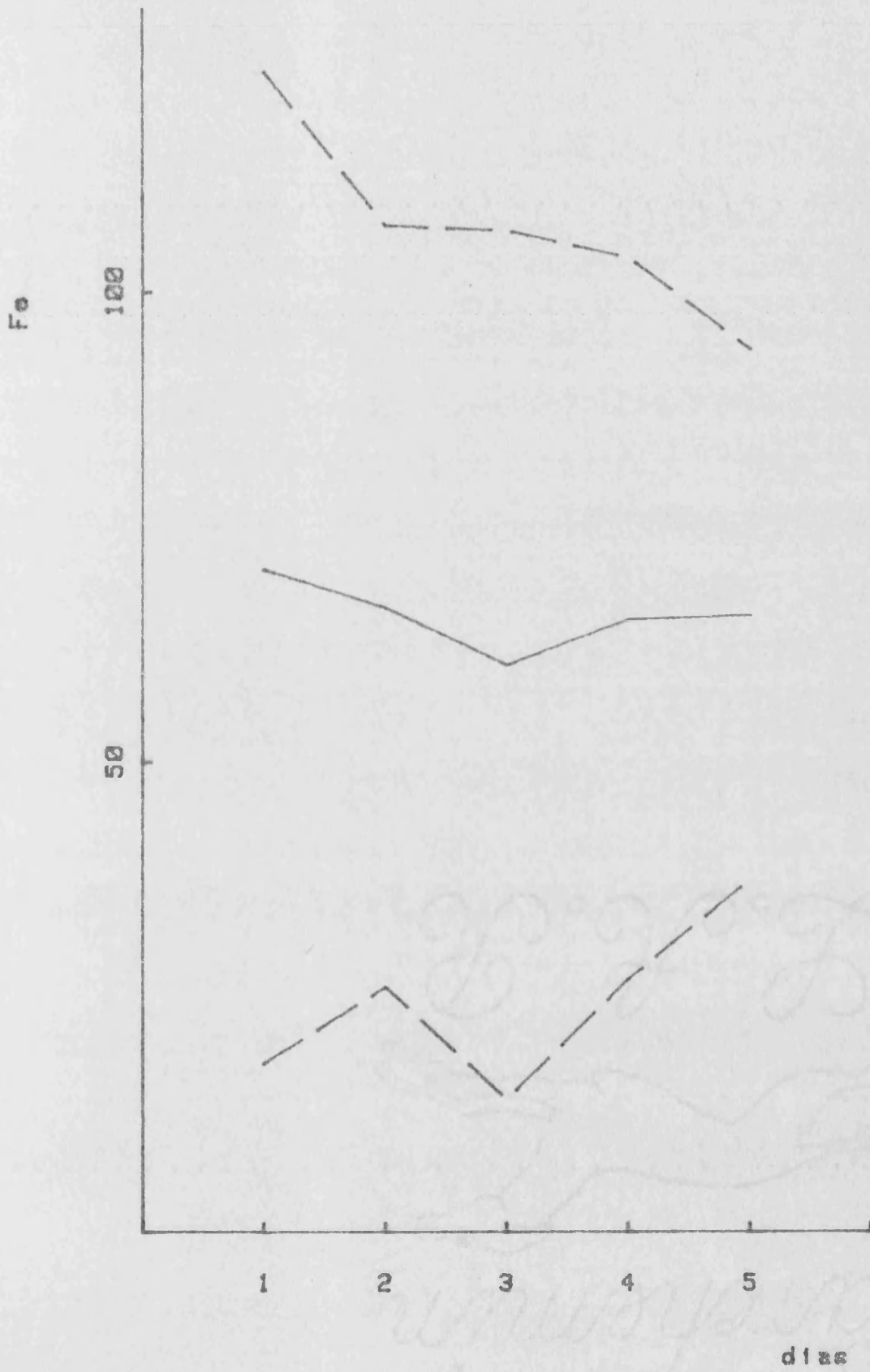


FIG. 14:1 I.A.M.

Evolución Sideremia.

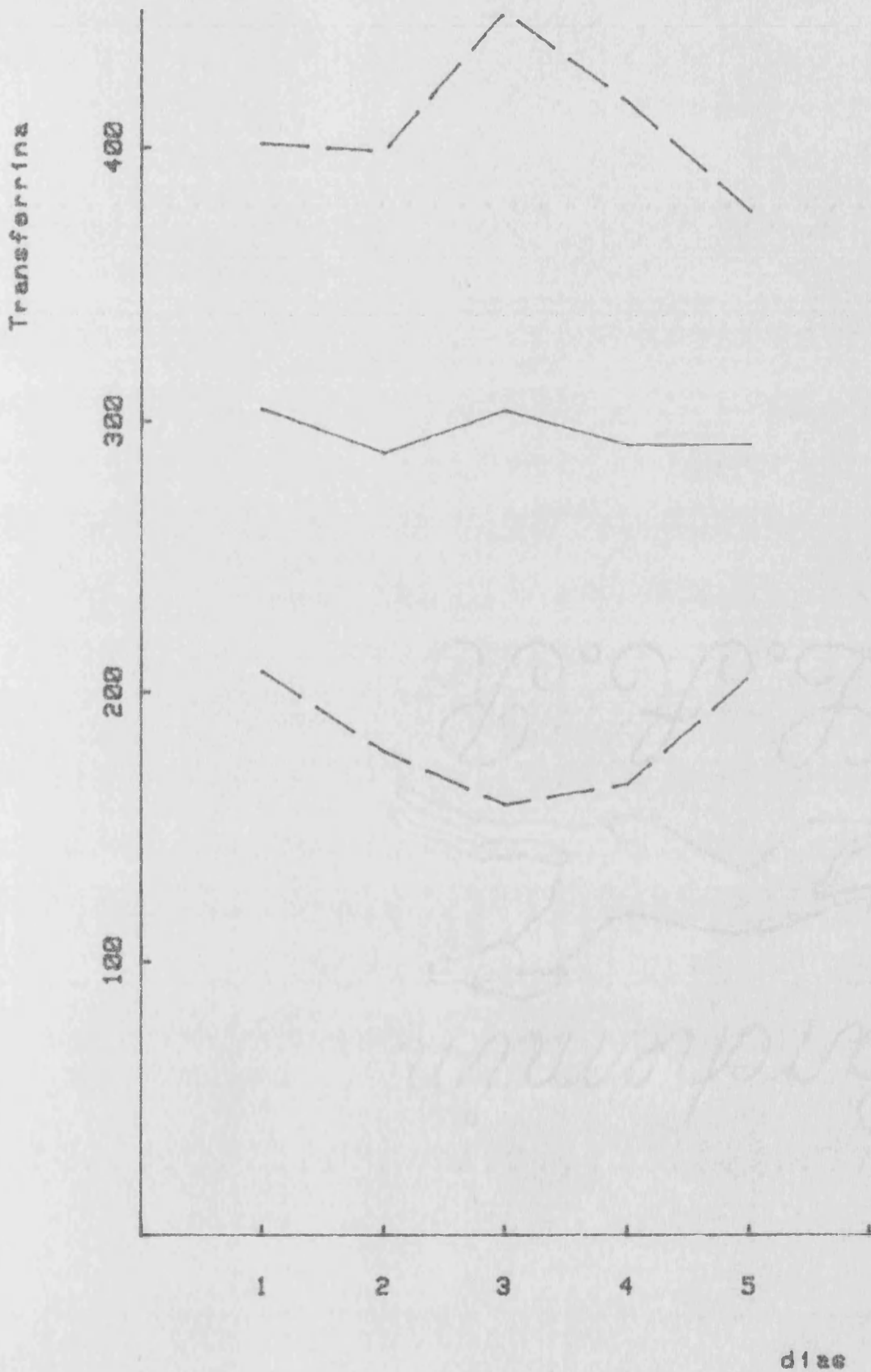


FIG. 14:2 I.A.M.

Evolución Transferrina.

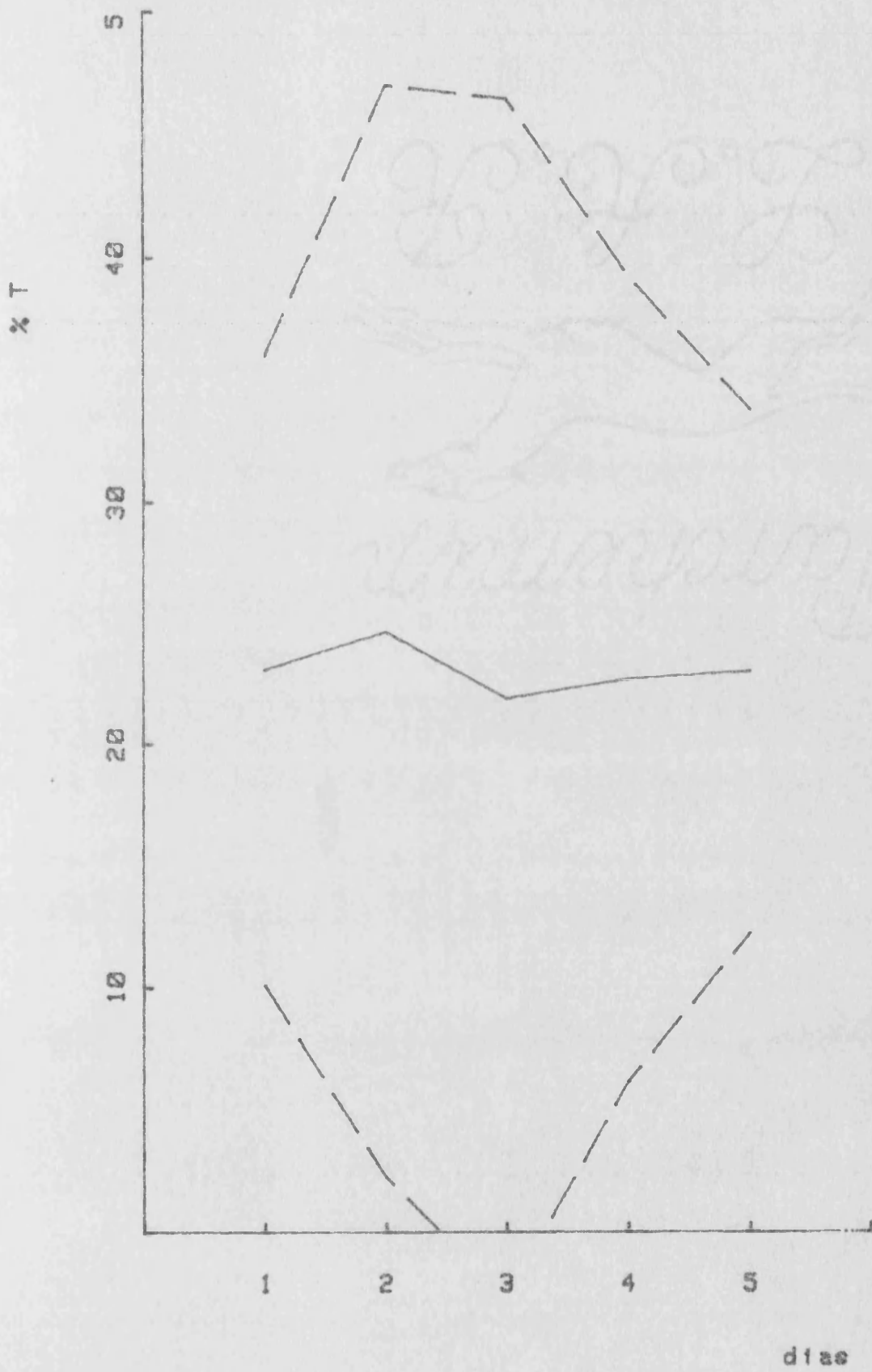


FIG. 14:3 I.A.M.

Evolución Saturación Transferrina.

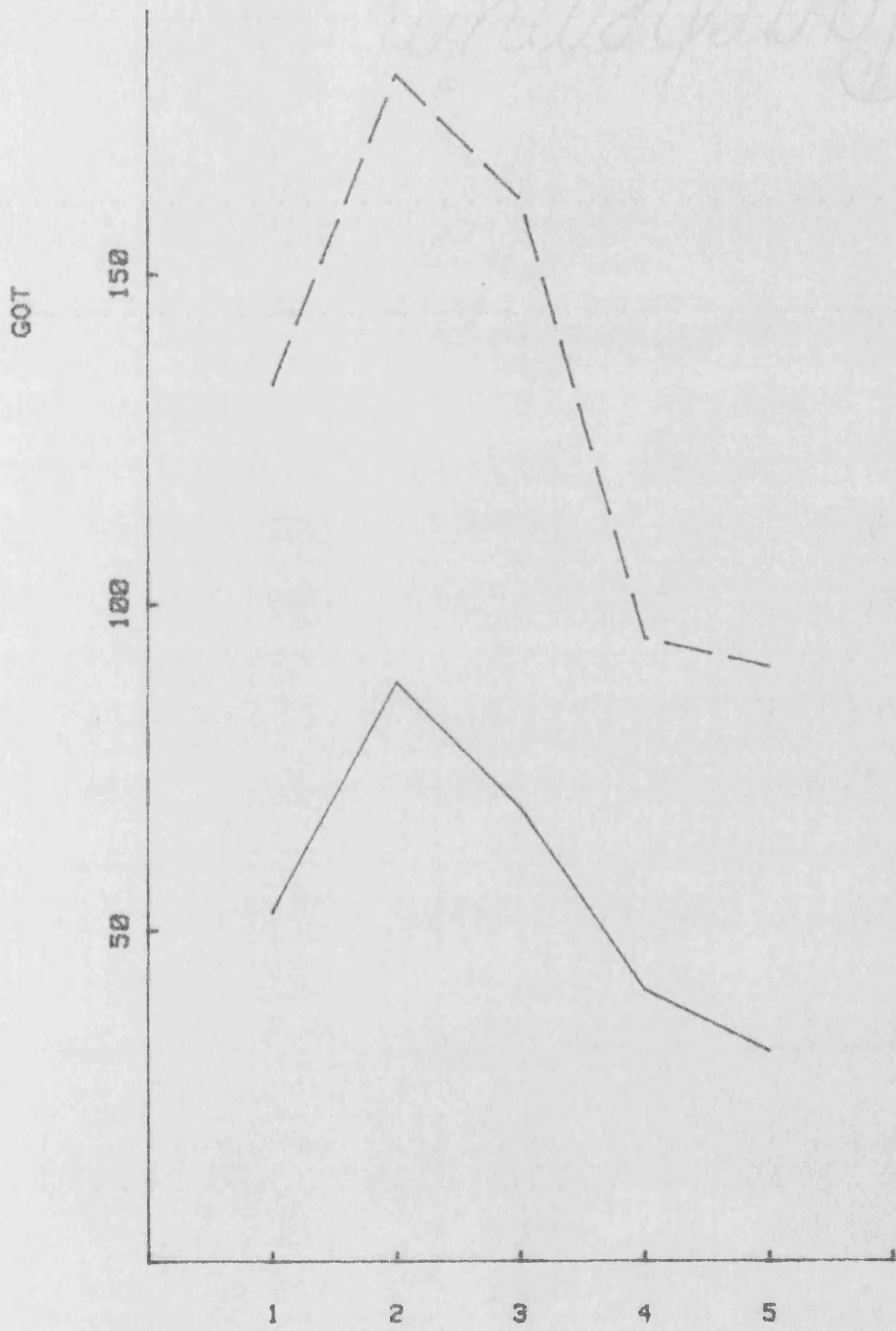


FIG: 14-4 I.A.M. días

Evolución Transaminasas.

CPK

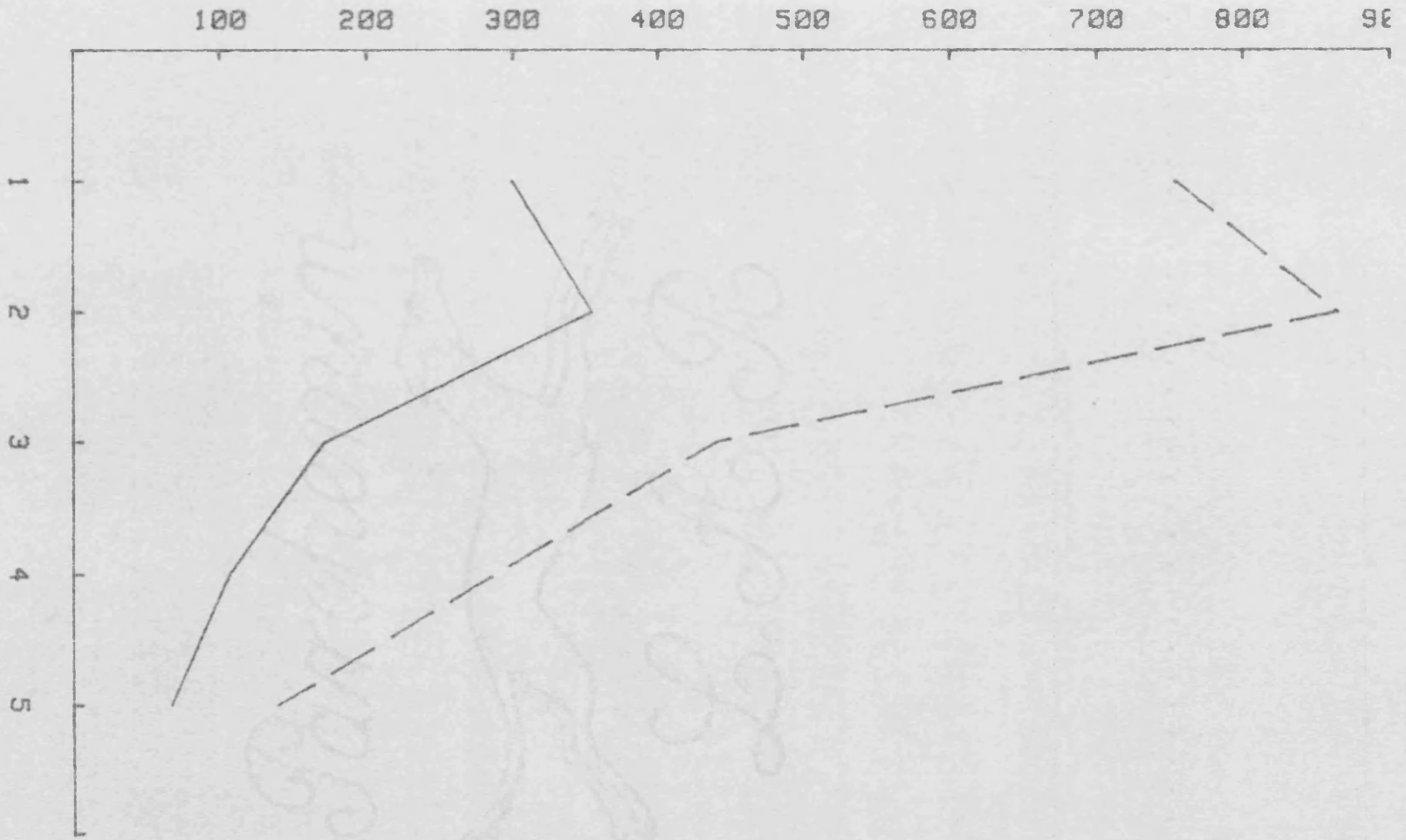


FIG: 14-5 I.A.M.

Evolución C.P.K.

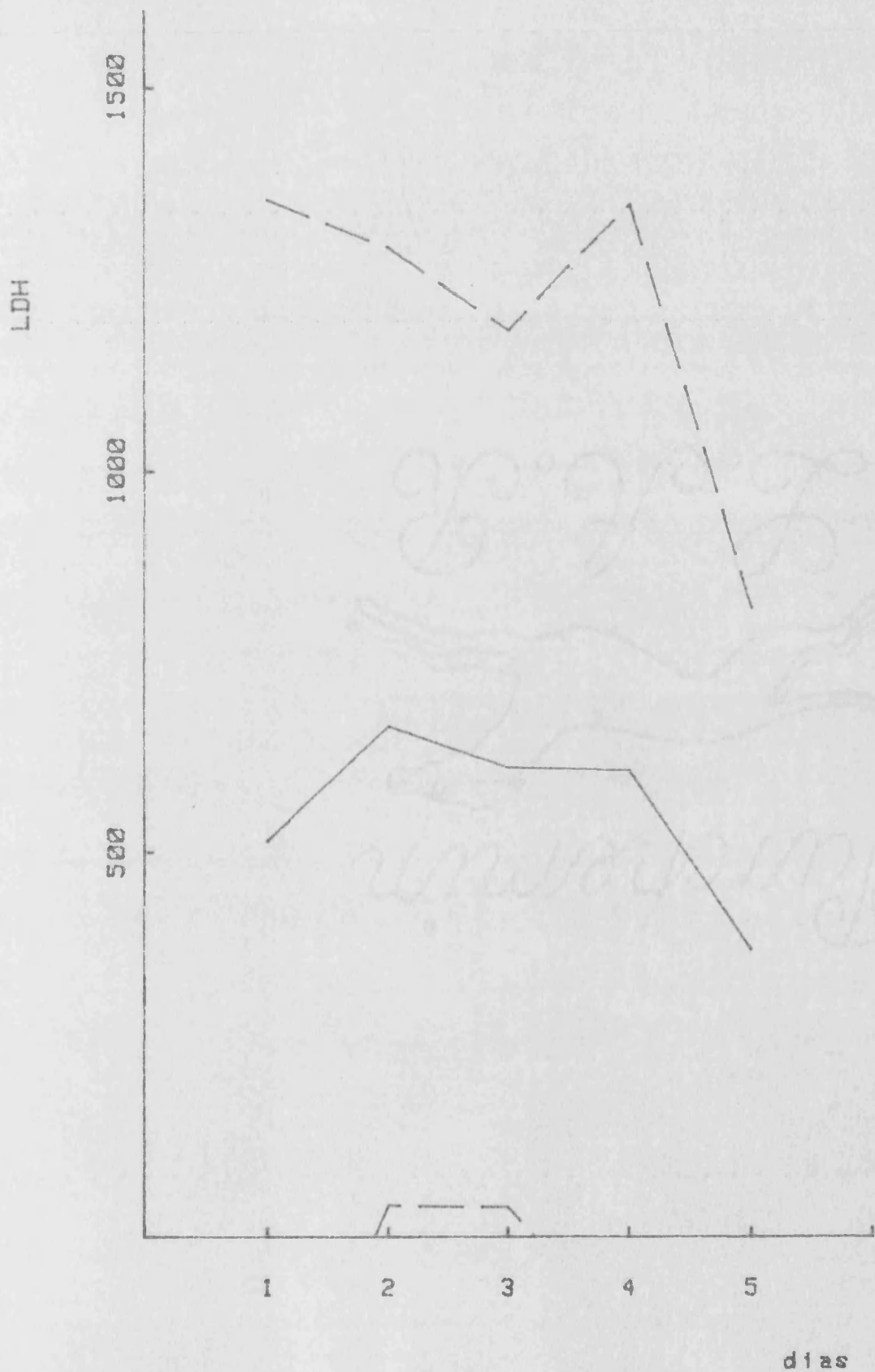


FIG: 14-6 I.A.M.

Evolución L.D.H.

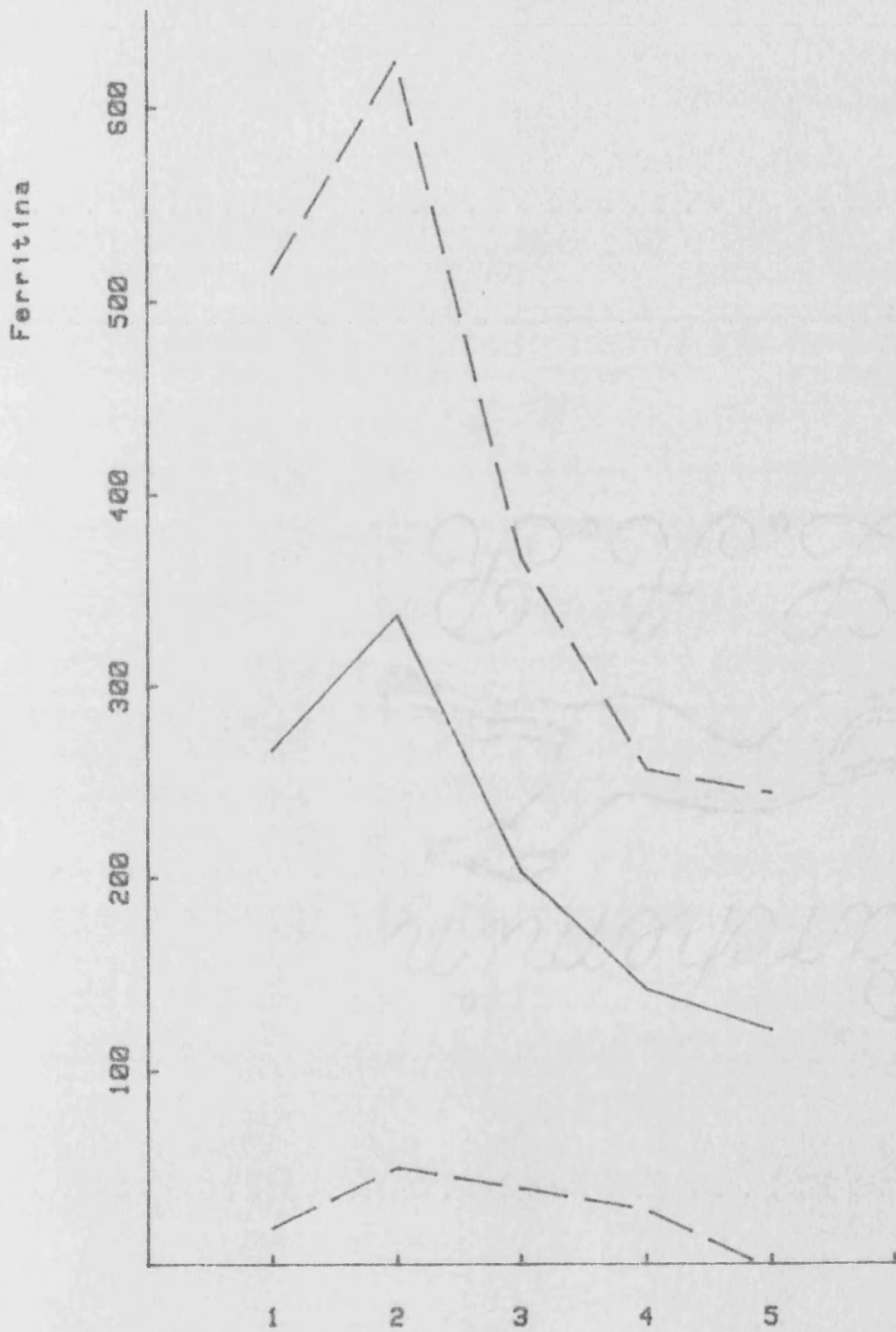


FIG: 14-7 I.A.M.

días

Evolución Ferritina.

Faint handwritten text, possibly a signature or name, located at the top of the page.

VII. BIBLIOGRAFIA

Faint handwritten text, possibly a signature or name, located at the bottom of the page.

B I B L I O G R A F I A

=====

- 1.- ADDISON, G.M. et al. (1972).
An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload.
J. Clin. Path. 25, 326-329.
- 2.- ADDISON, G.M. et al. (1973).
Ferritin in serum.
Lancet. 1, 154-155.
- 3.- ADELMAN, T.G.; AROSIO, P. and DRYSDALE, J.W. - (1975).
Multiple subunits in human ferritins evidence for hybrid molecules.
Biochem Biophys Res Commun. 63. 1056-1065.
- 4.- AISEN, P. et al. (1977).
The iron binding function of transferrin in iron metabolism.
Sem. Hematol. 14, 31-35.
- 5.- ALI, M.; LUXTON, A.W., and WALKER, W.H. (1978).
Serum ferritin concentration and bone marrow iron stores. A prospective study.
Can. Med. J. 118, 945-946.

- 6.- ALFREY, C.P. et al (1967).
Characteristics of ferritin isolated from human marrow, spleen liver and reticulocytes.
J. Lab. Clin. Med. 70, 419-428.
- 7.- ALJAME, P. et al. (1978).
Serum ferritin concentrations: A veliable guide to iron overload in uremia and hemodialized - patients.
Clin. Nephron. 10, 101-104.
- 8.- ALPERT, E. and COSTON, R. (1973).
Carcino-foetal human liver ferritins.
Nature. 242, 194-195.
- 9.- ALPERT, E. et al. (1979).
Alteration in tryptic peptide patterns of ferritins purified from human colon carcinoma.
Biochem Biophys Acta. 581, 193-197.
- 9a.- ANDERSON, T.W. (1958).
An infroduction to multivariante statical Analy sis.
Ed. John Wileyand Sons. 9, 230-245.
- 10.- APTE, S.V. et al. (1969).
Effect of plasma from pregnant women in absorp- tion by the rat.
J. Nutr. 101, 927-931.
- 11.- AROSIO, P.; YOKOTA, M. and DRYSDALE, J.W. (1976).
Structural and immunological relationships of - isoferritins in normal and malignant cells.
Cancer. Res. 36, 1735-1739.

- 12.- AROSIO, P. et al. (1977).
Characterization of serum ferritin iron overload: possible identity to natural apoferritin.
Br. J. Haematol. 36, 199-207.
- 13.- AROSIO, P. et al. (1978).
On ferritin heterogeneity.
J. Biol. Chem. 253, 4451-4458.
- 14.- ARSTILA, A.U. et al. (1970).
Iron metabolism and cell membranes: II relationships of ferritin to the cytocavitary network in rat hepatic parenchymal cells.
Am. J. Path. 58, 419-449.
- 15.- BALLAS, S. (1979).
Normal serum iron and elevated total iron-binding capacity in iron-deficiency states.
Am. J. Clin. Path. 71, 401-403.
- 16.- BARNETT, M. et al. (1978).
Measurement of ferritin in serum by RAI.
J. Clin. Path. 31, 742-748.
- 17.- BARRET-CONNOR, E. (1972).
Anemia and infection.
Am. J. Med. 52, 242-253.
- 18.- BARRY, M. and SHERLOCK, S. (1971).
Measurement of liver iron concentration in - needle-biopsy specimens.
Lancet. 16, 100-103.

- 19.- BARRY, M. (1974).
Progress report iron and the liver.
Gut. 15, 324-334.
- 20.- BARRY, M. (1975).
Sobrecarga de hierro: Aspectos clínicos, valoración y tratamiento.
Clínica Hematológica, Ed. Salvat, 1.
- 21.- BASSET, M.L.; POWELL, L.W. and HALLIDAY, J.W. (1979).
Early detection of idiopathic haemochromatosis: realive value of serum ferritin and HLA typing.
Lancet. 2. 4-9.
- 22.- BATEY, R.; HUSSEIN, S.; SHERLOCK, S. and HOFF BRAND, M. (1978).
The role of serum ferritin in the manegement of idiopathic haemochromatosis.
Scand. J. Gastroenterol. 13, 953-957.
- 23.- BEAMISH, M. et al. (1971).
A rapid method for the detection of ferritin in serum.
J. Clin. Path. 24, 481-482.
- 24.- BEAMISH, M. et al. (1972).
Iron metabolism in Hodgkins disease.
Br. J. Cancer. 26, 444-452.
- 25.- BEAMISH, M. et al. (1974).
Transferrin iron, chelatable iron and ferritin in idiopathic haemochromatosis.
Br. J. Hematol. 27, 219-223.

- 26.- BEAUMONT, C. et al. (1979).
Serum ferritin as possible marker of the haemo-
chromatosis allele.
N. Eng. J. Med. 301, 169-174.
- 27.- BEDARD, Y.C. et al. (1971).
Radioautographic observations on iron absorp-
tion by the normal mouse duodenum.
Blood. 38, 232-245.
- 28.- BEDARD, Y.C. et al. (1973).
L'absorption du fer par la muqueuse duodenale.
Nouv. Rev. Fr. Hemat. 13, 727-744.
- 29.- BENTLEY, D.P. and WILLIAMS, P. (1974).
Serum ferritin concentration as an index of -
storage iron in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Path. 27, 786-788.
- 30.- BENTLEY, D.P. and JACOBS, A. (1975).
Accumulation of storage iron in patients trea-
ted for iron deficiency anemia.
Br. Med. J. 2, 64-66.
- 31.- BERNIER, G.M. et al. (1970).
Ferritin production in the rat small intesti-
ne.
Br. J. Haematol. 19, 361-367.
- 32.- BESSIS, M. (1976).
Reinterpretation des frottis sanguines.
Ed. Masson. Paris.

- 33.- BEZWODA, W.R. et al. (1979).
The relationship between marrow iron stores,
plasma ferritin concentrations and iron ab--
sorption.
Scand. J. Hematol. 22, 1120120.
- 34.- BIRGEGARD, G. et al. (1977).
Serum ferritin and erythrocyte 2, 3 DPG du--
ring cuantitated phlebotomye and iron treat--
ment.
Scand. J. Hematol. 19, 327-333.
- 35.- BIRGEGARD, G. et al. (1978).
Serum ferritin levels in male blood denors:
relation to number of phlebotomye and iron -
suplementation.
Vox Sang. 34, 65-70.
- 36.- BIRGEGARD, G. et al. (1978).
Serum ferritin during infection: A Longitudi
nal study.
Scand. J. Haematol. 21, 333-340.
- 37.- BIRGEGARD, G. et al. (1979).
Serum ferritin during infection.
Acta Med. Scand. 205, 641-646.
- 38.- BIRGEGARD, G.; HALLGREN, R.; VENGE, P. and -
WIDE, L. (1979).
Serum ferritin during inflamation: A study -
on myocardical infarction.
Acta Med. Scand. 206, 361-366.

- 39.- BRADFORD, W.D. et al. (1969).
Iron metabolism and cell membranes. I Relation
between ferritin and haemosiderin in bile and
biliary excretion of lysosomes contents.
Am. J. Path. 56, 201-228.
- 40.- BRITTIN, G.M. and RAVAL, D. (1977).
Duodenal ferritin synthesis in iron-replete
and iron-deficiency rats. Response to small
doses of iron.
J. Lab. Clin. Med. 1, 54-58.
- 41.- BROWN, E. (1977).
Anemia asociada a infecciones y enfermedades
generales crónicas.
Cecil-Loeb. Tratado de Medicina Interna. Tomo
II, 1684-1686.
- 41a.- BROXNEYER, H.E. et al. (1981).
Identification of leukemia-associated inhibi-
tory activity as acidic isoferritins.
J. Exp. Med. 153, 1426-1444.
- 42.- BROZOVICH, B. et al. (1971).
Iron metabolism patient undergoing regular --
dialysis therapy.
Br. Med. J. 1, 695-700.
- 43.- CARTWRIGTH, G.E. (1966).
The anemia of chronic disorders.
Sem. Hematol. 3, 352-375.

- 44.- CASASSUS, A. et al. (1979).
RAI determination of the ferritin for evaluation of the iron storage pool.
Nouv. Press. Med. 8, 1143-1146.
- 45.- CAVILL, I.; WORWOOD, M. and JACOBS, A. (1975).
Internal regulation of absorption iron.
Nature. 256, 328-329.
- 46.- CAVILL, I. et al. (1979).
Erythropoiesis, iron stores and tissue iron - exchange in man.
Clin. Sci. 56, 223-228.
- 47.- CELADA, A. (1977).
Metabolismo del hierro de reserva. Aspectos - patológicos y normales.
Sangre. 22, 474-485.
- 48.- CELADA, A. (1980).
Manifestaciones de la anemia ferropénica independientes del síndrome anémico.
Sangre. 25, 357-379.
- 49.- CHERNON, B. (1978).
Is the anemia of chronic disorders normocytic normochronic.
Mil. Med. 143, 345-346.
- 50.- CHU, L. and FINEBERG, R. (1969).
On the mechanism of iron-induced synthesis of apoferritin in HeLa cells.
J. Biol. Chem. 244, 3847-3854.

- 51.- COOK, J.; BARRY, M. et al. (1973).
Iron kinetics with emphasis on iron overload.
Am. J. Path. 72, 337-345.
- 52.- COOK, J. et al. (1974).
Serum ferritin as a mesure of iron stores in
normal subjets.
Am. J. Clin. Nutr. 27, 681-687.
- 53.- COOK, J. et al. (1976).
Evaluation of the iron status of a population.
Blood. 48, 449-455.
- 54.- COOK, J. et al. (1977).
Absorption of food iron.
Fed. Proc. 36, 2028-2032.
- 55.- COOMBES, R.C. et al. (1977).
A biochemical approach to the staging of hu--
man breast cancer.
Cancer. 40, 937-944.
- 56.- COOMBES, R.C. (1978).
The use of biochemical markers.
Cancer Topics. 2, 4-7.
- 57.- COTERILL, A.M. et al. (1979).
Serum ferritin concentration and oral iron -
treatment in patients in regular haemodialysis.
Br. Med. J. 1, 790-791.
- 58.- GRICHTON, R.R. et al. (1973).
The biochemistry of ferritin.
Br. J. Haematol. 24, 677-680.

- 59.- CRICHTON, R.R. et al. (1973).
The organ specificity of ferritin in human horse
liver and spleen.
Biochem, J. 131, 51-59.
- 60.- CROSBY, W. (1976).
Serum ferritin fails to indicate haemochroma-
tosis-nothing can stay.
N. Eng. J. Med. 294, 333-334.
- 61.- DAIMIAK, N.; HARDIN, J. et al. (1980).
Supresión humoral de la eritropoyesis en el -
Lupus Eritematoso Sistémico y en la Artritis
Reumatoide.
Am. J. Med. 69. 537-544.
- 62.- DELANO, B.G. (1977).
Iron absorbtion in experimental uremia.
Nephron. 19, 26-31.
- 63.- DEPPE, W.M. et al. (1978).
RAI of serum ferritin.
J. Clin. Path. 31, 872-877.
- 64.- DOUGLAS, S.W. and ADAMSON, J.W. (1975).
The anemia of chronic disorders. Studies of -
marrow regulation and iron metabolism.
Blood. 45, 55-64.
- 65.- DRECHS, C. (1971).
L'anemie de l'insuffisance renale chronic.
Rev. Pract. 21, 16-24.

- 66.- DRYSDALE, J.W. and MUNRO, H.N. (1966).
Regulation of synthesis and turnover of ferritin in rat liver.
J. Biol. Chem. 241, 3630-3637.
- 67.- DRYSDALE, J.W. et al. (1973).
Heterogeneity in tissue ferritins displayed -
by gel electrofocusing.
Biochem J. 141, 627-632.
- 68.- DRYSDALE, J.W. and SINGER, R.M. (1974).
Carcinofetal human isoferritins in placenta
and HeLa cells.
Cancer Res. 44, 3352-3353.
- 69.- DRYSDALE, J.W. et al. (1977).
Human isoferritins in normal and diseases -
states.
Sem. Hematol. 14, 71-89.
- 70.- EASTHAM, E. and BELL, J. (1976).
Serum ferritin in acute hepatocellular damage
from paracetamol overdosage.
Br. Med. J. 1, 750-751.
- 71.- Editorial. (1979).
Serum ferritin.
Lancet. 1, 533-534.
- 72.- EDWARDS, C. et al. (1977).
Hereditary haemochromatosis.
N. Eng. J. Med. 297, 7-12.

- 73.- ELIN, R.J. et al. (1977).
Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentration in man.
Blood. 49, 147-153.
- 74.- ESCHBACH, J.W. et al. (1970).
Iron metabolism in patients with chronic renal failure.
Clin. Sci. 39, 191-196.
- 75.- ESCHBACH, J.W. et al. (1977).
Iron balance in hemodialysis patients.
Ann. Intern. Med. 87, 710-713.
- 76.- ESCRIBANO, E. y cols. (1981).
Implicaciones diagnósticas y terapéuticas de la dosificación de la ferritina sérica en los pacientes en hemodiálisis.
XXIII Reunión Anual de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Valladolid, Noviembre. Sangre. 25, 131.
- 77.- ESHHAR, Z.; ORDER, S. and KATZ, D. (1974).
Ferritina-A Hodgkin's disease associated antigen.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 71, 3956-3959.
- 78.- ESPINOS, D. y cols. (1980).
La eritropoyetina y el riñón, con especial referencia a la patogenia de la anemia de la insuficiencia renal crónica.
Sangre. 25, 638-656.

- 79.- FAGARD, R. SADDI, R. et al. (1976).
Iron stimulation of ferritin synthesis.
Biochem. 59, 765-701.
- 80.- FAGARD, R. and SADDI, R. (1977).
Ferritin: Structure and biosynthesis.
Biochem. 59, 765-773.
- 81.- FENTON, V. et al. (1977).
Iron stores in pregnancy.
Br. J. Haematol. 37, 145-149.
- 82.- FINCH, C.A. (1970).
Ferrokinetics in man.
Medicine. 49, 17-55.
- 83.- FINCH, C.A. (1977).
Effects of blood donation on iron stores as
evaluated by serum ferritin.
Blood. 50, 441-447.
- 84.- FINEBERG, R. and GRENBORG, D.M. (1955).
Ferritin biosynthesis. II Acceleration of syn-
thesis by the administration of iron.
J. Biol. Chem. 214, 97-106.
- 85.- FLETCHER, J. and HUENHS, E.R. (1960).
Significance of the binding of iron by trans-
ferrin.
Nature. 218, 1211-1225.
- 86.- GABUZDA, T.G. and PEARSON, J. (1969).
Metabolic and molecular heterogeneity of ma-
rrow ferritin.
Biochim Biophys Acta. 194, 50-71.

- 87.- GARBY, L. et al. (1975).
Deficiencia de hierro. Deficiencia e incidencia.
Clínicas Hematológicas. 1^a. Ed. Salvat.
- 88.- GIMFERRER, E. et al. (1979).
Ferritina sérica. Correlaciones de la ferritina y otros parámetros periféricos con el hierro reticulohistiocitario medular.
Biol. Clin. Hematol. 3, 263-271.
- 89.- GIMFERRER, E. et al. (1980).
Ferritina sérica. Hierro de depósito, sideroblastos, ferritinemia, sideremia, transferrinemia. Valoración de conjunto.
Biol. Clin. Hematol. 15, 102-108.
- 90.- GOLDIE, D.J. et al. (1978).
Measurement of serum ferritin patients by RAI.
Ann. Clin. Biochem. 15, 102-108.
- 91.- GRACE, N. et al. (1974).
Iron storage disorders of the liver.
Gastroenterology. 64, 1257-1273.
- 92.- GRANICK, S. (1946).
Ferritin: Increase of protein apoferritin in gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. Function of ferritin in regulation of iron absorption.
J. Biol. Chem. 164, 737-746.

- 93.- GREENBERGER, N.; BALCERAZACK, S. and ACKERMAN, A. (1969).
Iron uptake by isolated intestinal brush borders changes induced by alteration in iron stores.
J. Lab. Clín. Med. 73, 711-721.
- 94.- GREENMAN, J. and JACOBS, A. (1975).
The effect of iron stores on iron absorption in the rat: The possible role of ferritin circulating.
Gut. 16, 613-616.
- 95.- GROPP, C.; LEHMANN, F.; BAUER, H. et al. (1977).
Carcinoembryonic antigen, alfa fetoprotein, -ferritin and alfa-pregnancy associated glucoprotein in the serum of lung cancer patients and its demonstration in lung tumor tissues.
Oncology. 34, 267-272.
- 96.- GROPP, C. et al. (1978).
Carcinoembryogenic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during remission.
Cancer. 42, 2802-2808.
- 97.- HALLIDAY, J.W.; RUSSO, A.M. and COWLISHAW, J. L. (1977).
Serum ferritin in diagnosis of haemochromatosis.
Lancet. 2, 621-623.

- 98.- HANN, H. et al. (1980).
Serum ferritin as guide to therapy in neuro--
blastoma.
Cancer. Res. 40, 1411-1413.
- 99.- HARRISON, P. (1977).
Medicina Interna.
Ed. Prensa Medica Mexicana, 6^a. Edición.
- 100.- HARRISON, P. et al. (1974).
Proceeding: Ferritin and Haemosiderin.
Br. J. Haematol. 28, 169-179.
- 101.- HARRISON, P. et al. (1974).
Ferritin son uptake and release. Structure --
function relationships.
Biochem. J. 143, 445-451.
- 102.- HARRISON, P. et al. (1977).
Ferritin: An iron-storage molecule.
Sem. Hematol. 14, 55-70.
- 103.- HARRISON, P. et al. (1979).
Proteins of iron metabolism.
Nature. 279, 476-477.
- 104.- HAZARD, J.T. et al. (1977).
Immunological differences in human isoferri--
tin implications for immunologic quantitation
of Serum ferritin.
Blood. 49, 139-146.

- 105.- HAZARD, J.T. et al. (1977).
Ferritinemia in cancer.
Nature. 265, 755-756.
- 106.- HOFMAN, V. et al. (1978).
Serum ferritin in renal failure under hemodia-
lysis and following renal transplant.
Schweiz Med. Wochenschr. 108, 1835-1838.
- 107.- HOY, T. and HARRISON, P. (1976).
The uptake of ferric iron by rat ferritin in
vivo and in vitro.
Br. J. Haematol. 33, 497-504.
- 108.- HUMPHREYS et al. (1977).
Intracellular iron transport in rat intesti-
nal epithelium biochemical and structural ob-
servations.
Br. Med. J. 36, 209-217.
- 109.- HUSSEIN, S.; PRIETO, J. et al. (1975).
Serum ferritin and iron status in chronic re-
nal failure and haemodialysis.
Br. Med. J. 1, 546-548.
- 110.- HUSSEIN, M. et al. (1978).
Value of serum ferritin estimation in sickle
cell anemia.
Arch. Dis. Child. 53, 319-321.
- 111.- International Commitees for Standarization in
Hematology. The measurement of serum iron.
Blood. 37, 598-601. 1971.

- 112.- International Commite for Standarization in Hematology. The measurement of total and in saturaded iron-binding capacity in serum.
Br. J. Haematol. 38, 281-284. 1978.
- 113.- ITO, H. et al. (1980).
Serum ferritin levels in patients with cervical cancer.
Obst. and Gynecol. 55, 358-362.
- 114.- JACOBS, A. et al. (1972).
The measurement of circulating ferritin.
J. Clin. Path. 25, 1003-1011.
- 115.- JACOBS, A. et al. (1972).
Ferritin in the serum of normal subjctcs and patients with iron deficiency and iron overload.
Br. Med. J. 4, 201-208.
- 116.- JACOBS, A. et al. (1974).
Disorders of iron metabolism.
Rec. Adv. Haematol. 1, 1-25.
- 117.- JACOBS, A. (1974).
Mecanismo de la absorción del hierro.
Clínica Hematológica. Ed. Salvat. 1, 1-25.
- 118.- JACOBS, A. and WORWOOD, M. (1975).
The biochemistry of ferritin and its clinical implications.
Progress in Haematology. Ed. E.B. Brown, -
Grune and Stratton. 1, 1-21.

- 119.- JACOBS, A.; PATH. F. and WORWOOD, M. (1975).
Ferritin in serum: Clinical and biochemical
implications.
N. Eng. J. Med. 292, 951-956.
- 120.- JACOBS, A. and WORWOOD, M. (1975).
The clinical use of serum ferritin estima--
tion.
Br. J. Haematol. 31, 1-3.
- 121.- JACOBS, A. WASGSTAFF, M. and WORWOOD, M. -
(1975).
Alfa-2-globulin and ferritin.
Br. Med. J. 3, 650-651.
- 122.- JACOBS, A. et al. (1976).
Serum ferritin concentrations in untreated
Hodgkin's disease.
Br. J. Cancer. 34, 162-166.
- 123.- JACOBS, A. et al. (1976).
Serum ferritin.
N. Eng. J. Med. 294, 900-901.
- 124.- JACOBS, A. et al. (1976).
Serum ferritin concentrations in early --
breast cancer.
Br. J. Cancer. 34, 286-290.
- 125.- JACOBS, A. et al. (1977).
Serum ferritin and iron stores.
Fed. Proc. 36, 2024-2027.

- 126.- JACOBS, A. et al. (1977).
Iron overload. Clinical and pathologic aspects.
Sem. Haematol. 14, 89-113.
- 127.- JACOBSEN, A. et al. (1980).
Ferritin as a possible marker protein of carcinoma-in-situ of the testis.
Lancet. 2, 533-534.
- 128.- JONES, P. et al. (1973).
Ferritinemia in leukaemia and Hodgkin's disease.
Br. J. Cancer. 27, 212-217.
- 129.- JONES, P. and WORWOOD, M. (1975).
An automated immunoradiometric assay for ferritin.
J. Clin. Path. 28, 540-542.
- 130.- KALTWASSER, J.P. et al. (1977).
Ferritin: RIA determination in serum and clinical significance.
Klin. Wochensh. 551, 1102-1107.
- 131.- KALTWASSER, J.P. et al. (1977).
Serum ferritin als kontrollparameter bei oraler Einsentherapie.
Dtsch. Med. Wschr. 102, 1150-1155.
- 132.- KEW, M. et al. (1978).
Serum and tumour ferritins in primary liver cancer.
Gut. 19, 294-299.



- 133.- KOLLER, M. et al. (1978).
The diagnosis of iron deficiency by erythroci-
te protoporphyrin and serum ferritin analy-
ses.
Acta Paediatr. Scand. 67, 361-366.
- 134.- KOLLER, M. et al. (1979).
Serial determinations of serum ferritin in -
children with acute lymphoblastic leukaemia.
Evaluations of its usefulness as a prognostic
index.
Acta Paediatr. Scand. 68, 93-96.
- 135.- KONING, A. et al. (1977).
Ferritin synthesis in inflammation. Pathogene-
sis of impaired iron release.
Br. J. Haematol. 37, 7-16.
- 136.- KRAUSE, J.R. et al. (1979).
Serum ferritin and bone marrow iron stores.
Correlation with absence iron in biopsy spe-
cimens.
Am. J. Clin. Path. 72, 817-820.
- 137.- KURNICK, J. et al. (1972).
Mechanism of the anemia of chronic disorders.
Arch. Intern. Med. 130, 323-329.
- 138.- LEAVELL, B. and THORUR, O. (1978).
Metabolismo del hierro.
Hematología Clínica.
4^a. Ed. Interamericana, pags. 112-146.

- 139.- LEE, J. and RICHTER, G. (1971).
Distinctive properties of ferritin from the
Reuber H-35 rat hepatoma.
Cancer Res. 31, 566-572.
- 140.- LEE, J. et al. (1972).
Production of ferritin by rat hepatoma cells
in vitro.
Am. J. Path. 80, 235-243.
- 141.- LESLIE, A.J. et al. (1970).
Ferritin and ferritin iron measurement in -
tissues by a quantitative immunoprecipita-
tion technique.
Anal. Biochem. 37, 64-72.
- 142.- LESLIE, A.J. and KALDOR, I. (1971).
Liver and spleen nonheme iron and ferritin
composition in the neonatal rat.
Am. J. Physiol. 220, 1000-1004.
- 143.- LEYLAND, M.; Harris, H. and BROWN, P. (1979).
Iron status in a general practice and its -
relationship to morbidity.
Br. J. Nutr. 41, 291-295.
- 144.- LI, A.K. and BATEY, R. (1977).
A tumour inducing iron overload.
Br. Med. J. 2, 1327-1328.
- 145.- LINDER, M.; MOOR, J.; SCOTT, L. and MUNRO, H.
(1971).
Prenatal and postnatal changes in the content
and species of ferritin in rat liver.
Biochem I. 129, 455-462.

- 146.- LINDER, M. et al. (1972).
Assay of tissue ferritin.
Anal. Biochem. 48, 266-278.
- 147.- LINDER, M.; MOOR, L. and MUNRO, H. (1972).
Mechanism of sex difference in rat tissue
iron stores.
Biochem. Biophys. Acta. 297, 70-80.
- 148.- LINDER, M. et al. (1973).
Metabolic and chemical features of ferritins
of iron inducible tissue proteins.
Am. J. Path. 72, 263-282.
- 149.- LINDER, M. and MUNRO, H. (1977).
The mechanism of iron absorption and its re-
gulation.
Fed. Proc. 36, 2017-2023.
- 150.- LINDSTEDT, G. et al. (1980).
Serum ferritin and iron-deficiency anaemia
in hospital patients.
Lancet. 1, 205-206.
- 151.- LIPSCHITZ, D. et al. (1974).
A clinical evaluation of serum ferritin as -
an index of iron stores.
N. Eng. J. Med. 290, 1213-1216.
- 152.- LIPSCHITZ, D. et al. (1975).
Ferritin in formed blood elements.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, 358-364.

- 153.- LIPSCHITZ, D. ALLEGRE, A. and COOK, J. (1980).
The clinical significance of ferritinuria.
Blood. 55, 260-264.
- 154.- LORIA, A. et al. (1979).
Serum ferritin in elderly population.
J. Gerontol. 34, 521-524.
- 155.- MACARA, I.; HOY, T. and HARRISON, P. (1973).
The formation of ferritin from apoferritin.
Biochem. J. 135, 343-348.
- 156.- MAKEY, G. and SEAL, U. (1976).
The detection of four molecular forms of human transferrin during the iron binding process.
Biochem Biophys Acta. 453, 250-256.
- 157.- MARCUS, A. and ZINBERG, N. (1975).
Measurement of serum ferritin by RAI: Results in normal individuals and patients with breast cancer.
J. Natl. Cancer. Inst. 55, 791-795.
- 157a.- MATZNER, Y. et al. (1980).
Serum ferritin in hematologic malignancies.
Am. J. Hemat. 9, 13-22.
- 158.- MAZUR, A. and SHORR, E. (1950).
A quantitative immunochemical study of ferritin and its relation to the vasodepressor material.
J. Biol. Chem. 182, 607-613.

- 159.- MENDEL, G.A.(1961).
Studies on iron absorption. The relationships
between the rate of erythropoiesis, hypoxia
and iron absorption.
Blood. 18, 727-735.
- 160.- MILES, L.; LIPSCHITZ, D.; BIEBER, A. and --
COOK, J. (1974).
Measurement of serum ferritin by a two-site
immunoradiometric assay.
Anal. Biochem. 61, 209-224.
- 161.- MILMAN, N. et al. (1979).
Iron absorption in patients with chronic --
uremia undergoing regular hemodialysis.
Acta Med. Scand. 199, 113-119.
- 162.- MILMAN, N. et al. (1979).
Iron absorption and iron status in patients
with chronic uremia on regular peritoneal -
dialysis.
Acta Med. Scand. 205, 629-636.
- 163.- MILMAN, N. et al. (1979).
Serum ferritin and bone marrow iron in non-
dialysis, peritoneal dialysis and hemodialy-
sis in patients with chronic failure renale.
Acta Med. Scand. 207, 201-206.
- 164.- MIRAHMADI, K.S.; WELLINGTON, L. and WINER,
R. (1973).
Serum ferritin levels. Determinant of iron -
requirement in hemodialysis patients.
Jama. 238, 601-603.

- 165.- MORTON, A. and TANLL, A. (1977).
The role of iron in the regulation of hepatic transferrin synthesis.
Br. J. Haematol. 36, 383-394.
- 166.- MUNRO, H. and DRYSDALE, J.W. (1976).
Role of iron in the regulation of ferritin metabolism.
Fed. Proc. 29, 1469-1473.
- 167.- MUNRO, H. et al. (1978).
Ferritin: Structure, biosynthesis and role - in iron metabolism.
Physiol. Rev. 58, 317-396.
- 168.- NIEDERER, W. (1970).
Ferritin: Iron incorporation and iron release.
Experimenta. 26, 218-220.
- 169.- NIITSU, Y. and LISTOWSKY, R. (1973).
Mechanism for the formation of ferritin oligomers.
Biochemistry. 12, 4690-4695.
- 170.- NIITSU, Y. et al. (1973).
Subunit heterogeneity in ferritin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 55, 1134-1140.
- 171.- NYSSSEN, M. and DORCHE, J. (1973).
Dosage de la transferrine par immunodiffusion radiale, comparaison avec un methode chimique de determination de la TIBC.
Ann. Biol. Clin. 31, 263-273.

- 172.- OERTEL, J. and GERHALZ, H. (1977).
Die Ferritinkonzentration im Serum bei verschiedenen Typen der Eisenmangelanämie.
Dtsch. Med. Wochs. 102, 1147-1150.
- 173.- OERTEL, J. et al. (1977).
Serum ferritin in patients with malignant -
lymphomas.
Klin. Wochensch. 55, 1109-1114.
- 174.- OERTEL, J. et al. (1978).
Ferritin in bone marrow and serum in iron -
deficiency and iron overload.
Blut. 37, 113-117.
- 175.- ORDER, S. (1981).
Antiferritin IgG Antibody for isotopic cancer therapy.
Oncology. 38, 154-160.
- 176.- OSAKI, S. et al. (1971).
Identification and partial purification of ferritin reducing enzyme in liver.
Fed. Proc. 30, 1292-1297.
- 177.- PAPE, L.; MUNTANI, J. et al. (1968).
In vitro reconstitution of ferritin.
Biochemistry. 7, 613-616.
- 178.- PARRY, H.; WORWOOD, M. and JACOBS, A. (1975).
Serum ferritin in acute leukaemia at presentation and during remission.
Br. Med. J. 1, 245-247.

- 179.- PARRY, H.; RICKETTS, H. and JACOBS, A. (1978).
Serum ferritin during unmaintained remission
in acute lymphoblastic leukaemia.
Br. Med. J. 2, 1341-1342.
- 180.- PEDERSEN, N. and MORLING, N. (1978).
Iron stores in blood donors evaluated by se-
rum ferritin.
Scan. Haematol. 20, 70-76.
- 181.- POLLOCK, A.S. et al. (1978).
The kinetics of serum ferritin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 157, 481-485.
- 182.- POOTRAKUL, P.; CHRISTENSEN, A.; JOSEPHSON, B.
and FINCH, C. (1977).
Role of transferrin in determining internal
iron distribution.
Blood. 49, 957-965.
- 183.- POWELL, L.W. et al. (1975).
Human isoferritins: organ specific iron and
apoferritin distribution.
Br. J. Haematol. 30, 47-55.
- 184.- POWELL, L.W. et al. (1976).
Serum ferritin in haemochromatosis.
N. Eng. J. Med. 294, 1185-1191.
- 185.- POWELL, L.W. et al. (1978).
The detection of early haemochromatosis.
Am. J. Dig. Dis. 23, 377-379.

- 186.- POWELL, L.W. et al. (1978).
Relationship between serum ferritin and total body iron stores in idiopathic haemochromatosis.
Gut. 19, 538-542.
- 187.- PRIETO, J. et al. (1975).
Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease.
Gastroenterology. 68, 525-533.
- 188.- PRIETO, J. et al. (1975).
Transporte plasmático del hierro.
Gastroenterología y Hepatología, 2, 300-301.
- 189.- PRIETO, J. et al. (1980).
Hemosiderosis y hemocromatosis.
Gastroenterología y Hepatología, 3, 66-85.
- 190.- PRYOR, J.S. et al. (1969).
Anemia in renal disease.
Br. J. Urol. 41, 88-94.
- 191.- PURO, G. and RICHTER, G.W. (1971).
Ferritin synthesis by free and membrane-bound polyribosomes of rat liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 399-403.

- 192.- RAJAMAKI, A. (1979).
Immunochemical determination of serum transferrin, reference values, correlation with serum total iron-binding capacity and value in the diagnosis of iron deficiency anemias and anemia of chronic disorders.
Scand. J. Haematol. 23, 227-231.
- 193.- REISSMAN, K.R. (1956).
On the presence of ferritin in the peripheral blood of patient with hepatocellular disease.
J. Clin. Invest. 35, 588-595.
- 194.- RICHTER, G.W. and LEE, J. (1970).
A study of two types of ferritin from rats hepatomas.
Cancer Res. 30, 880-888.
- 195.- RIOS, E. et al. (1975).
Relationship of maternal and infant iron -- stores as assessed by determination of plasma ferritin.
Pediatrics. 55, 694-699.
- 196.- RENSCH, I. (1969).
Quantitative immunologische Transferrinbestimmung.
Klin. Wschr. 47, 433-436.
- 197.- ROCA MARTINEZ, et al. (1980).
Investigación preliminar sobre la utilidad clínica de la dosificación de ferritina en el plasma.
Rev. Clin. Esp. 156, 103-105.

- 198.- RODRIGUEZ PEREZ, et al. (1980).
Concentración sérica de la ferritina en una población normal. Efecto de la edad, sexo y embarazo.
Rev. Clin. Esp. 156, 39-43.
- 199.- ROMERO, G. et al. (1980).
Valores de la ferritina en suero de niños, adultos y puérperas.
Sangre. 25, 339-346.
- 200.- SARCIONES, E.J. et al. (1975).
Ferritin synthesis by splenic tumor tissue of Hodgkin's disease.
Experimentia. 31, 1334-1335.
- 201.- SARCIONES, E.J. et al. (1977).
Increased ferritin synthesis and release by Hodgkin's disease peripheria lymphocytes.
Int. J. Cancer. 20, 339-346.
- 202.- SENGLER, J.; PETER, B.; OBERLING, H. and EBER, M. (1979).
Correlation between plasma ferritin and iron stores in the elderly subjects.
Nouv. Press. Med. 7, 3261-3262.
- 203.- SERRA, A. et al. (1981).
Estudio de la anemia en 86 pacientes en hemodiálisis.
Med. Clin. 76, 439-443.

- 204.- SHEEHAN, R. et al. (1978).
Evaluation of a packaged kit assay of serum ferritin and implication to clinical diagnosis of selected anemias.
Am. J. Clin. Path. 70, 79-84.
- 205.- SIIMES, M. and DALLMAN, P. (1974).
New kinetic role for serum ferritin in iron metabolism.
Br. J. Haematol. 28, 7-18.
- 206.- SIIMES, M. et al. (1974).
Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children.
Blood. 43, 581-590.
- 207.- SIIMES, M. et al. (1977).
Elevated serum ferritin in children with malignances.
Scand. J. Haematol. 19, 153-158.
- 208.- SMITH, J. et al. (1968).
The effect of enteral and parenteral iron on ferritin synthesis in the intestinal mucosa of the rat.
Br. J. Haematol. 14, 79-86.
- 209.- SMITH, J. et al. (1977).
Serum ferritin levels in the anemia of rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol. 4, 384-392.

- 210.- STANLEY, P. et al. (1974).
The effect of iron content of the behavior
of human ferritin in a inhibition-type ra-
dioimmunoassay.
J. Lab. Clin. Med. 83, 147-152.
- 211.- STORRING, P. and FATIH, S. (1975).
Erythropoietin effects on iron metabolism
in rat bone marrow cells.
Biochem. Biophys. Acta. 392, 26-38.
- 212.- SULLIVAN, A. et al. (1976).
Micropinocytosis of transferrin by develo-
ping red-cells: an electron-microscopy stu-
dy utilizing ferritin-conjugated transfe--
rrin and ferritin-conjugated antibodies to
transferrin.
Blood. 47, 133-143.
- 213.- SULTAN, C. et al. (1979).
Techniques en Hematology.
Edit. Flammarion Medicine. Paris.
- 214.- SUMMERS, M. et al. (1974).
Ferritin in normal erythrocytes, lymphoci--
tes, polymorphs and monocytes.
Br. J. Haematol. 28, 19-26.
- 215.- SUMMERS, M. et al. (1975).
Ferritin synthesis in lymphocytes, poly--
morphs and monocytes.
Br. J. Haematol. 30, 425-434.

- 216.- TABERNERO, R. et al. (1980).
Tratamiento de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis.
Sangre. 25, 688-696.
- 217.- TABERNERO, R. et al. (1980).
Metabolismo del hierro en la insuficiencia renal crónica.
Sangre. 25, 347-356.
- 218.- TANAKA, Y. et al. (1971).
Micropinocytic ferritin in erythroid cells: species dependency and relation to serum - iron levels.
Blood. 38, 431-444.
- 219.- TAPPIN, J.A. et al. (1979).
Effect of surgery on serum ferritin concentration in patients with breast cancer.
Br. J. Cancer. 40, 658-660.
- 220.- TORMEY, C. et al. (1975).
Biological markers in breast carcinoma.
Cancer. 35, 1015-1016.
- 221.- TORRANCE, J. et al. (1970).
Intraerythrocytic adaptation to anemia.
N. Eng. J. Med. 283, 165-168.
- 222.- TSUNG, S.H. et al. (1975).
Immunochemical measurement of transferrin - compared with chemical measurement of total iron-binding capacity.
Clin. Chem. 21, 1063-1066.

- 223.- UNGER, A. et al. (1974).
Hepatocellular uptake of ferritin in the rat.
Br. J. Haematol. 28, 169-179.
- 224.- VILLEGAS, A. et al. (1980).
Valor diagnóstico de la ferritina sérica en
las anemias y sobrecarga de hierro.
Sangre. 25, 347-356.
- 225.- VILLEGAS, A. et al. (1981).
Ferritina sérica en la leucemia.
XXIII Reunión Anual de la Asociación Española
de Hematología y Hemoterapia.
Sangre. 26, 131.
- 226.- VIVES-CORRONS, J.L. (1979).
El metabolismo del hierro.
Jano. 431, 41-47.
- 227.- VOLGER, L.S. et al. (1976).
Serum ferritin and the iron status of the -
Canadians.
Canad. Med. Ass. J. 114, 417-421.
- 228.- WALSH, J. and FREDRICKSON, M. (1977).
Serum ferritin free erythrocyte protoporphyrin,
as urinary iron excretion in patients with iron disorders.
Am. J. Med. Sci. 273, 293-300.
- 229.- WALTERS, G. et al. (1973).
Serum ferritin concentration and iron stores
in normal subjects.
J. Clin. Path. 26, 770-772.

- 230.- WALTERS, G. (1975).
Iron absorption in normal subjects, and patients with idiopathic haemochromatosis. Relationship with serum ferritin concentration.
Gut. 16, 188-192.
- 231.- WANDS, J. et al. (1976).
Normal serum ferritin concentrations in pre cirrotic haemochromatosis.
N. Eng. J. Med. 294, 302-305.
- 232.- WARD, C. et al. (1971).
Serum level of erythropoitin in anemias associated with chronic infections, malignancy - and primary hematopoietic disease.
J. Clin. Invest. 50, 332-337.
- 233.- WARD, C. et al. (1977).
Correlation of serum ferritin and liver ferritin iron in the anemia normal and iron loaded rat.
Am. J. Clin. Nutr. 30, 1054-1063.
- 234.- WATABASE, N. et al. (1979).
Enzyme immunoassay for human ferritin.
Clin. Chem. 25, 180-182.
- 235.- WERNANT, J. (1978).
Anemie de l'insuffisance renale chronique.
Rev. Pract. 28, 4405-4410.

- 236.- WESTERHAUSEN, M. and MENRET, G. (1977).
Transferrin-immuno complex disease.
Acta Hematol. 57, 96-101.
- 237.- WETZ, K. et al. (1973).
Ferritin: Structure function and medical -
aspects.
Blut. 27, 275-284.
- 238.- WHEBY, M. (1980).
Effect of iron therapy on serum ferritin -
levels in iron deficiency anemia.
Blood. 56, 138-140.
- 239.- WHITE, G. et al. (1974).
Ferritin synthesis in normal and leukaemia
leukocytes.
Nature. 250, 584-586.
- 240.- WILLIAMS, J.W. (1975).
Hematología.
1^a. Ed. Edit. Salvat, Barcelona.
- 241.- WINTROBE, M. (1979).
Hematología Clínica.
Edit. Interamericana.
- 242.- WORKMAN, E. and BATEY, G. (1974).
Mobilization of iron from reticulocytes --
host by cytoplasmic agents.
Biochem Biophys. Res. Comun. 58, 787-794.

- 243.- WORWOOD, M.; SUMMERS, M. and JACOBS, A. -
(1974).
Ferritin in blood cells from normal sub--
jects and patients with leukaemia.
Br. J. Haematol. 28, 27-35.
- 244.- WORWOOD, M. et al. (1976).
The reactivity of isoferritins in a labe--
lled in antibody assay.
Immunochemistry. 13, 477-478.
- 245.- WORWOOD, M. et al. (1976).
The purification and properties of ferritin
from human serum.
Biochem J. 157, 97-103.
- 246.- WORWOOD, M. et al.
The clinical biochemistry of iron.
Sem. Hematol. 14, 3-30.
- 247.- WORWOOD, M. et al. (1979).
Serum ferritin.
Rev. Clin. Lab. Sci. 10, 171-204.
- 248.- YAMADA, H. and GABUZDA, T. (1974).
Erythroblast ferritin: synthesis, structure
and function in developing erythroid cells.
J. Lab. Clin. Med. 83, 478-488.
- 249.- YODA, Y. and ABE, T, (1980).
Acute monocytic leukaemia cell isoferritin.
Cancer. 46, 289-292.

- 250.- ZHRINGER, J. et al. (1975).
Mechanism of iron induction of ferritin -
synthesis.
Biochem Biophys. Res. Commun. 65, 583-590.
- 251.- ZUCKER, S. and FRIEDMAN, S. (1974).
Bone marrow. Erythropoiesis in the anemia
of infection, inflammation and malignancy.
J. Clin. Invest. 53, 1132-1138.
- 252.- ZUYDERHOUD, F.; LINTHRIST, C. and HENGERELD,
D. (1978).
On the iron content of human serum ferritin
especially in acute hepatitis and iron over
load.
Clin. Chim. Acta. 90, 93-99.
- 253.- ZUYDERHOUT, F. et al. (1978).
A method for measurement of liver iron frac-
tions in needle biopsy specimens and some -
results in acute liver disease.
Clin. Chim. Acta. 86, 313-321.

IX. ICONOGRAFIA.





FIGURA I

DISTRIBUCION DE HIERRO EN EL ORGANISMO.



FIGURA II

VIAS GENERALES DE MOVIMIENTOS FERRICOS Y SUS DEPOSITOS.

EL HIERRO DE LA TRANSFERRINA CIRCULANTE ES UTILIZADO -
 POR LOS TEJIDOS ERYTHROPOYETICOS. EL SRE CATABOLIZA EL
 HIERRO DE LOS HEMATIOS SENESCENTES O NO VIABLES. LAS -
 CELULAS PARENQUIMATOSAS ADQUIEREN EL HIERRO DIRECTAMEN
 TE DE LA TRANSFERRINA CIRCULANTE Y LIBERAN EL HIERRO -
 SEGUN LAS NECESIDADES. LA MAYOR PARTE DEL HIERRO HEMO-
 GLOBINICO CATABOLIZADO POR EL SRE ES LIBERADO Y SOLO -
 UNA PEQUEÑA FRACCION PERMANECE COMO HIERRO DE DEPOSITO.

ESQUEMA I

DISTRIBUCION DEL HIERRO EN EL ORGANISMO
(Total de 4 a 5 g)

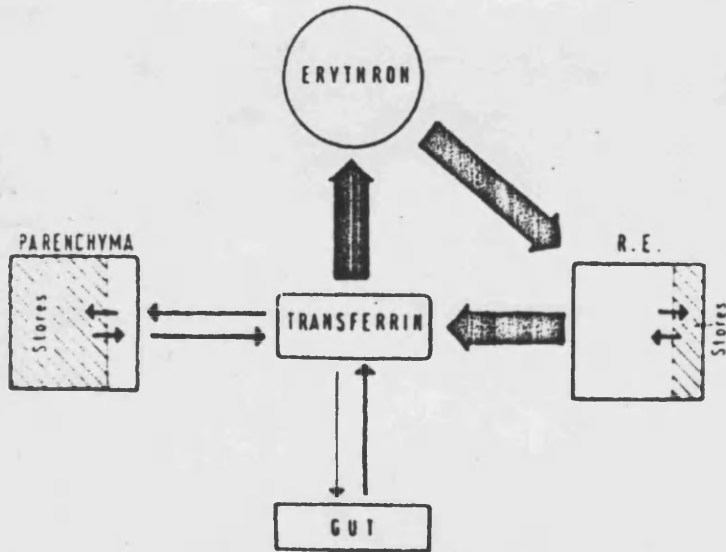
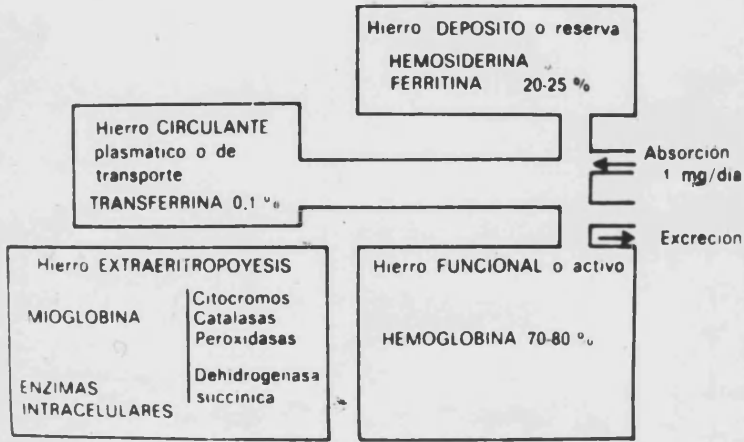


FIGURA III

VIAS METABOLICAS EN LA CELULA EPITELIAL INTFSTINAL.
(tf = transferencia).

- a) ESTADO NORMAL DEL METABOLISMO FERRICO.
- b) FERROPENIA: FIJACION MUCOSA ELEVADA, DEBIDO A LAS NECESIDADES MITOCONDRIALES: TRANSFERENCIA AUMENTADA POR LAS VIAS 1 y 2.
- c) SIDEROSIS: AUMENTO DE LA SINTESIS DE FERRITINA.

FIGURA IV

BALANCE FERRICO: ABSORCION, INTERCAMBIOS INTERNOS Y -
ELIMINACION.

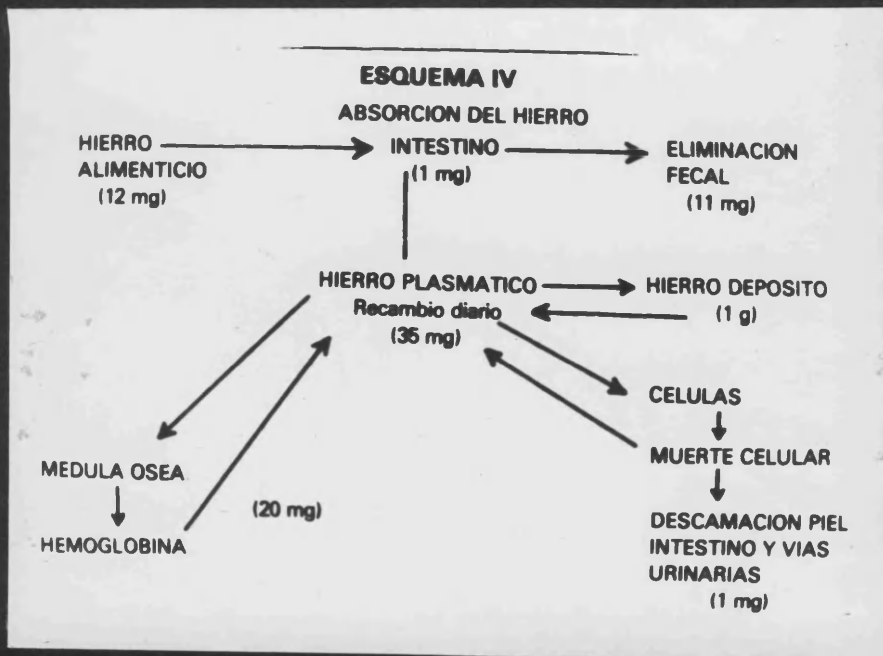
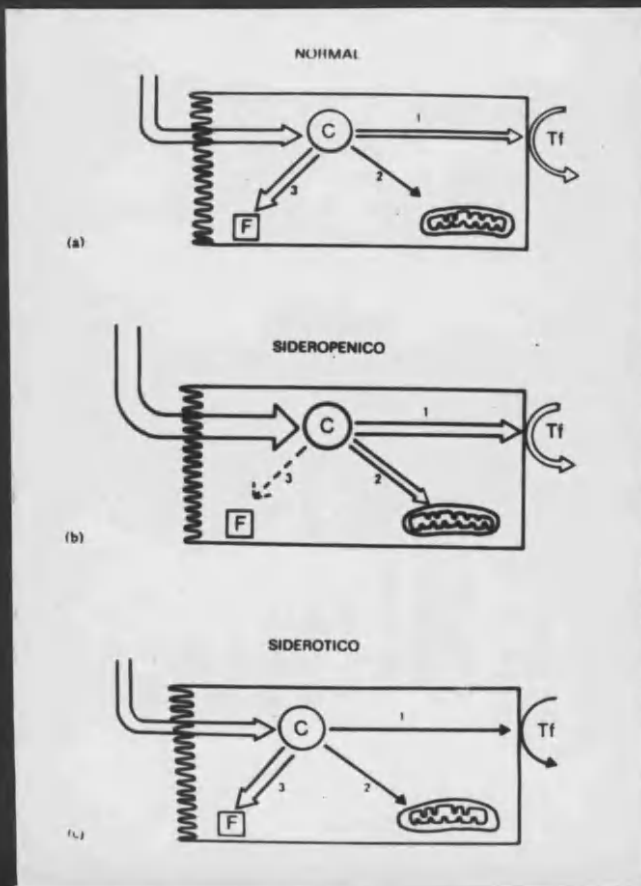




FIGURA V

MODELO DE LA MOLECULA DE FERRITINA Y MECANISMO DE OXI-
DO-REDUCCION DEL HIERRO, QUE PERMITE SU ENTRADA Y SA-
LIDA A TRAVÉS DE LOS 6 CANALES MOLECULARES.



FIGURA VI

MODELO DE MOLECULA DE FERRITINA, QUE MUESTRA EL NUCLEO
DE HIDROXIDO FERRICO, FORMADO GRACIAS A LA EXISTENCIA
DE 6 CANALES DE PENETRACION, OXIDANDOSE EL HIERRO FERRO
SO Y AGLUTINANDOSE POSTERIORMENTE LOS IONES FERRICOS.

EN LA FIGURA SE VISUALIZA EL ENZIMA FERROREDUCTASA -
($FMNH_2$; $FADH_2$) NECESARIO PARA LA REDUCCION Y MOVILIZA-
CION DEL HIERRO FERRITINICO.

ASI MISMO SE INDICA COMO LOS CANALES PERMITEN EL PASO
DE SUCROSA Y FERROXAMINA.

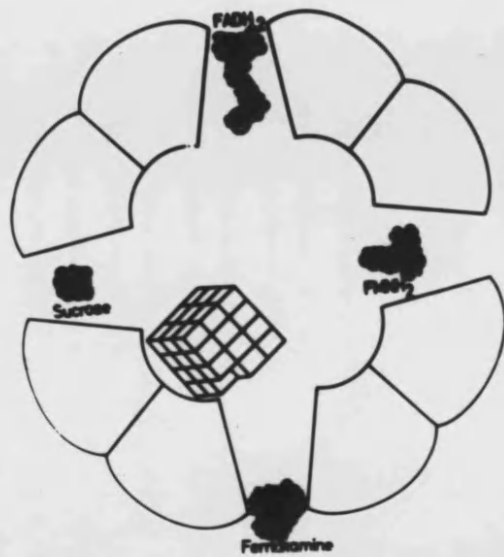
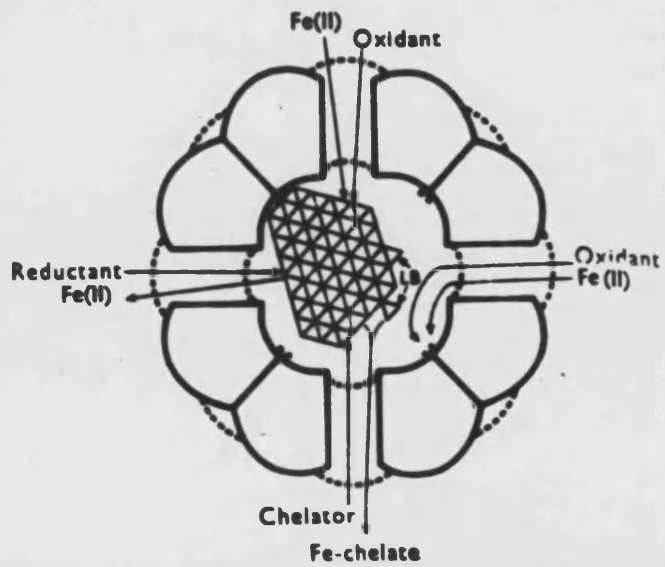




FIGURA VII

MODELO DE LA ESTRUCTURA DE LA FERRITINA, MOSTRANDO LA RELACION ENTRE LAS ISOFERRITINAS TISULARES Y SU COMPOSICION EN SUBUNIDADES.

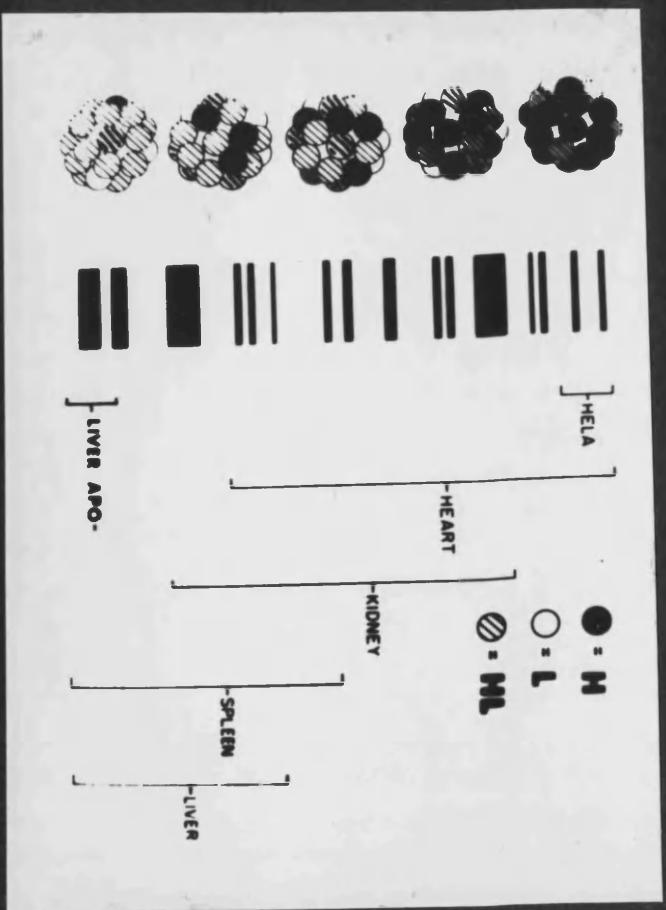


FIGURA VIII

MEDULA OSEA - Perls O:

SECCION HISTOLOGICA DE CRESTA ILIACA, CON ESCASAS
TRABECULAS OSEAS Y MEDULA RICAMENTE CELULAR, CON
DESAPARICION DE LA MEDULA OSEA ADIPOSA.

FIGURA IX

LA RIQUEZA CELULAR, SE DEBE A ELEMENTOS MONONUCLEA
DOS REDONDOS, LA MAYOR PARTE DE ESTIRPE LINFOIDE,
SIN QUE EXISTAN DEPOSITOS FERRICOS.

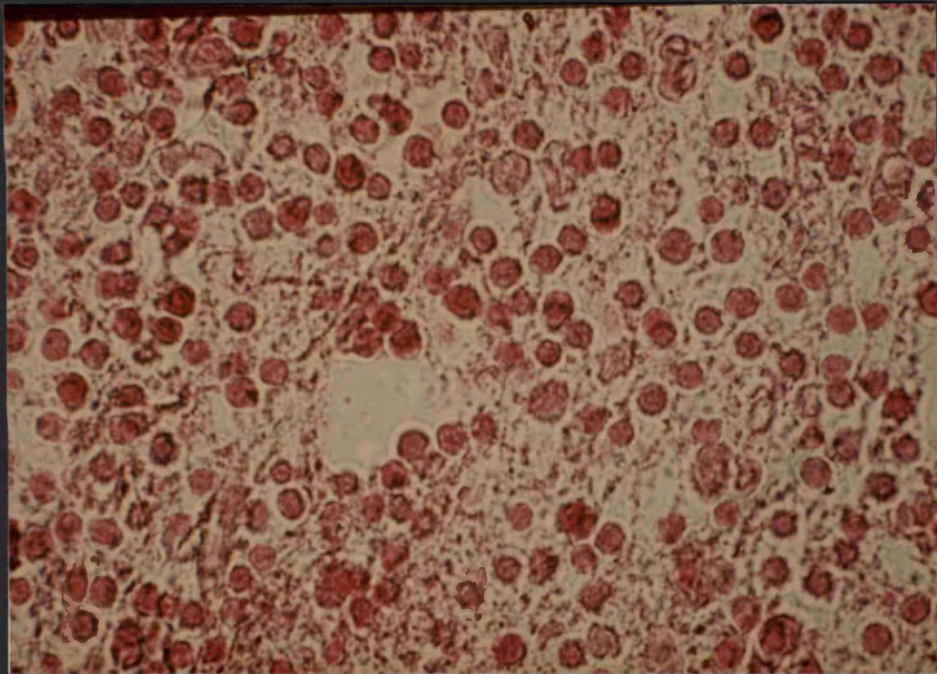
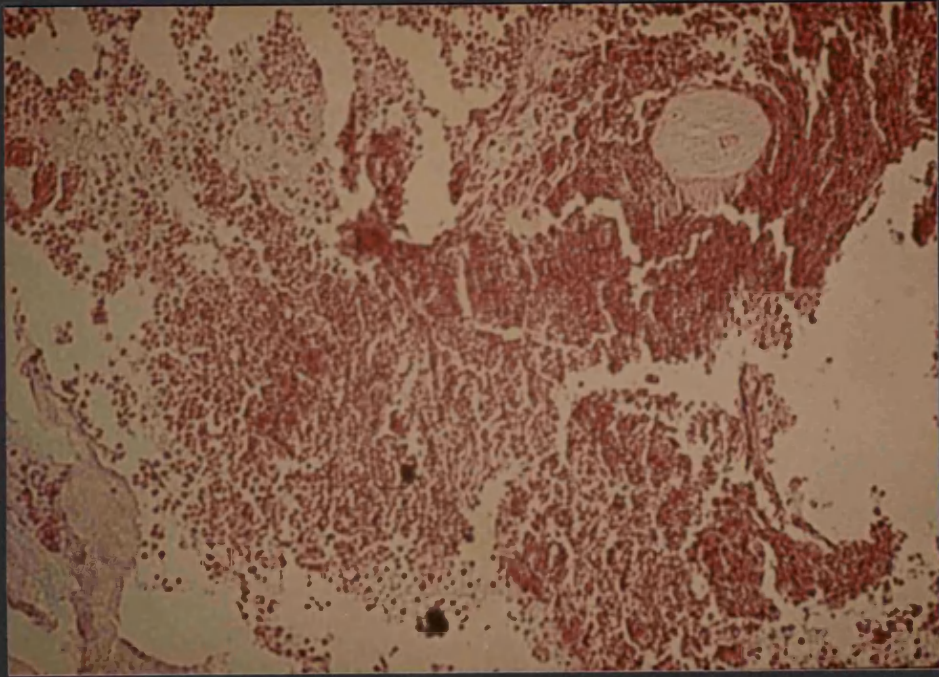


FIGURA X

HIGADO - PERLS O:

PARENQUIMA HEPATICO CON DEGENERACION GRASA DIFUSA MICRO Y MACROVACUOLADO, CON NECROSIS HEPATOCELULARES AISLADAS. NO CIRROSIS. NO EXISTEN DEPOSITOS FERRICOS.

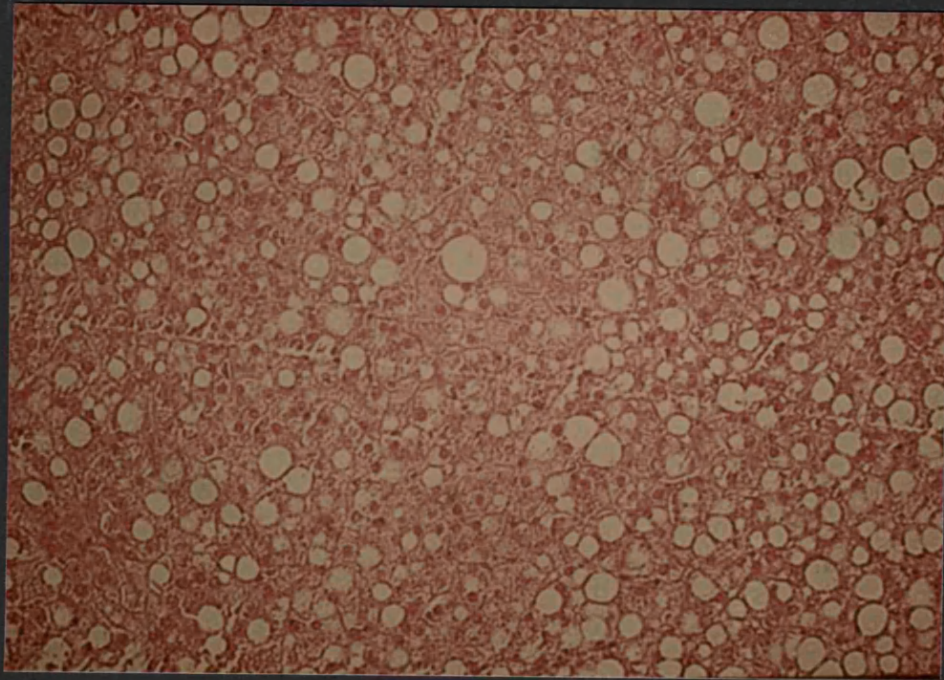


FIGURA XI

MEDULA OSEA - PERLS I:

DEPOSITOS EN LAS CELULAS RETICULARES Y DE FORMA AISLADA EN ALGUNOS ERITROBLASTOS.

DEPOSITOS FOCALES Y DISPERSOS.

FIGURA XII

HIGADO - PERLS I:

EL PIGMENTO FERRICO SE DEPOSITA ESCASAMENTE Y DE MANERA FINAMENTE GRANULADA. DE FORMA AISLADA SE ENCUENTRA EN ALGUNOS HEPATOCITOS Y CELULAS DE KUPFFER.

SE ACOMPAÑA DE DISCRETA PIGMENTACION OCRE DE ORIGEN BILIAR.

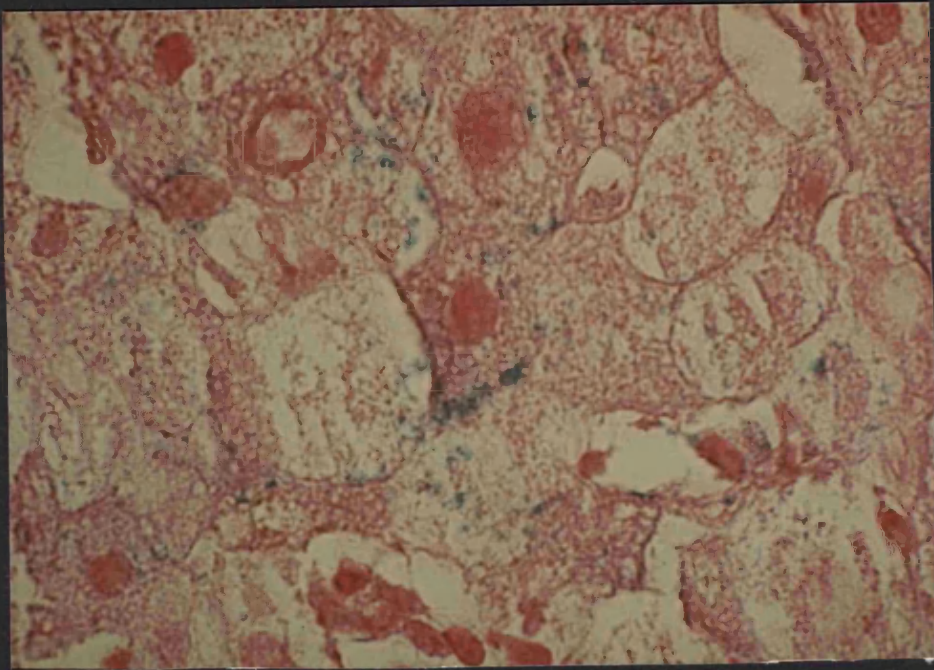
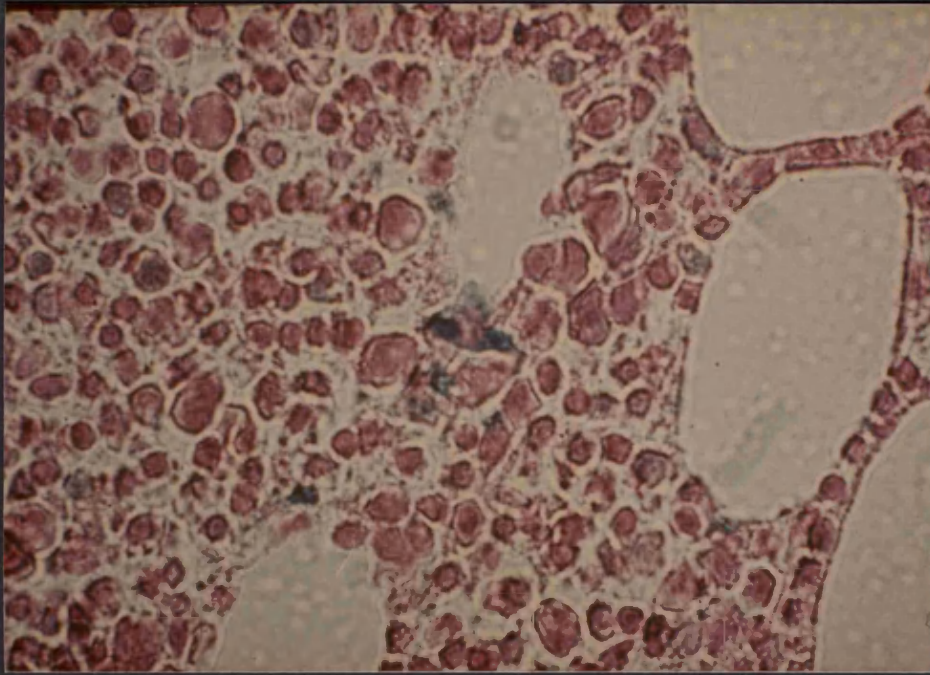


FIGURA XIII

MEDULA OSEA - PERLS II:

DEPOSITOS FOCALES Y CUANTITATIVAMENTE MAS NUMEROSOS. APARECEN CELULAS RETICULARES CON CITOPLASMA MASIVAMENTE REPLETO DE DEPOSITO FERRICO. EL PACIENTE SE HALLABA AFECTO DE UNA ANEMIA REFRACTARIA.

FIGURA XIV

IDENTICA SITUACION SE OBSERVA EN OTRA PATOLOGIA (HIPOPLASIA MEDULAR) ACUMULOS GRUMOSOS, LOCALIZADOS EN LAS CELULAS RETICULARES Y TAMBIEN EN SIDEROBLASTOS. LOS ACUMULOS SIGUEN SIENDO FOCALES Y EN LAS CELULAS RETICULARES MASIVAS.

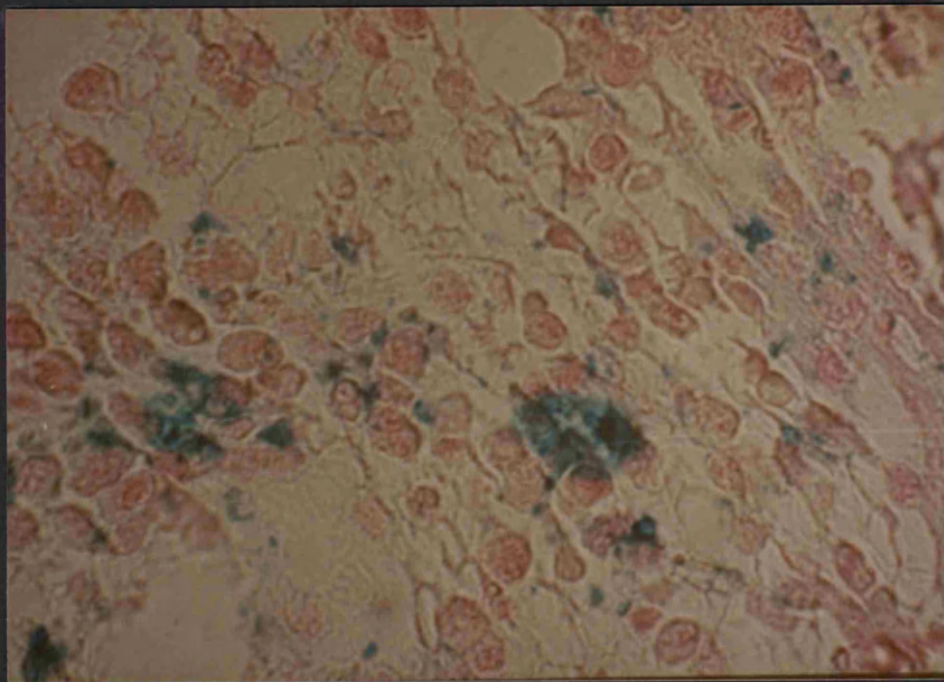
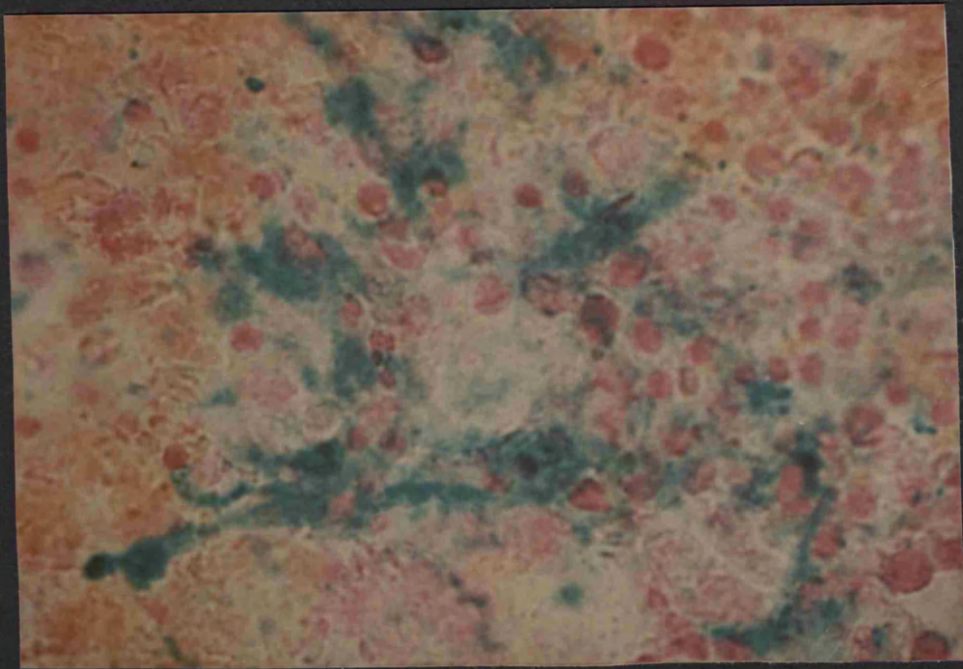


FIGURA XV

HIGADO - PERLS II:

LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA. ESPACIO PORTA INFILTRADO,
CON DISCRETO DEPOSITO FERRICO KUPFFERIANO Y DIFUSO
GRANULADO HEPATOCITARIO.

FIGURA XVI

DETALLE QUE MUESTRA LAS CELULAS KUPFFERIANAS Y EL -
DEPOSITO FERRICO INTRACITOPLASMATICO.

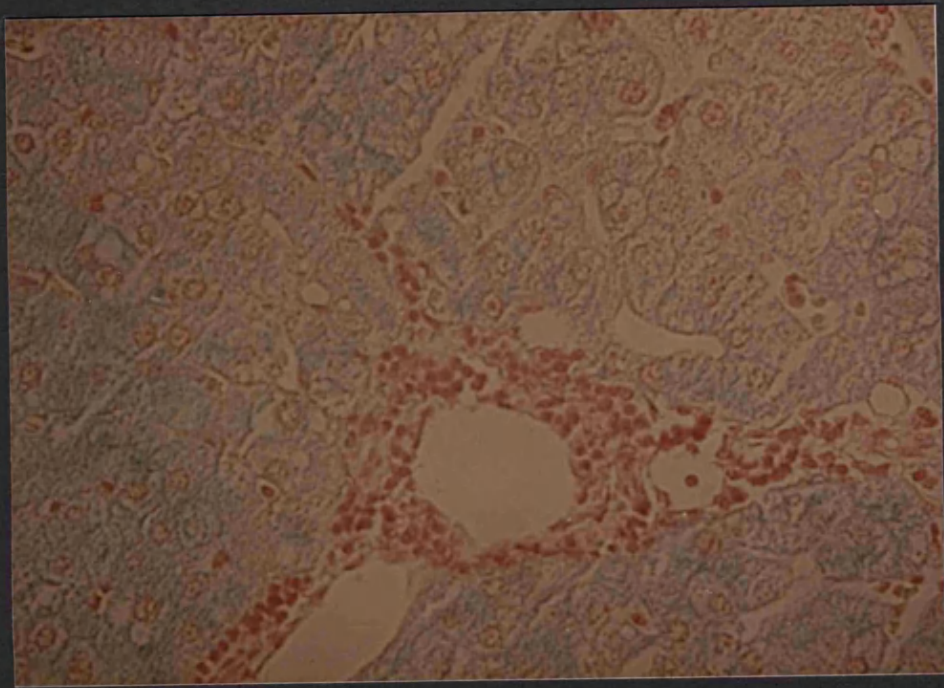


FIGURA XVII

CRESTA ILIACA - PERLS III:

GRAN CANTIDAD DE ACUMULOS FOCALES CITOPLASMATICOS,
QUE PREDOMINAN SOBRE LOS DEPOSITOS DIFUSOS.

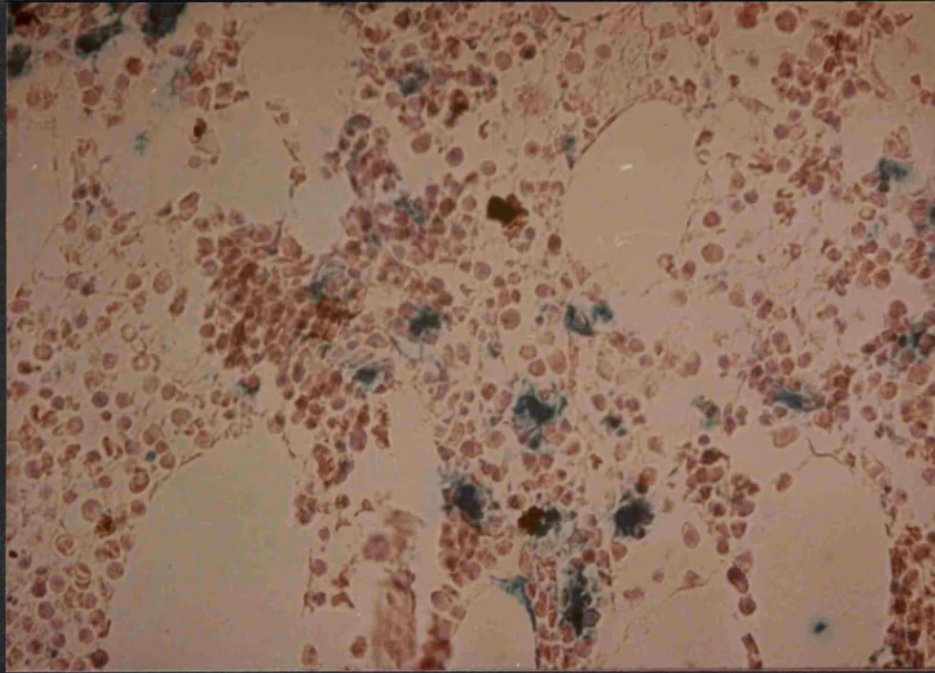


FIGURA XVIII

HIGADO - PERLS III:

HEMOCROMATOSIS: GRAN ESPACIO PORTA, EN EL QUE SE OBSERVA LA ARTERIA HEPATICA CENTRAL, Y UN CUADRO FIBROTICO IMPORTANTE.

AMPLIO DEPOSITO DE HIERRO A NIVEL DE LOS HEPATOCITOS DE LA LAMINA LIMITANTE Y DE LAS LAMINAS PERIPORTALES.

FIGURA XIX

ESTE DEPOSITO NO SOLO SE LOCALIZA A ESE NIVEL PERI-PORTAL, SINO TAMBIEN EN LOS HEPATOCITOS Y CELULAS KUPFFERIANAS INTRALOBULILLARES.

LOS ACUMULOS SON MASIVOS, OCUPANDO TODO EL CITOPLASMA CELULAR.

