

11218
221
1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION



FERRITINA SERICA EN INDIVIDUOS NORMALES
(Método Inmunoradiométrico de Miles
modificado por Alvarez y Loría)

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A

RAUL CANO CASTELLANOS

MEXICO, D. F., 11 DE ABRIL DE 1980

**TESIS CON
FALSA FECHA**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	23

INTRODUCCION

DATOS HISTORICOS

Desde finales del siglo XIX se sabe de la existencia de los depósitos de hierro en los tejidos (1). En 1868, Neumann (2) introdujo el término de hemosiderina para denominar a un pigmento café-amarillento presente en el hígado y el bazo, que con tinción de azul de Prusia adquiría una coloración azulosa. Este hierro visible con microscopio de luz, con distribución granular y soluble sólo en ácido, fue diferenciado de una forma soluble unida a proteína que Schmiedeberg en 1894 (3) denominó "ferratin". Este autor, cuando aisló esta proteína del hígado del cerdo pensó que su contenido en hierro era del 6%; sin embargo no fue hasta 1937, cuando Lanfberger (4) proporcionó mayor información sobre esta proteína, diciendo que era de color café-rojiza, cristallizable, cuyo contenido de hierro era aproximadamente de 20%, y le adjudicó el nombre de ferritina.

Granick (5) en 1946, mencionó que la función de la ferritina era la de servir como un compuesto de almacenamiento del hierro de reserva, y sugirió que los agregados de las moléculas de ferritina se acumulaban en los tejidos, siendo visibles microscópicamente y clasificados como gránulos de hemosiderina.

Hasta antes de 1956, se consideraba que la ferritina era una proteína intracelular; sin embargo Reissmann (6) detectó ferritina en el suero de sujetos con patologías, y supuso que este hallazgo era debido a la liberación de esta proteína por células necrotizadas.

En 1959, Bessis y Breton-Gorius (7) demostraron que las células del sistema retículo-endotelial de los islotes eritroblásticos contenían ferritina en abundancia, y notaron que el punto de contacto entre esta proteína y las estructuras celulares se llevaba a cabo a través de un mecanismo aún no bien precisado, pero que parece ser por medio de la refoecitosis.

Richter (8) más tarde informó que existían isoferritinas, y para apoyar este postulado demostró que la ferritina de las células neoplásicas tenían movilidad electroforética diferente a las provenientes de algunos tejidos humanos normales.

Ahora en 1970 (9), demostró que la ferritina podía ser sintetizada por gran variedad de células, entre ellas, las de origen miocárdico, renal, pancreática, adrenal, placentario, etc.

En 1972, Addison (10) introdujo el ensayo inmunoradiométrico para cuantificar cantidades muy pequeñas de ferritina, y demostró que se encuentra normalmente presente en el suero y en las células sanguíneas. La disponibilidad de este método para cuantificar pequeñas cantidades de ferritina ha hecho posible co

rrrelacionarla con diversos estados patológicos que cursan con -
alteración del metabolismo del hierro, bien sea en forma prima-
ria o secundaria.

DATOS ACTUALES

La ferritina es una proteína termo-estable, soluble en -
agua, cuyo contenido de hierro es variable de 0 (apoferritina) a -
4,500 átomos por molécula de ferritina (4,11). El peso molecular
de la apoferritina proveniente del bazo del caballo es de 445,000
daltons (12), puede ser disociada en 24 subunidades de 18,500 con
ácido acético a 0°C (13).

La ferritina existe en una gran variedad de especies (12)
y de esto deriva en parte su importancia funcional. A pesar que -
hay considerable similitud entre las moléculas de ferritina aisla
da de mamíferos, plantas y hongos (14), existe heterogeneidad -
cuando se comparan moléculas de ferritina dentro de una misma es-
pecie (15-19). Las isoferritinas se han aislado de diferentes óx
genos de caballo, rata, conejo y humanos mediante la electrofore-
sis y la cromatografía de intercambio iónico (15-19). En algunos
tejidos humanos se han identificado de 12 a 13 isoferritinas difer
rentes (20). Cada una de ellas puede estar constituida por dos o -
tres especies de subunidades que han sido denominadas "H", "HL" y
"L" (21,22). El análisis de la composición de aminoácidos de ca-
da isoferritina indica que hay diferente proporción de algunos -

aminoácidos, y de ahí que existen isoferritinas ácidas y básicas (16,22,23).

Cuando se administra hierro existe un aumento selectivo en la producción de ciertos tipos de subunidades ("L") - resultando en un cambio en el patrón de isoferritinas. Este aumento es demostrable en varios órganos, pero particularmente en el hígado (1,24,25).

La ferritina parece ser primariamente sintetizada en los polisomas libres intracelularmente, como era de esperarse dado su papel como proteína de almacenamiento (26-29); sin embargo existen ciertas evidencias de que parte de su síntesis puede ocurrir en los polisomas unidos a la membrana, los cuales son conocidos ser activos en la biosíntesis de proteínas secretoras (26-30). Esta observación puede ser particularmente relevante para la ferritina sérica, ya que todavía no se ha comprobado si ésta es sintetizada por los polisomas unidos a la membrana y activamente secretada, o si es meramente producto de un daño celular. Recientemente se ha demostrado la presencia de carbohidrato en la molécula de ferritina (31-33), lo que apoya el concepto de que la ferritina puede ser activamente secretada.

El hierro en la molécula de la ferritina se encuentra en forma férrica y su movilización de esta proteína requiere su

reducción a la forma ferrosa (34).

Como se ha mencionado previamente, la ferritina existe en casi todos los tejidos, pero sólo las células del sistema reticulo-endotelial y las del parénquima hepático están normalmente asociadas con el llamado hierro de reserva. La manera como estos dos tipos de células toman el hierro es diferente; el hierro del sistema reticulo-endotelial se deriva de los eritrocitos seniles (35), mientras que las células del parénquima hepático adquieren el hierro por intercambio con la transferrina (36-38).

Existen datos clínicos y experimentales que sugieren que la ferritina sérica circulante se deriva de las células del retículo-endotelio (39,40); sin embargo existe correlación directa entre el nivel de ferritina sérica y el de la concentración de hierro no hemínico en hígado en diversas patologías que cursan con sobrecarga de hierro (41).

Con la introducción de métodos sensibles como el radioinmunoensayo y la inmunoradiometría (40,42) ha sido posible cuantificar la ferritina sérica en individuos normales. En el presente estudio se utilizará la inmunoradiometría para cuantificar la ferritina sérica en sujetos adultos, sanos y residentes en la ciudad de México. De esta forma tendremos la oportu-

tunidad de estudiar el comportamiento de la ferritina sérica - en diversas condiciones patológicas.

Podemos dividir las situaciones clínicas en las que la cuantificación de ferritina sérica es útil, en dos áreas.

- 1.- Condiciones que involucran cambios en el hierro de almacenamiento del organismo, ejem: deficiencia de hierro y enfermedades del almacenamiento del hierro sin daño tisular, tal como la hemocromatosis idiopática temprana. Otras de las condiciones en las que puede ser de utilidad la determinación de ferritina sérica son: durante el embarazo, en donadores de sangre, para valorar el estado del hierro en los pacientes con hemodiálisis y cirugía gástrica; como prueba única o en combinación con otras pruebas que valoran el metabolismo del hierro para detectar deficiencia temprana de hierro en neonatos, niños y también en adultos en instituciones geriátricas.
- 2.- Enfermedades en las que existe aumento en la concentración de ferritina sérica por aumento en la síntesis de ferritina no relacionado a un aumento en el contenido total de hierro de almacenamiento, ejem:

problemas inflamatorios y necróticos, situaciones en las que el reticulo-endotelio tiene mayor avidéz por el hierro, y malignidad.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 126 sujetos adultos, 76 mujeres y 50 hombres. El 75% eran miembros del personal del Instituto Nacional de la Nutrición, y el 25% eran estudiantes de enfermería y medicina que asistían temporalmente a la misma institución. Todos eran clínicamente sanos, y de 13 a 47 años de edad. El criterio de selección desde el punto de vista de laboratorio fue el siguiente: hemoglobina (Hb) en mujeres ≥ 14 g/dl (43), en hombres $Hb \geq 15$ g/dl (44), y en ambos grupos, un índice de saturación de transferrina $> 16\%$.

A cada individuo, en ayunas y entre las 7 y 9 A.M. se les tomó una muestra de sangre, que se colectó en dos tubos, uno con EDTA y el otro sin anticoagulante y libre de hierro. En la sangre anticoagulada se dosificó: Hb, en Coulter Counter Model "S" (Coulter Electrónica, Hialeah, Fla.). En el suero se midió hierro (Fe), capacidad de fijación total de transferrina (CFT), índice de saturación (IS) (45), y ferritina, esta última con el método inmunorradiométrico de Miles (46) modificado por Alvarez y Loria (47). De las 76 mujeres sólo 23 aceptaron recibir suplementación con hierro a base de fumarato ferroso 200 mg (hierro 65.5 mg) por vía oral, cada tercer día por seis semanas, y entre dos y ocho días después de terminar.

La medicación, se les tomó nuevamente una muestra de sangre, y se dosificaron nuevamente los parámetros previamente descritos. En estas 23 mujeres la cuantificación de ferritina sérica antes y después de la suplementación con hierro, se llevo a cabo en un mismo ensayo para disminuir el coeficiente de variación interensayo, mientras que en las 53 mujeres restantes, la cuantificación de ferritina sérica se llevo a cabo en diferentes ensayos.

El motivo de haber proporcionado suplementación con hierro a las mujeres, fue en base a que otros autores (10,47,48-50) han informado que valores de ferritina sérica alrededor de 10 ng/ml, reflejan bajas reservas de hierro.

Las diferencias de Hb, Fe, CFT e IS antes y después de suplementación con hierro se evaluaron con la prueba estadística "t" pareada y la significancia se ilustran en la tabla IV - (°Hb, *CFT e +IS).

RESULTADOS

La edad media en los hombres fue de 25 años (16 a 46) y en las mujeres de 22.5 años (13 a 47). Debido a que los resultados de ferritina sérica en la población estudiada no siguieron una distribución gaussiana, se decidió agruparlos de acuerdo a los valores de ferritina obtenidos. En la tabla I se presentan los tres grupos formados en los 50 hombres. Los promedios y desviaciones estándar de Hb, Fe, CFT e IS en los tres grupos se ilustran también en la misma tabla. Como se puede observar (tabla I), en tres sujetos se encontraron valores de ferritina sérica de 6, 14 y 700 ng/ml respectivamente, cifras que consideramos como anormales por ser valores extremos y en base a ello fueron eliminados del análisis final para establecer el rango de normalidad. De esta forma la oscilación normal de los valores en hombres se consideró de 37 a 341 ng/ml, con promedio de 138 ng/ml y mediana de 113 ng/ml.

De las 76 mujeres, se formaron dos grupos: uno constituido con las 53 mujeres que no recibieron suplementación con hierro y el otro formado con las 23 mujeres suplementadas con hierro. En cada grupo se formaron tres subgrupos en forma similar al efectuado en hombres. En la tabla II se presenta la oscilación y el promedio de ferritina en cada uno de los subgru -

nos de las mujeres no suplementadas con hierro, así mismo se ilustran los promedios y desviaciones estándar de Hb, Fe, CFT e IS de este grupo. En esta población de 53 mujeres se encontró que el 19% de ellas, tenían valores anormales de ferritina sérica, promedio 7 ng/ml. De esta forma el rango en este grupo es de 20 a 181 ng/ml con promedio de 67 ng/ml (mediana de 48 ng/ml).

En la tabla III se presenta la oscilación y el promedio de ferritina, en cada uno de los subgrupos de las 23 mujeres antes y después de suplementación con hierro; en la tabla IV los promedios y desviaciones estándar de Hb, Fe, CFT e IS antes y después de la administración del hierro. En este grupo de mujeres después de terapia con fumarato ferroso sólo se encontró un valor anormal de ferritina de 7 ng/ml (4%). De esta forma el rango normal de ferritina en esta población de mujeres es de 20 a 203 ng/ml con promedio de 74 ng/ml (mediana de 58 ng/ml).

Otro hecho de observación en las mujeres fue el patrón de respuesta de la ferritina a la suplementación con hierro; se consideró modificación del valor inicial cuando se encontró diferencia de dos veces el coeficiente de variación intra-ensayo (14%), es decir, aumento o disminución de 28%. En 5 mujeres (22%) hubo ascenso, en 17 (52%) no se modificó, y en las 6 restantes (26%) hubo descenso.

T A B L A I

VALORES DE Hb, FeS, CFT, IS y FERRITINA SERICA EN 50
VARONES ADULTOS, SANOS Y RESIDENTES EN LA CD. DE MEXICO

Grupo	No. Casos		Hb g/dl	FeS ug/dl	CFT ug/dl	IS %	FERRITINA ng/ml
I	2		17.5	167	441	37.8	6
			16.8	162	402	40.3	14
II	47	\bar{x}	16.9	117	342	34.5	rango 37 - 341 138.5
		DE	0.94	30.2	40.3	8.6	77.7
III	1		16.0	121	247	48.9	700

T A B L A II

VALORES DE Hb, FeS, CFT, IS y FERRITINA SERICA EN 53
MUJERES, ADULTAS, SANAS Y RESIDENTES EN LA CD. DE MEXICO
GRUPO QUE NO RECIBIO SUPLEMENTACION CON HIERRO

Grupo	No. Casos	Hb g/dl	FeS ug/dl	CFT ug/dl	IS %	FERRITINA ng/ml
						rango 0 -- 13
I	10	\bar{x} 14.7	99	379	29.3	7.3
		DE 0.49	41.6	50.4	9.6	4.9
						rango 20 - 96
II	35	\bar{x} 14.8	109	347	32.0	51.6
		DE 0.59	27.1	40.6	9.5	20.9
						rango 100 - 181
III	8	\bar{x} 15.2	120	333	35.7	134.2
		DE 0.67	48.7	30.9	13.6	31.6

T A B L A III

VALORES DE FERRITINA SERICA EN 23 MUJERES, ADULTAS,
SANAS, RESIDENTES EN LA CD. DE MEXICO, ANTES Y DESPUES
DE SUPLEMENTACION CON HIERRO

Grupo	No. Casos	FERRITINA ng/ml		
		antes	despues	
I	3		6	2
			3	20
			16	36
II	13	rango	40-78	20-76
		\bar{x}	56.6	50.7
		DE	10.5	18.3
III	7	rango	100-155	58-203
		\bar{x}	120.1	132.8
		DE	21.5	57.0

T A B L A IV

VALORES DE Hb, FeS, CFT e IS EN 23 MUJERES ADULTAS
SANAS, RESIDENTES EN LA CD. DE MEXICO, ANTES Y DESPUES
DE SUPLEMENTACION CON HIERRO

Grupo	No. Casos	Hb g/dl		Fe ug/dl		CFT ug/dl		IS %		
		\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
I	3	antes	14.6	0.55	78	20.5	388	43.9	20.3	5.69
		después ^o	14.9	0.51	92	43.9	* 310	6.1	29.6	14.7
II	12	antes	14.8	0.51	111	33.1	374	39.2	29.5	8.3
		después	14.7	0.63	110	42.2	* 329	47.8	+ 34.0	12.2
III	7	antes	14.6	0.43	108	24.4	375	35.9	29.2	7.9
		después ^o	15.0	0.50	112	36.9	* 336	34.5	33.9	13.2

^o $p < 0.025$

* $p < 0.0005$

+ $p < 0.025$

DISCUSION

La concentración de ferritina sérica refleja, con algunas excepciones, las reservas de hierro del organismo (50). - Previo a la introducción de métodos sensibles como el radioinmuno ensayo y la inmunoradiometría para cuantificar ferritina sérica, se han utilizado otros métodos para determinar el hierro de almacenamiento. Entre los más frecuentemente utilizados se encuentran: 1) el uso de agentes quelantes como la desferrioxamina - para cuantificar hierro quelable; 2) la determinación química de hierro en hígado o médula ósea; 3) la cuantificación de hierro no hemínico en médula ósea; y 4) el uso de flebotomías seriadas hasta llevar a anemia para establecer la magnitud de las reservas de hierro (42,51-57).

Como previamente se menciona, los métodos más frecuentemente utilizados para determinar ferritina sérica son el radioinmunoensayo y el inmunoradiométrico. En ambos existen algunos factores que pueden interferir con la cuantificación de ferritina, entre los más frecuentes: el tipo de iso ferritina presente en el suero, la especificidad del anticuerpo antiferritina empleado en el método, y el tipo de ferritina estándar utilizado (57). La ferritina de individuos normales y de aquellos con sobrecarga de hierro consiste primordialmente en iso-

ferritinas básicas (probablemente apoferritina) (57,58), mientras que la ferritina sérica de sujetos con cáncer contienen - proporciones substancialmente más altas de iso-ferritinas acídicas. La ferritina que habitualmente se emplea para la preparación de antiferritina estándar es la ferritina de hígado o de bazo. Hasta el momento, el uso de antiferritina proveniente - de hígado o de bazo parece ser el medio biológico más útil para la cuantificación de ferritina sérica, excepto para los casos con padecimientos malignos (59).

El interés creciente por conocer el comportamiento de la ferritina sérica en diversos estados patológicos nos ha motivado a estudiar a una muestra de población clínicamente sana, para determinar el nivel de ferritina sérica y establecer rangos de normalidad. Los resultados obtenidos con inmunoradiometría en el presente estudio son mayores a los encontrados - por otros autores utilizando el mismo método. Jacobs (60) informó valores promedios de 123 y 56 ng/ml en 280 hombres y 153 mujeres respectivamente; Cook (61) encontró 112 y 43 ng/ml en 174 hombres y 152 mujeres; y Ryan (62) 85.1 ng/ml en varones y 39.8 ng/ml en mujeres. La diferencia de valores obtenidos entre un estudio y otros, son probablemente debidos a que no - existe un estándar de ferritina universal (variabilidad en la actividad inmunológica de cada estándar), a la inestabilidad -

del estándar de ferritina, al respecto observaciones recientes de un grupo cooperativo de 22 laboratorios en Australia (57) observaron que el estándar recién preparado tiende a dar valores de ferritina sérica mayores, que cuando se almacena por tiempo prolongado; finalmente otro factor que hay que tomar en cuenta es la altitud sobre el nivel del mar, ya que aunque no existen reportes sobre este factor, es probable que influya en las reservas de hierro y por ende en la ferritina sérica circulante.

En relación a si existen o no diferencias en los valores de ferritina sérica dependiendo del método utilizado (radioinmunoensayo e inmunoradiometría), cabe señalar que el grupo Australiano previamente mencionado informó que no existen diferencias significativas en los resultados de ferritina sérica entre un método y otro; sin embargo un problema común fue el alto coeficiente de variación inter-ensayo en los sueros con menos de 5 o más de 400 ng/ml de ferritina sérica respectivamente.

En adultos sanos, la concentración de ferritina en suero está relacionada con la disponibilidad de hierro de almacenamiento en el organismo, y los cambios en el hierro del retículo endotelio van seguidos rápidamente de cambios en la concentración de ferritina sérica (60). Pritchard y Mason (63) utilizando flebotomías en forma repetitiva, encontraron que el valor me

dio de hierro de reserva en el hombre es de 819 mg, mientras - que en la mujer nulípara de 254 mg. Weinfeld (64) calculó el contenido de hierro no hemínico en hígado manifestando que para el hombre era aproximadamente de 400 mg y para la mujer de 130 mg. Walters (65) ha sugerido que 1 ng/ml de ferritina sérica representa alrededor de 8 mg de hierro de reserva.

En los dos grupos de mujeres incluidos en el presente estudio encontramos que en el grupo de las 53 mujeres sin suplementación con hierro, 10 (19%) de ellas tuvieron un valor promedio de ferritina sérica de 7 ng/ml, mientras que en el grupo de las 23 mujeres suplementadas con hierro, sólo una de ellas (4%) tuvo ferritina sérica de 2 ng/ml; estas cifras frecuentemente son encontradas en sujetos con deficiencia de hierro (10,42,48-50). En base a estos hallazgos, podemos manifestar que la suplementación con hierro sirvió para establecer el rango inferior de normalidad en las mujeres (20 ng/ml); aunque claro esta afirmación debe tomarse con reserva, pues el número de mujeres con ferritina alrededor de 10ng/ml que recibieron suplementación con hierro eran 3, en dos hubo ascenso y en una disminución de ferritina. Por eso, aunque existen claras diferencias en ambos grupos de mujeres (19% contra 4%) sobre la frecuencia de valores de ferritina por debajo de 10ng/ml, creg

mas necesario estudiar mayor número de mujeres con cifras de ferritina sérica inferior a 10 ng/ml y con el resto de parámetros (Hb, Fe, CFT e IS) medidos en este estudio normales, para poder afirmar en forma absoluta que el valor de 20 ng/ml de ferritina sérica es la cifra inferior en la oscilación de los valores de ferritina sérica en mujeres clínicamente sanas.

En relación al rango superior no existen diferencias significativas entre los dos grupos, pues en el grupo de mujeres sin suplementación con hierro el valor de ferritina fue de 181 ng/ml, mientras que en las mujeres suplementadas con hierro fue de 203 ng/ml, la diferencia entre uno y el otro valor es del 12%, porcentaje que no se pueda considerar como modificación en los valores de ferritina, si tomamos en cuenta que se consideró modificación de los valores, cuando esta fue dos veces el coeficiente de variación intra-ensayo (14%), y aquí estamos comparando valores obtenidos en ensayos diferentes, en donde el coeficiente de variación es mayor.

Otra hecho de observación en el grupo de mujeres que recibieron suplementación con hierro fue que tanto el rango como la desviación estándar fueron 1.8 y 2.5 veces mayores después de ésta, y que lo único que nos traduce es que existe mayor dispersión de los valores de ferritina después de terapia

con hierro y para lo que no tenemos explicación alguna, ya que esperabamos obtener disminución de las desviaciones estándar y rangos.

En relación a los valores promedios de ferritina sérica en los dos grupos de mujeres, informamos que no se demostró variación significativa (grupo sin suplementación \bar{x} 67 ng/ml y grupo con suplementación \bar{x} 74 ng/ml). Este hallazgo va de acuerdo con lo observado por otros autores (66-69) que han demostrado que el hierro de reserva guarda relación inversa con la absorción de hierro, e incluso ésta puede estar aumentada en presencia de concentraciones normales de hemoglobina, hierro sérico y transferrina cuando existen reservas bajas de hierro. Al respecto cabe señalar que analizando en forma particular los tres tipos de respuesta de la ferritina sérica a la administración del hierro (ascenso, sin modificación y descenso) los dos primeros patrones de respuesta pueden explicarse por lo anunciado previamente, es decir, al no haber reservas de hierro en forma satisfactoria, hubo absorción alta del hierro terapéutico, mientras que en aquellas mujeres con reservas de hierro normales hubo absorción normal. En relación a las mujeres que presentaron descenso de ferritina, sólo podemos inferir que este fenómeno pudiera ser ya sea a cambios dinámicos

en las reservas de hierro de la mujer, o a condiciones menstruales con sus cambios hormonales, o bien al período transcurrido entre la terminación de la suplementación con hierro y la toma de la muestra de sangre, ya que tanto Charlton (70) como Birgegård (71) han informado que durante terapia con hierro pueden obtenerse valores de ferritina altos debido a inducción de síntesis de ferritina, pero una vez suspendida la medicación disminuyen los valores de ferritina sérica y no se logró su estabilización hasta aproximadamente tres semanas después y es cuando refleja realmente el hierro de almacenamiento.

En lo que respecta a los parámetros de laboratorio (Hb, Fe, CFT e IS) que se midieron para incluir a las mujeres en el estudio, encontramos que después de suplementación con hierro, hubo ascenso significativo de Hb ($p < 0,025$) en los subgrupos I y III, así como descenso significativo de la CFT ($p < 0,0005$) en los tres subgrupos y el IS aumentó en forma significativa sólo en el subgrupo II ($p < 0,025$). Siimes (48) también ha informado disminución de la CFT y aumento del IS en sujetos que recibieron suplementación con hierro, pero no aumento en el nivel de Hb.

En los hombres encontramos tres valores de ferritina anormales. En el sujeto que tuvo 6 ng/ml contamos con el ante-

cedente de donación de sangre hace un año. Este factor probablemente influyó en este valor, ya que Stranberg y Cols (72) encontraron disminución significativa del nivel de ferritina sérica en mujeres y hombres que tenían el antecedente de haber donado de una a dos unidades de sangre, cuando fueron comparados con un grupo control. En el segundo sujeto encontramos 14 ng/ml, valor que representa reservas bajas de hierro condicionada por causa no precisada. En el tercero encontramos ferritina de 700 ng/ml, cifra que puede ser secundaria a diferentes factores, como serían procesos inflamatorios (42,60), infecciosos (42,60) y hepatopatías (41). En este individuo se investigaron tales posibilidades desde el punto de vista clínico y de laboratorio sin llegar a comprobar ninguna de ellas.

Nuestra población estudiada estuvo constituida por adultos jóvenes en su gran mayoría, y el resto por individuos en la quinta década de la vida. En años recientes algunos autores (48, 73) han cuantificado ferritina sérica a grupos de sujetos con diferente rango de edad, encontrando que la concentración de ferritina en el neonato es similar a la del adulto masculino; durante el primer mes de vida aumenta aún más, y durante los tres meses siguientes existe descenso importante que coincide con la disminución de la hemoglobina. Esto (disminución de ferritina_

y Hb) se ha atribuido a un aporte deficiente de hierro durante la lactancia. De los seis meses de edad a la pubertad, la concentración de ferritina permanece relativamente constante, alrededor de 30 ng/ml. Después de la pubertad, la concentración media en la mujer está alrededor de los 40 ng/ml y en los hombres aumenta a 140 ng/ml (57). Posteriormente se observa aumento progresivo de los niveles de ferritina a razón de 1 a 2 ng/ml/año, en hombres a partir de la quinta década de la vida y en las mujeres después de la menopausia (74). Este ascenso aún no ha sido dilucidado si es debido a un aumento en las reservas de hierro o a mayor frecuencia de procesos inflamatorios (74).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jacobs A., Worwood M.: The biochemistry of ferritin and its clinical implications, en Brown, EB (ed) Progress - in Hematology IX. New York, Grune Straton pp 1, 1975.
- 2.- Neumann, E.: Beitrage zur Kenntnis der pathologischen pigmente. Arch. Pat Anat. (Virchow's) 111: 25, 1888.
- 3.- Schmiedeberg, O.: Veber des Ferratin und seine diätetische undo therapeutische Anwendung. Arch. Exptl. Path. Pharmakol. 33:101, 1893-4.
- 4.- Lanfberger, V.: Sur la cristallisation de la ferritine. - Bull. Soc. Chim. Biol. 19: 1575, 1937.
- 5.- Granick, S.: Ferritin, its properties and significance for iron metabolism. Chem. Rev. 38: 379, 1946.
- 6.- Reissmann, K.R., Dietrich, M.R.: On the presence of ferritin in the peripheral blood of patients with hepatocellular disease. J. Clin. Invest. 35: 588, 1956.
- 7.- Bessis, M.C., Breton-Gorius, J.: Different aspects du fers dans l'organisme. I. Ferritine et micelles ferrugineuses. J. Biophys. Biochem. Cytol. 6: 731, 1959.

- 8.- Richter, G.W., Lee, J.C.K.: A study of two types of ferritin from rat hepatomas. *Cancer Res.* 30: 880, 1970.
- 9.- Arora, R.S., Lynch, E.C., Whitley, C.E., Alfrey, C.P., Jr.: The ubiquity and significance of human ferritin. *Tex. Rep. Biol. Med.* 28: 189, 1970.
- 10.- Addison, G.M., Beamish, M.R., Hales, C.N., y cols: An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol.* 25: 326, 1972.
- 11.- Harrison, P.M., Hoy, T.G., Macara, I.G., y cols.: Ferritin - iron uptake and release. Structure-function relationships *Biochem. J.* 143: 445, 1974.
- 12.- Harrison, P.M., Hoare, R.J., Hoy, T.G., y cols.: Ferritin and hemosiderin: Structure and function, en Jacobs, A., and Worwood, M. (eds): *Iron en Biochemistry and Medicine.* London, Academic, pp 73, 1974.
- 13.- Harrison, P.M., Gregory, D.W.: Reassembly of apoferritin molecules from subunits. *Nature (Lond)* 220: 578, 1968.
- 14.- Crichton, R.R., Huebers, E., y cols.: Comparative studies on ferritin, en Crichton, R.R. (ed): *Protein of Iron Storage and Transport in Biochemistry and Medicine.* Amsterdam, North-Holland, pp 193, 1975.

- 15.- Alfrey, C.P., Lynch, E.C., Whitley, C.E.: Characteristics of ferritin isolated from human marrow, spleen, liver and reticulocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 70: 419, 1967.
- 16.- Crichton, R.R., Millar, J.A., Cumming, R.L.C., y cols.: The organ-specificity of ferritin in human and horse liver and spleen. *Biochem. J.* 131: 51, 1973.
- 17.- Gabuzda, T.G., Gardner, F.H.: Observations on 59 Fe-labeled bone marrow ferritin. *Blood* 29: 770, 1967.
- 18.- Lee, J.C.K., Richter, G.W.: Ferritin from different organs of man, rat, rabbit and pig. *Comp. Biochem. Physiol.* - 39B: 325, 1971.
- 19.- Linder-Horowitz, M., Ruettinger, R.T., Munro, H.N.: Iron induction of electrophoretically different ferritin in rat liver, heart and kidney. *Biochim. Biophys. Acta* 200: 442, 1970.
- 20.- Drysdale, J.W., Arosio, R., Adelman, T., y cols.: Isoferritin in normal and diseased states, en Crichton, R.R. (ed): *Protein of Iron Storage and Transports in Biochemistry and Medicine*. Amsterdam, North-Holland, pp 359, 1975.
- 21.- Ishitani, K., Listowsky, I., Hazard, J., y cols.: Differen

- ces in subunit composition and iron content of iso-ferritins
J. Biol Chem. 250: 5446, 1975.
- 22.- Adelman, T.G., Arioso, P., Drysdale, W.: Multiple subunits
in human ferritins: Evidence for hybrid molecules, *H.*
H. Res. Commun. 63: 1056, 1975.
- 23.- Vulimiri, L., Catsimpoles, N., Griffith, A.L., y cols.: -
Size and charge heterogeneity of rat tissue ferritins,
Biochem. Biophys. Acta 412: 148, 1975.
- 24.- Konijin, A.M., Baliga, B.S., Munro, H.N.: Synthesis of li-
ver ferritin on free and membrane-bound polyribosomes -
of different sizes. *FEBS Lett* 37: 249, 1973.
- 25.- Halliday J.W., Powell, L.W.: Ferritin metabolism and the -
liver en Powell L.W. (ed): *Metals and the liver*, New -
York, Marcel Dekker, pp 53, 1978.
- 26.- Lee SSC, Richter G.W.: Biosynthesis of ferritin in rat he-
patoma cells and rat livers. II Binding of iron by fe -
rritin protein. *J. Biol Chem* 252: 2054, 1977.
- 27.- Redman, C.M.: Biosynthesis of serum protein and ferritin -
by free and attached ribosomes of rat liver. *J. Biol. -
Chem.* 244: 4308, 1969.
- 28.- Hicks S.J., Drysdale, J.W., Munro H.N.: Preferential syn-

thesis of ferritin and albumin by different population of liver polysomes. Science 164: 584, 1969.

- 29.- Lee S.C.C., Richter G.W.: Biosynthesis of ferritin in rat hepatoma cells and rat livers I. Synthesis and assembler of protein subunits of ferritin. J. Biol. Chem. - 252: 2046, 1977.
- 30.- Takagi M., Tanaka T., Ogata, K.: Functional differences in protein synthesis between free and bound polysomes of rat liver. Biochim. Biophys. Acta 217: 148, 1970.
- 31.- Worwood M., Wagstaff N., Jones B.M., y cols.: Biochemical and immunological properties of human isoferritins, en Brown E.B., Aisen, P., Fielding J. y cols. (eds): Proteins of iron metabolism. New York, Grune Stratton, p-79, 1977.
- 32.- Lavoie, D.J., Marcus, D.M., Ishikawa, K., y cols.: Ferritin and apoferritin from human liver; Aspects of heterogeneity en Brown, E.B., Aisen, P., Fielding J., y cols. (eds): Proteins of Iron Metabolism. New York, - Grune Stratton, p 71, 1977.
- 33.- Halliday, J.W.; Mack U., Powell, L.W.: Kinetics of serum and tissue ferritins: Relation to carbohydrate content. Br. J. Haematol 42: 535, 1979.

- 34.- Harrison, P.M., Hoy, T.G., Hoare, R.J.: Toward a mechanism of iron uptake and release by ferritin molecules, en - Crichton, R.R. (ed): Proteins of Iron Storage and Transport in Biochemistry and Medicine. Amsterdam, North-Holland, p 271, 1975.
- 35.- Finch, C.A., Danbelbeiss, K., Cook, J.D., y cols.: Ferrokinetics in man. Medicine 49: 17, 1970.
- 36.- Cook, J.D., Hershko, C., Finch, C.A.: Storage Iron Kinetics I. The uptake of the cellular distribution of ^{59}Fe in rat liver. J. Lab Clin. Med. 80: 613, 1972.
- 37.- Hershko, C., Cook, J.D., Finch, C.A.: Storage iron kinetics II. The uptake of hemoglobin iron by hepatic parenchymal cells. J. Lab. Clin. Med. 80: 624, 1972.
- 38.- Hershko, C., Cook, J.D., Finch, C.A.: Storage iron kinetics III. Study of Desferrioxamine action by selective radio iron labels of RE and parenchymal cells. J. Lab. Clin. Med. 81: 876, 1973.
- 39.- Siimes, M.A., Dallman, P.R.: New kinetics mole for serum ferritin in iron metabolism. Br. J. Haematol. 28: 7, - 1974.
- 40.- Siimes, M.A., Koerper, M.A., Licko, V., y cols.: Ferritin - turn-over in plasma: An opportunistic use of blood removed during exchange transfusion. Pediat. Res. 9: 127, -

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA
ferritina sérica

1975.

- 41.- Prieto, J., Barry, M., Sherlock S.: Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. Gastroenterology 68: 525, 1975.
- 42.- Lipschitz, D.A., Cook, J.D., Finch, C.A.: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. N. Engl. J. Med. 290: 1213, 1974.
- 43.- Piedras, J., Lorfá, A.: Anemia nutricional VII. Valores de serie roja en mujeres nulíparas, sanas, residentes a 2240 metros sobre el nivel del mar. Rev. Inv. Clin. (Méx) 30: 241, 1978.
- 44.- Lorfá, A., Piedras, J., Lubardini, J. y Sánchez-Medal, L.: Anemia Nutricional I. Valores de serie roja en varones adultos sanos y residentes a 2240 metros sobre el nivel del mar. Rev. Inv. Clin. (Méx) 23: 3, 1971.
- 45.- Lorfá A., Arellano, M.T., Quintanar, E. y Sánchez-Medal, L.: Hierro sérico y su capacidad de fijación. Valores en adultos normales residentes de la ciudad de México. Prensa Med. Mex. 27: 58, 1962.
- 46.- Miles, L.E.M., Lipschitz, D.A., Bieber, C.P., Cook, J.D.: Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric

tric assay. Anal. Biochem. 61: 209, 1974.

- 47.- Alvarez X. y Lorfa, A.: Comunicación personal.
- 48.- Siimes, M.A., Addiego, J.E., y Dallman, P.R.: Ferritin in serum; Diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. Blood 43(4): 581, 1974.
- 49.- Krause, J.R. y Stolc, V.: Serum ferritin and bone marrow iron stores. I. Correlation with absences of iron in biopsy specimens. Am. J. Clin. Path. 72: 817, 1979.
- 50.- Jacobs, A., Miller, F., Worwood, M., y Wardrop, C.A.: Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br. Med. J. 4: 206, 1972.
- 51.- Barry, M., Cartei G., Sherlock, S.: Differential ferroxamine test in haemochromatosis and liver disease. Gut - 10: 697, 1969.
- 52.- Bentley, D.P., Williams, P.: Serum ferritin concentration as an index storage iron in rheumatoid arthritis. J. Clin. Pathol. 27: 786, 1974.
- 53.- Creswell, P., Hunt, F., Russo, A., y cols.: Serum ferritin as an index of body iron stores in patients on chronic haemodialysis. Aust. NZ J. Med. 8: 38, 1978.

- 54.- Alf M.A.M., Luxton, A.W., Walker, W.H.C.: Serum ferritin concentration and bone marrow iron stores: A prospective study. *Can. Med. Assoc. J.* 118: 945, 1978.
- 55.- Hachins, D., Stevens, A.R., Jr., Finch, S., Finch, C.A.: Iron metabolism. Iron stores in man as measured by - phebotomy. *J. Clin. Invest.* 31: 543, 1952.
- 56.- Bezwa, W.R., Bothwell, T.H., Torrance, J.D., Mac Phail, A.B. y Levin, J.: The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentration and iron absorption. *Scand. J. Haematol.* 22: 113, 1979.
- 57.- Halliday, J.W., y Powell, L.W.: Serum ferritin and isoferritins in clinical medicine. *Progress in Hematology*, E.B. Vol. XI: 254, 1979.
- 58.- Arosio, P., Yokota, M., Drysdale, J.W.: Structural and immunological relationships of isoferritins in normal and malignant cells. *Cancer Res.* 36: 1735, 1976.
- 59.- Asakawa, H., Taguchi, T., Mori, W.: Immunological heterogeneity in human ferritinemia. *Gann.* 67: 347, 1976.
- 60.- Jacobs, A., Worwood, M.: Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N. Engl. J. Med.* 292: 951, - 1975.

- 61.- Cook, J.D., Lipschitz, D.A., Laughton, M.B.B., Miles, E. M. y Finch, C.A.: Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. Am. J. Clin. Nut. 27: 681_ 1974.
- 62.- Ryan, S., Watron, L.R., y Cfosby, W.H.: Methods for establishing a working immunoradiometric assay for serum_ ferritin. Am. J. Hematol. 4: 375, 1978.
- 63.- Pritchard, J.A., y Mason, R.A.: Iron stores of normal adults and replenishment with oral iron therapy. J. Amer. - Med. Ass. 190: 897, 1964.
- 64.- Weinfeld, A.: Iron stores. In iron deficiency, pathogangsis, clinical aspects and therapy, editado por L., - Halberg, H.G. Harweth y A. Vanotty Academic Press. - New York p 338.
- 65.- Walters, G.O., Miller, F.M. y Worwood, M.: Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. J. Clin. Path. 26: 770, 1973.
- 66.- Pirzio-Biroli, G. y Finch, C.A.: Iron absorption. III. - The influence of iron stores on iron absorption in the normal subjects. J. Lab. Clin. Med. 55: 216, 1960.
- 67.- Heinrich, H.C.: Intestinal iron absorption in men - me -

thods of measurement, dose relationship, diagnostic -
and therapeutic applications. En iron deficiency, -
editado por L. Hallberg H. G. Harverth, y A. Vannotti.
Academic Press, New York, 1970.

- 68.- Conrad, M.E. y Crosby, W.H.: The natural history of iron deficiency induced by phbotomy. Blood 20: 173, 1962.
- 69.- Greenman, J. y Jacobs, A.: The effect of iron stores on - iron absorption in the rat; The possible role of circy lating ferritin. Gut 16: 613, 1975.
- 70.- Charlton RW, Derman D, Skikne D, y cols.: Iron stores, se rum ferritin and iron absorption, en Brown EB, Aisen P, Fielding J, y cols. (eds): Proteins of iron metabolism New York, Grune Stratton, p 387, 1977.
- 71.- Birgegård G, Högman C, Killander A, y cols.: Serum ferritin and erythrocyte 2,3 DPG during quantitated phbotomy - and iron treatment. Scand. J. Haematol. 19: 327, 1977.
- 72.- Strandberg Pederson, N., Morlin, N.: Iron stores in blood donors evaluated by serum ferritin. Scand. J. Haematol. 20: 70, 1978.
- 73.- Finch, C.A., Cook, J.D., Labbe y cols.: Effect of blood - donation on iron stores as evaluated by serum ferritin Blood 50: 441, 1977.
- 74.- Cook J.D., Finch C.A. y Smith N.J.: Evaluation of the iron status of a population. Blood 48: 449, 1976.