

DETERMINACION DEL HIERRO SERICO *

COMUNICACIÓN PRELIMINAR

DR. FRANCISCO DURAZO Q. **

I. INTRODUCCIÓN

BAJO LA INFLUENCIA del adelanto tan notable experimentado en los últimos lustros por las ciencias básicas, principalmente la Fisiología y la Bioquímica, se han operado algunos cambios radicales en la Medicina. Así a los métodos físicos de exploración, tradicionales, de alcance limitado, se han sumado procedimientos de laboratorio, gabinete e instrumentales, que penetran hasta la intimidad de los tejidos y de los procesos metabólicos, y ponen al alcance del clínico una información valiosa, que se refleja en la precisión diagnóstica. Es posible, de este modo, conocer alteraciones funcionales y estructurales, antes de que éstas originen manifestaciones subjetivas u objetivas y, por lo tanto, anticipándose a que la Clínica las descubra valiéndose de sus recursos tradicionales. El resultado natural ha sido la subdivisión del trabajo de exploración de los enfermos, por su amplitud, y la integración entre otras, de una actividad médica, el "Laboratorio Clínico", que se ha visto enriquecido notablemente en los últimos años, constituyéndose en un instrumento de medida extraordinariamente valioso, aunque en determinadas ocasiones impotente para informar sobre alteraciones funcionales o estructurales, sobre todo cuando son de pequeña cuantía, pero siempre atento a las últimas adquisiciones del trabajo fecundo de los investigadores.

Desde el tiempo de Claudio Bernard se pretendió encontrar una prueba que reflejara el estado funcional hepático. Pronto, conforme fueron conociéndose las múltiples funciones del hígado y su participación importante en diversos pro-

* Trabajo de ingreso, leído en la sesión ordinaria del 19 de agosto de 1959.

** Jefe del Laboratorio de Hormonas del Hospital General.

cesos metabólicos, se multiplicaron las pruebas funcionales hepáticas, hasta constituir en nuestros días un conjunto que informa de una manera más o menos precisa sobre el daño hepatocelular.

Pero este conjunto todavía es deficiente, y en los últimos años ha sido aumentado con algunas pruebas, como son: la determinación del hierro sérico, y las transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica. Son numerosos los trabajos aparecidos recientemente, sobre la concentración del hierro sérico, en relación con varios estados patológicos; unos relacionados con el metabolismo de la hemoglobina;^{1, 2} y otros con procesos que determinan necrosis hepatocelular, principalmente hepatitis.^{3, 4, 5, 6, 7} Ellos reflejan la importancia que parece adquirir esta determinación, sobre todo en la resolución de un problema que todavía no ha sido del todo resuelto, la diferenciación entre ictericia obstructiva e ictericia por lesión hepática.

He aquí el motivo del presente trabajo, nuestro interés por determinar los valores normales del hierro sérico en nuestro medio, así como sus desviaciones en diferentes hepatopatías.

El hierro sérico es el que no forma parte de la molécula de hemoglobina y circula en el plasma transportado por una proteína. Creemos de interés recordar algunos aspectos importantes de su metabolismo.

II. METABOLISMO DEL HIERRO

El organismo de un hombre adulto normal contiene aproximadamente de 3 a 5 grs. de hierro. Más de la mitad (55%), se encuentra en la hemoglobina; de 10 a 20% presente en la mioglobina y una pequeña cantidad en las células formando parte de la molécula de las enzimas respiratorias. El resto (20%) se encuentra almacenado principalmente en el hígado (15%), bazo, riñones y médula ósea.⁸ Prácticamente todo el hierro del organismo se encuentra formando un complejo, enlazado principalmente a 2 clases de moléculas de proteínas:

a) Proteínas que contienen hierro, como parte de una porfirina (hemoglobina, mioglobina, citocromo, catalasa, peroxidasa); b) Proteínas que contienen hierro el cual se encuentra enlazado a un anillo de porfirina (transferrina, ferritina, hemosiderina). La cantidad de hierro presente en forma iónica, es extraordinariamente pequeña.⁹ Los requerimientos en la dieta humana son variables con la edad y bajo diferentes circunstancias; se necesita hierro adicional en la dieta cuando su demanda, para la formación de hemoglobina, aumenta durante el desarrollo, el embarazo, la lactancia, o después de hemorragias de consideración.

Con una dieta ordinaria se ingieren entre 10 y 20 mlgrs. de hierro por día, pero menos del 10% es absorbido, según lo demuestran los estudios realizados con *Fe 59*, en condiciones normales.¹⁰ Prácticamente todo el hierro ingerido con

los alimentos se encuentra en estado férrico (Fe^{***}), la mayoría como hidróxido férrico, o como compuestos orgánicos; citrato, lactato, etc. En medio ácido estos compuestos son rotos, dejando iones férricos libres, los que son más fácilmente reducidos a iones ferrosos (Fe^{**}), más solubles y por consiguiente más fácilmente absorbidos.

El HCl del estómago desempeña un papel muy importante en proporcionar este medio ácido adecuado. Pero en casos de hipoclorhidria o aclorhidria, su acción puede ser reemplazada por los ácidos orgánicos que llegan con los alimentos (cítrico, láctico, acético); los que también contienen diversos agentes reductores, como el ácido ascórbico, grupos SH (cisteína), etc., indispensables

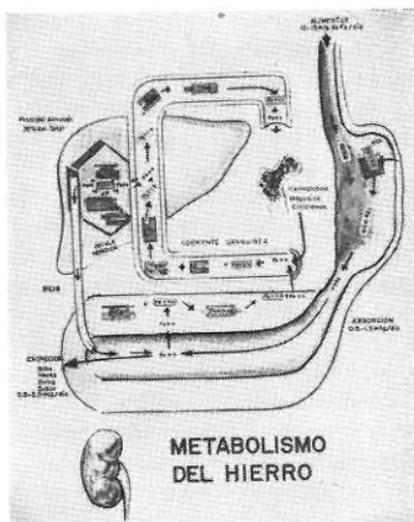


FIG. 1

para la reducción al estado ferroso. En este estado es absorbido principalmente en la primera porción del duodeno. La cantidad que se absorbe diariamente a este nivel no es mayor de 2 mlgrs. en condiciones normales; y puede aumentar o disminuir en diferentes situaciones patológicas. Las células de la mucosa intestinal controlan la absorción de hierro por un mecanismo de regulación incompletamente conocido, pero que obedece al aumento de las demandas (anemia hipocrómica); o bien al aumento de la oferta intestinal, aumentando la absorción en el primer caso y limitándola en el segundo.¹¹

Una vez presente el hierro en las células de la mucosa intestinal, se oxida al estado férrico y estimula a estas células a producir en pocas horas una proteína específica, la apoferritina, con la cual se enlazan los iones férricos, para formar

ferritina, derivado que contiene hierro en el 23% de su peso. Esta ferritina constituye un depósito temporal en el intestino, que desempeña un papel muy importante en la absorción y excreción del hierro.

De su depósito como ferritina, se reduce nuevamente a ion ferroso, y deja el intestino para entrar en el plasma, en donde es oxidado para formar un complejo con la globulina beta, llamado transferrina o siderofilina, la que normalmente va saturada de hierro sólo en un 30 a 40% de su capacidad de fijación.

Del plasma, el hierro puede ir a los órganos de almacenamiento; puede ser utilizado, o puede ser excretado.

En los tejidos es almacenado en forma de ferritina y hemosiderina. El hígado, por su contenido total (15%), representa el almacén más importante, seguido por el bazo y la médula ósea. En condiciones normales el intercambio de hierro entre el plasma y los sitios de almacenamiento es relativamente bajo. En caso de hemorragia en un adulto normal, su movilización a partir de la ferritina almacenada, es rápida y suficiente para manufacturar de 1.5 a 2 litros de sangre.

Aunque la cantidad de hierro del plasma es pequeña, su movilización es rápida (0.56 mlgrs./Klg. de peso/día), esta cantidad en un adulto de 70 Klg. representa entre 35 y 40 mlgrs. por día. De este total, aproximadamente, 20 a 25 mlgrs. son utilizados por la médula ósea diariamente, para la síntesis de hemoglobina; otra pequeña cantidad es utilizada para la formación de mioglobina y enzimas celulares, el resto es almacenado principalmente en el hígado.

De los 27 mlgrs. de hierro que entran a la circulación diariamente, 20 derivan directamente del catabolismo de los eritrocitos, y el restante proviene primeramente del ya almacenado y, una cantidad muy pequeña, del ingerido. Esto significa que el hierro liberado en el catabolismo de los glóbulos rojos, es rápidamente reutilizado, como lo es también el que entra a la circulación proveniente de las células de la mucosa intestinal; pero el hierro de los sitios de almacenamiento es utilizado lentamente. Entonces su ciclo metabólico es: del suero a la médula ósea, para formar nuevos eritrocitos, y del catabolismo de éstos después de 120 días, nuevamente retorna al suero. De aquí que una característica muy importante del metabolismo del hierro, sea la forma tan eficiente como el organismo conserva este metal, constituyendo virtualmente un sistema cerrado.

Su excreción es muy baja: de 1 a 2 mlgrs. por día, y tiene lugar principalmente por las materias fecales, la orina, el sudor, la descamación celular y por las pérdidas menstruales principalmente.

El nivel del hierro sérico es bajo y constante en condiciones normales, y representa un equilibrio dinámico entre diferentes procesos que incluyen:

1. El catabolismo de la hemoglobina y la liberación del hierro;
2. El aprovechamiento del hierro por la médula ósea para la síntesis de hemoglobina;
3. La movilización y el depósito de hierro en los sitios de almacenamiento;
4. La

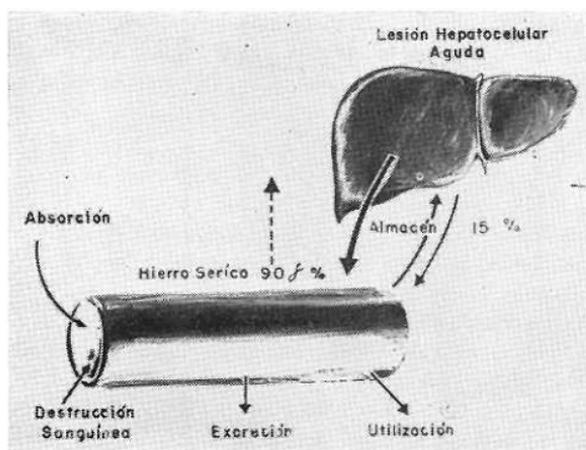


FIG. 2

absorción a nivel de la mucosa intestinal, y 5. La formación y descomposición de la transferrina.

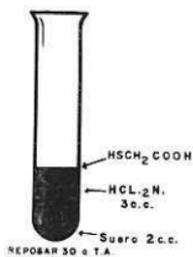
El nivel de hierro sérico y la capacidad de saturación de la transferrina con hierro, son considerados como indicadores muy sensibles de la deficiencia o exceso de este elemento.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Método: Se empleó en método de Barkan y Walker,¹² modificado por Peters y colaboradores,¹³ el cual consta de 3 pasos principales:

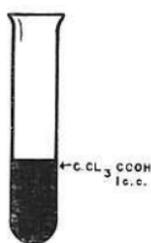
Determinación de Hierro Sérico (Barkan, Walker, Peters.)

1.- Separación del Fe de las proteínas



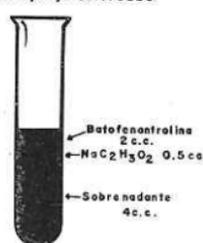
REPOSAAR 30 o T.A.

2.- Precipitación de las proteínas



MEZCLAR, REPOSAAR, Y CENTRIFUSAR @ 2,000 r.p.m. 15'

3.- Formación de un complejo coloreado



LECTURA > 535 m μ

FIG. 3

1. Liberación del hierro de las proteínas.
2. Precipitación de las proteínas una vez separadas del hierro.
3. Formación de un complejo coloreado, de este elemento con la batofenantrolina.

Reactivos:

1. Acido tricloroacético al 30% en solución acuosa libre de hierro. Esto se logra previa destilación, al hacer circular agua caliente por el refrigerante para evitar la cristalización en el interior.
2. Acido tioglicólico (2-mercapto etanoico), grado reactivo al 80% en solución acuosa. (Conservarlo en botella ámbar de tapón esmerilado.)
3. Acido clorhídrico concentrado grado reactivo.
4. Acido clorhídrico 0.2 N.
5. Solución saturada de acetato de sodio, grado reactivo.
6. Solución alcohólica de batofenantrolina (4,7 difenil-1,10 fenantrolina), al 0.02% en alcohol isopropílico grado reactivo, libre de hierro.

Material: Tubos de ensaye de 15 por 125 mm.

Pipetas volumétricas de 0.5, 1, 2, 3, y 4 c.c.

Agitadores de vidrio.

Celdillas para espectrofotómetro (Beckman y Coleman).

Papel para film.

Debe emplearse agua libre de hierro en la preparación de todos los reactivos.

Todo el material empleado, debe estar libre de hierro, para lo cual es tratado después del lavado ordinario, con ácido nítrico 6N. y enjuagado varias veces con agua bidestilada libre de hierro.

Procedimiento:

1. Depositar 2.0 c.c. del suero problema o plasma (fresco, almacenado, oxalado o heparinizado) en un tubo de ensaye de 15 × 125 mm.
2. Agregar 3.0 c.c. de HCl 0.2 N y 1 gota de ácido tioglicólico. Mezclar y dejar reposar 30' a temperatura ambiente.
3. Añadir 1.0 c.c. de ácido tricloroacético al 30%; mezclar con agitador de vidrio y dejar reposar de 15 a 30' a temperatura ambiente, cubriendo el tubo con papel para film.
4. Después de completado el reposo, centrifugar a 2 000 r.p.m. durante un tiempo mínimo de 15'.
5. Separar 4.0 c.c. del sobrenadante y depositarlos en una celdilla del espectrofotómetro. Agregar 0.5 c.c. de solución saturada de acetato de sodio, y 2.0 c.c. de solución alcohólica de batofenantrolina al 0.02% y agitar.
Dejar desarrollar el color durante 15' a temperatura ambiente.

6. Leer la densidad óptica en el espectrofotómetro a 535 milimicrones, o en un colorímetro con filtro verde, contra un Blank que ha sido preparado usando 2.0 c.c. de agua bidestilada en lugar del suero problema.

7. El valor del Fe del problema se determina, refiriendo la D.O. obtenida a una curva de calibración; o bien determinando siempre con cada lote de problemas un "standard" conocido (200 gamas) y hacer los cálculos como sigue:

$$\frac{\text{D.O. del problema}}{\text{D.O. del "Standard"}} \times 200 = \text{microgramos de hierro en 100 c.c. de suero o plasma.}$$

La curva de calibración se traza utilizando un Standard de hierro (Harleco), de 100 gamas por c.c.; o bien, preparado a partir de citrato de hierro y amonio. Se corren 4 "standards" de 50, 100, 150 y 200 gamas por 100 c.c., procesados igual que el suero problema, con cuyos valores se traza una curva en

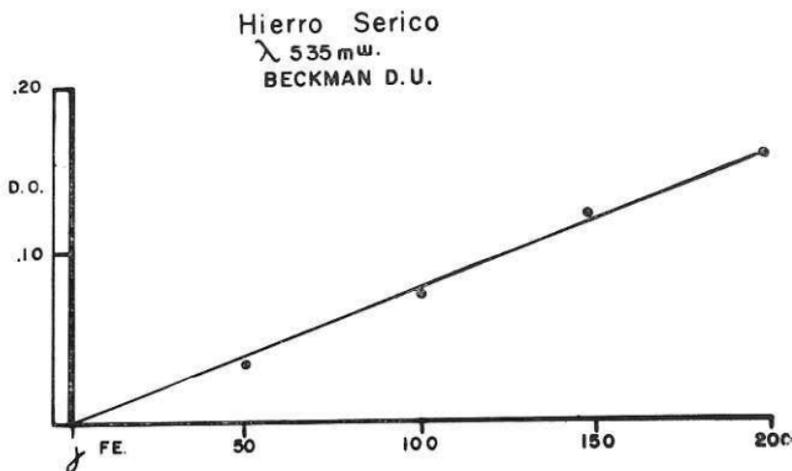


FIG. 4

papel milimétrico, se ponen en la línea de las ordenadas las gamas de hierro, y en las abscisas la densidad óptica.

Esta reacción colorida de hierro batofenantrolina, sigue la ley de Beer y da una curva lineal perfectamente reproducible (fig. 4), hasta una concentración de 6 gamas por c.c. equivalente a un contenido de hierro sérico de 300 gamas por 100 c.c. Por lo que en caso de encontrar valores superiores a esta cifra, se recomienda emplear 1 c.c. de suero en la determinación, y completar el volumen a 2.0 c.c. con agua bidestilada.

La densidad óptica del Blank determinada contra agua bidestilada, no debe dar un valor superior a 10 gamas de hierro sérico por 100 c.c.

Con objeto de determinar el máximo de absorción del complejo colorido hierro-batofenantrolina, se hizo una curva del espectro de absorción con el "standard" de 100 gamas, encontrando el máximo a 535 milimicrones de longitud de

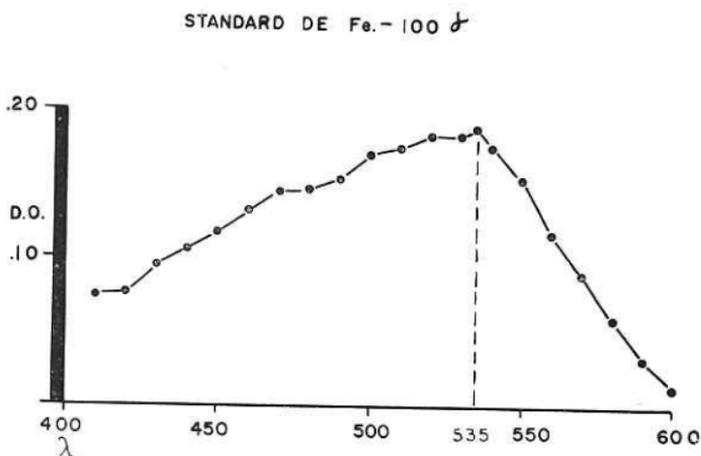


FIG. 5

onda. La estabilidad del complejo rojo hierro-batofenantrolina en solución ligeramente ácida, permanece inalterable durante 24 horas.

Recuperaciones: La recuperación del hierro fue probada con el procedimiento descrito, mediante 3 sueros normales: A, B y C, a los que se agregaron 50,

RECUPERACION DEL Fe. AGREGADO AL SUERO.

	Fe. del suero μ	Fe. agregado μ	Fe. encontrado μ	% de recuperación
Suero A.	54.5	50	94.7	90
Suero B.	82.5	100	174.8	95
Suero C.	68.2	100	156.7	93

FIG. 6

100 y 100 gamas, respectivamente. Los resultados (fig. 6) acusan una recuperación promedio de 92%, que es muy satisfactoria.

Hemólisis: En vista de la posible elevación de los resultados por las contaminaciones del hierro presente en la hemoglobina, se determinó su presencia en un suero normal, antes y después de su contaminación con hemoglobina, agregando cantidades crecientes hasta obtener una aparente apreciación de la hemólisis a simple vista; los resultados obtenidos son los siguientes:

Suero "D": 184 gamas de hierro por 100 c.c.

Suero "D" + hemoglobina: 193.8 gamas de hierro por 100 c.c.

El incremento ocasionado por la hemólisis es menor de 10 gamas %, de donde se puede concluir que las muestras de suero que no demuestran un color rosa visible, pueden analizarse con seguridad. Peters y colaboradores han estimado la cantidad de hemoglobina necesaria para producir este grado de hemólisis en 30 mlgrs./100 c.c., la que produce un incremento del hierro sérico de 5 gamas %.

Material clínico: Con objeto de determinar las cifras normales de hierro sérico en nuestro medio, se estudiaron 38 personas clínicamente sanas, seleccionadas de entre el personal del Laboratorio, y asistentes al mismo sitio para los estudios rutinarios de admisión. En todas ellas se practicaron las siguientes determinaciones: reacción de Van den Bergh (Sepúlveda-O); proteínas totales y fracciones (Kjeldahl); turbidez y floculación al timol (MacLagan); floculación de la cefalina-colesterol (Hanger); y determinación de hemoglobina. Fueron descartadas las que presentaron alguna anormalidad en las pruebas mencionadas; y así se integró un grupo de 30 personas: 25 hombres y 5 mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y 50 años, en quienes se practicaron determinaciones de hierro sérico y transaminasa glutámico-pirúvica (T.G.P.).

Para observar las modificaciones que sufre el hierro en diferentes padecimientos hepatobiliares y su relación con la T.G.P., se estudiaron 23 pacientes de los Servicios de Gastroenterología y Medicina Interna del Hospital General: 5 enfermos con hepatitis aguda dentro de las 3 primeras semanas de evolución; 5 enfermos con ictericia obstructiva por litiasis; 7 enfermos con cirrosis post-necrótica; 5 pacientes con absceso hepático amibiano, y 1 paciente con anemia hipocrómica por uncinariasis. En todos ellos el diagnóstico clínico fue comprobado por estudio radiológico, punción o biopsia, según el caso. Fueron descartados aquellos casos que todavía no tenían comprobación diagnóstica. En todo este grupo de enfermos se practicaron, además de las determinaciones de hierro y T.G.P., las pruebas de funcionamiento hepático realizadas en el grupo de personas normales.

IV. RESULTADOS

En la figura número 7 se muestran los valores de hierro sérico obtenido en el grupo de 30 personas adultas normales de ambos sexos. Se obtuvo una media aritmética de 127.3 gamas de hierro por 100 c.c. de suero, y desviación "stan-

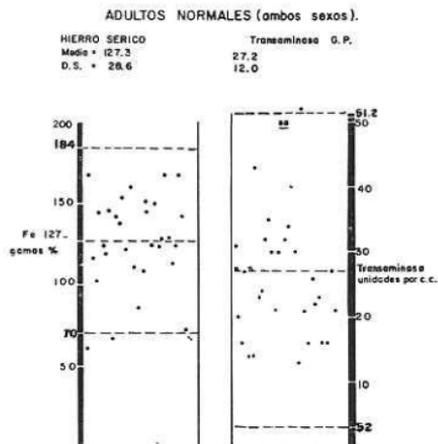


FIG. 7

dard" (D.S.) de 28.6. Tomando en consideración la media ± 2 veces la D.S. se obtuvieron cifras límites de 70 a 184 gammas %.

Las determinaciones de T.G.P. en el mismo grupo de personas dieron una cifra media aritmética de 27.2 unidades por c.c. y D.S. de 12.0, quedando comprendidas las cifras límites entre 51.2 y 3.2 unidades por c.c. de suero.

Los valores de hierro sérico encontrados en el grupo de pacientes estudiados (fig. 8) demuestran que únicamente en el grupo de diagnóstico de hepatitis

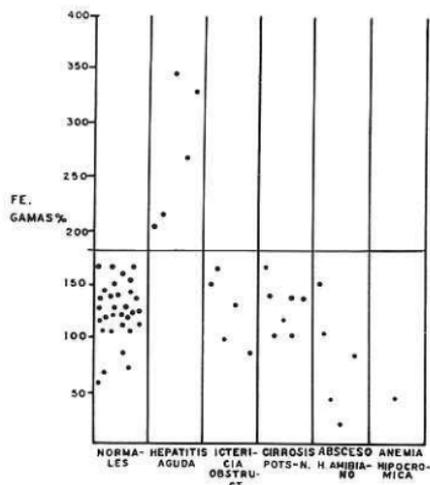


FIG. 8

aguda se obtuvieron cifras por encima del límite superior normal, la cifra máxima que se encontró fue en un sujeto en quien se hizo la toma de sangre 3 días después de la aparición de la ictericia (345.7 gamas %). En los enfermos con ictericia obstructiva, cirrosis postnecrótica y absceso hepático ambiano se encontraron valores dentro de los límites normales. Dos pacientes con absceso hepático dieron valores subnormales atribuibles a la coexistencia de anemia hipocrómica grados II a III. El único enfermo estudiado con anemia hipocrómica por pérdida de sangre (uncinariasis), presentó también valores subnormales.

Las determinaciones de T.G.P. realizadas simultáneamente en este mismo grupo de pacientes se aprecian en la figura número 9 sobresaliendo la extraor-

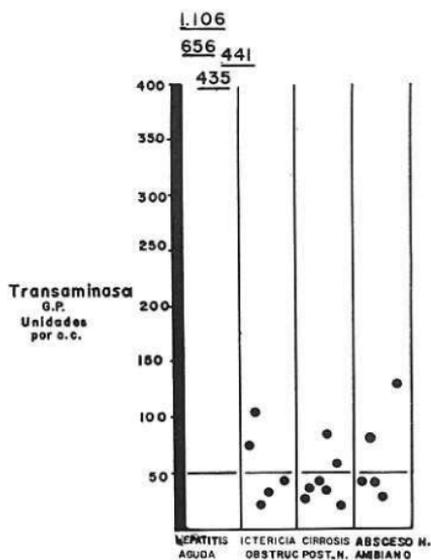


FIG. 9

dinaria elevación obtenida en el grupo de enfermos con hepatitis, con una cifra máxima de 1 106 unidades por c.c. en el mismo enfermo con 3 días de evolución.

En los demás grupos con ictericia obstructiva, cirrosis postnecrótica y absceso hepático, los valores estuvieron sensiblemente dentro de los límites normales. Sin embargo, en dos pacientes de cada grupo, las cifras obtenidas sobrepasaron discretamente el límite normal superior.

En el enfermo que acusó las cifras máximas de hierro y T.G.P. se repitieron estas mismas determinaciones 7 y 14 días después, es decir, a los 10 y 17 días de evolución clínica obteniéndose los siguientes resultados:

A los 10 días, hierro: 339.9 gamas % T.G.P.: 1 261 unidades/c.c.

A los 17 días, hierro: 213.6 gamas % T.G.P.: 490 unidades/c.c.

Las primeras cifras son sensiblemente parecidas a las practicadas una semana antes; las segundas denotan ya un descenso de importancia.

Sin embargo, el descenso de la Bilirrubina directa se apreció desde la segunda determinación, es decir, a los 10 días de evolución; de 10.3 mlgrs. a 4.5 mlgrs.

Estas mismas determinaciones se han practicado en forma seriada en el resto de los enfermos en estudio, sin presentarse variaciones importantes en relación a la cifra inicial. Solamente en 2 pacientes con hepatitis, estudiados en la 3ª semana de evolución con franca mejoría clínica y bioquímica, las determinaciones practicadas una semana después (4ª semana de evolución), estuvieron dentro de los límites normales para el hierro, y sin llegar a cifras normales, pero con un descenso importante, para la T.G.P.

Es importante mencionar que uno de los pacientes diagnosticados con hepatitis y de 6 semanas de evolución, quien no presentó cifras significativamente elevadas de hierro y de T.G.P., murió en el Hospital habiéndose encontrado en la autopsia datos de cirrosis postnecrótica.

V. DISCUSIÓN

El procedimiento de Peters y colaboradores empleado en nuestro estudio, basado en los trabajos de Barkan y Walker, creemos que ha proporcionado una gran aportación al introducir en el 1er. tiempo ácido tioglicólico que refuerza la acción del ácido clorhídrico en la liberación de hierro de su combinación, lo reduce a la forma ferrosa Fe^{**} y forma un compuesto muy soluble.

La precipitación de las proteínas se realiza adecuadamente con el ácido tricloroacético, pero con la precaución de destilarlo previamente, pues en nuestras primeras determinaciones tuvimos contaminaciones muy elevadas al emplearlo sin esta precaución.

En el tercer paso, la introducción de la batofenantrolina en solución alcohólica ha proporcionado mayor especificidad a las determinaciones, ya que no es significativamente interferida su reacción con el hierro en medio ligeramente ácido, por otros metales¹³ y ha demostrado una gran sensibilidad, además de que forma un complejo coloreado más estable, muy superior en estos aspectos a la orto-fenantrolina y a la alfa-alfa'-dipiridina.

Las recuperaciones realizadas, así como la medición de la influencia de la hemólisis, proporcionan una precisión de menos 7,4 gamas, que en relación con los valores normales y para los fines clínicos, son satisfactorias.

La cifra media de hierro sérico encontrada por nosotros en personas normales es comparable a la encontrada por Peterson de 130 gamas %.¹⁶

Al ser el hígado el principal almacén de hierro en el organismo humano, y sin haber alguna alteración en su metabolismo, los hechos clínicos¹⁴ y experi-

mentales¹⁵ demuestran que la hipersideremia ocurre en forma precoz, cuando se presenta un ataque a la célula hepática, y produce su desintegración y necrosis.

Esta hipersideremia ha sido relacionada o explicada por diferentes autores, que coinciden en que durante la desintegración de las células hepáticas, en agonía, se verifica una liberación del hierro a la sangre que produce la hipersideremia.^{4, 6, 7}

En un estudio experimental realizado por nosotros en un perro, al cual se le administró una dosis de CCl_4 de 4 c.c. por *kg.* de peso por vía gástrica; se determinaron *Fe* sérico y T.G.P. previamente y a las 24 horas de administrada la dosis, encontrándose una elevación del *Fe* de 96.6 gamas % a 269.4 y de transaminasa de 56 unidades a 214 *u.*, presentando en ambas ocasiones bilirrubinas dentro de las cifras normales. Desgraciadamente la muerte del animal nos impidió obtener resultados subsiguientes, pero creemos que este hecho es extraordinariamente significativo y demuestra la precocidad con que el hierro sérico puede informar sobre alteraciones estructurales de la célula hepática.

Desde los trabajos originales de Warburg y Krebs en 1927,¹⁷ quienes encontraron muy altos valores de hierro sérico en un paciente icterico, se ha observado que en la hepatitis aguda éste alcanza sus más altos valores durante la 2ª y 3ª semanas de evolución de la enfermedad.

En el caso seguido por nosotros, encontramos ya un franco descenso en la 3ª semana de evolución.

Los datos encontrados en el grupo de enfermos, comprueban la utilidad diagnóstica de la determinación del hierro, así como la T.G.P. en la diferenciación entre proceso obstructivo y hepatitis. Demostrando quizá mayor especificidad el hierro, pues en ninguna otra situación se obtuvieron valores arriba del límite normal, y mayor sensibilidad la T.G.P. proporcionando valores evidentemente elevados, pero con menos especificidad, ya que en los otros grupos que no eran hepatitis se obtuvieron valores ligeramente por encima de la cifra superior normal. Ambas pruebas parecen informar en una forma específica y cuantitativa sobre la existencia de alteraciones estructurales de la célula hepática.

Por el momento creemos que el pretender formular mayores conclusiones prácticas carecería de solidez, ya que nuestro grupo de pacientes es reducido.

VI. SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se presenta un breve resumen sobre el metabolismo del hierro, así como la descripción del procedimiento de Peters y colaboradores empleado en la determinación de hierro sérico.

Se practicaron recuperaciones con diferentes sueros, así como la medición del posible error originado por la hemólisis obteniéndose resultados satisfactorios.

Los valores del hierro sérico y T.G.P. fueron determinados en un grupo de 30 personas normales encontrándose una medida de 127.3 para el hierro y 27.7 para la transaminasa.

Estos mismos valores fueron practicados en un grupo de 23 pacientes con diferentes padecimientos hepato biliares, el hierro sérico fue encontrado significativamente elevado en el grupo de enfermos con hepatitis aguda, mientras que en los otros grupos se encontraron cifras normales, igual hecho reveló la T.G.P.

Se comenta sobre el posible mecanismo que origina la hipersideremia, y sobre la utilidad de estas determinaciones en el diagnóstico diferencial entre ictericia obstructiva y hepatitis, así como la precocidad y especificidad con que estas pruebas pueden informar sobre la existencia de lesión hepato biliar.

REFERENCIAS

1. Morre, C. V., and Dubard, R.: *Metabolism and Requirements of Iron in the Human* J.A.M.A. 162: 197, 1956.
2. Hahn, P. F. Etal: *Radioactive Iron and Its Metabolism in Anemia*. J. Exp. Med. 69: 739, 1939.
3. Ducci, H. S., and Katy, R.: *Serum Iron in Liver Disease*. Gastroenterology 22 (1) 52, 1952.
4. Matassarin, B. M., and Delp, M. H.: *The relation of serum Iron to Hepatocelular Damage*. A. J. of Med. Soc. 224-662, 1952.
5. Stone, Ch. M., Rundall and Hassett, C. P.: *An evaluation of the Serum Iron in Liver Disease*. Am. Int. Med. 43 (2), 229, 1955.
6. Rinaldo, J. A., and Remp., D. G.: *Serum Transaminase and Serum Iron in Liver Disease*. Post Grad. Med. 24 (1), 48 (1958).
7. Rumball, J. M., Stone, Ch., and Hassett, C.: *The Behavior of Serum Iron in Acute Hepatitis*. Gastroenterology. 36 (2), 1959.
8. *Iron in Clinical Medicine*. University of California Press., 1958.
9. Gubber, C. J.: *Absorption and Metabolism of Iron*. Science. 123 (3186), 87 Jan, 1956.
10. Josephs, H. W.: *Absorption of Iron as a Problem in Human. Physiology, a Critical Review*. Blood 13 (1), 1, 1958.
11. Granick, S.: *Iron Metabolism* Bull of N. Y. Academy of Med. Vol. 30 N° 2, Feb., 1954.
12. Barkan, G., and Walker, B. S. *Determination of serum iron and Pseudohemoglobin iron with O-Phenanthroline*. J. Biol. Chem. 135: 37-42, 1940.
13. Peters, T., Giovanniello, T. J.; Apt. L. and Ross, J. F.: *Single improved method for the Determination of serum iron*. J. Lab. and Clin. Med. 48: 280-288, 1956.
14. Seligson, D.: *Serum Iron and Transaminase in the Differential Diagnosis of Jaundice*. Med. Clin. Of North Am. 41: 1631, 1957.
15. Reissmann, K. R., Boley, J., Christianson, J. F., and Delp, M. H.: *The serum iron in experimental Hepatocelular Necrosis*. J. Of Lab and Clin. Med. 43, 572-1954.
16. Peterson, R. E.: *The serum iron in Acute Hepatitis*. J. Of Lab and Clin. Med. 39: 225-236, Feb., 1952.
17. Citados por Ducci, H., Spoerer, A., and Katz, R.: *Serum Iron in Liver Disease*. Gastroenterology. 22 (1), 52, 1952.

DETERMINACION DEL HIERRO SERICO

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. DURAZO *

DR. ROBERTO LLAMAS

LA GRAN COMPLEJIDAD funcional del hígado, órgano partícipe de todos los fenómenos metabólicos, hace que la medición de sus diversas capacidades fisiológicas no pueda hacerse con un procedimiento solamente. Se han ideado más de un centenar de pruebas de funcionamiento hepático, denominación inadecuada porque algunas miden tan sólo la normalidad de determinada función específica y no nos informan acerca del resto de las mismas, mientras que otras, por inespecíficas, son únicamente el reflejo de las desviaciones de la normalidad que aparecen en condiciones muy diversas.

En realidad no existe ninguna prueba que por sí sola sea capaz de establecer el diagnóstico diferencial entre las diversas hepatopatías, y frecuentemente son incapaces, también, de señalar distinciones entre padecimientos hepáticos y extrahepáticos.

Lo anterior no quiere decir que carezcan de importancia, por lo contrario, algunas de ellas se han convertido en muy útiles auxiliares para el clínico.

Entre estas pruebas se ha propuesto la determinación del hierro sérico y se han publicado, a raíz de las observaciones preliminares de Warburg y de Krebs, en 1927, un número ya muy grande de trabajos que han dejado sentada definitivamente la relativa utilidad de esta prueba en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías.

En el trabajo de Ducci y colaboradores citado por el Dr. Durazo, por ejemplo, se menciona que la cifra promedio del hierro sérico, determinado en 40 personas normales fue de 108.4 gamas \pm por 100 c.c.

Por lo que se refiere a padecimientos hepatobiliares, estos autores llegan a la conclusión de que los valores del hierro sérico no ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre las ictericias obstructivas y las hepatocelulares. Sin em-

* Leído en la sesión ordinaria del 19 de agosto de 1959.

bargo, cifras superiores a 300 gamas hacen muy improbable que se trate de ictericias obstructivas.

En 26 pacientes estudiados por Matassarín y colaboradores no se pudieron establecer correlaciones directas entre las cifras del hierro sérico y otras pruebas de funcionamiento hepático, tales como la cefalina colesterol, el timol y cifras de colesterol total y esterificado. Tampoco se pudo establecer paralelismo entre el ascenso del hierro sérico y el grado de la bilirrubinemia.

La única conclusión de naturaleza positiva fue la de que cifras de hierro, superiores a 150 gamas, sugieren alteraciones hepatocelulares.

Stone y colaboradores investigaron las cifras de hierro sérico en 25 personas normales y en 65 enfermos hepáticos. En 11 sanos la cantidad fue inferior a 100 gamas, en 7 fue cercana a 100 y en 7 fue superior a esta cifra, hasta un máximo de 150. En 34 casos de cirrosis, 19 tuvieron cifras normales, cercanas a las 100 gamas, en 12 las cifras fueron superiores a 100 gamas, pero dentro de los límites encontrados en personas normales y solamente en 3 se elevó para llegar hasta 225 gamas. En 3 casos de hepatitis aguda las cifras estuvieron dentro de los límites considerados como normales y en 14 se elevó, en un caso hasta cerca de 400 gamas. Finalmente, en 10 casos de ictericia obstructiva, el hierro sérico se mantuvo en todos ellos dentro de las cifras normales.

Rumball y el mismo Stone han señalado muy recientemente, como conclusión de diversos estudios, que el hierro sérico puede elevarse en las hepatitis agudas, pero que a estas elevaciones no se les puede conceder valor diagnóstico. Por lo contrario, el hallazgo de cifras normales en el curso de las hepatitis, es indicador de deficiencias en este metal.

El Dr. Durazo consigna en sus trabajos resultados enteramente semejantes, ya que solamente en sus pacientes con hepatitis aguda obtuvo cifras superiores a las 184 gamas que representan la cifra máxima normal. No informa, sin embargo, acerca de las cantidades encontradas en cada uno de los enfermos. En los pacientes con otras hepatopatías, los resultados fueron normales, característica coincidente en general, con lo señalado por los autores mencionados con anterioridad.

Por lo que se refiere a la determinación de las actividades transaminásicas, glutámico oxaloacética y glutámico pirúvica, el Dr. Durazo determina la actividad de esta última, probablemente porque es la que se modifica en forma más importante en las hepatopatías. En efecto, Wroblewski y Ladue demostraron, desde 1956, que la glutámico pirúvica es más hepática, valga la expresión, que la oxaloacética, ya que ésta es la que se eleva durante el infarto del miocardio, mientras que aquélla, la glutámico pirúvica, se modifica poco en esta cardiopatía y sí aumenta en la hepatitis aguda, mientras que, por lo contrario, en las hepatitis crónicas, cirrosis, ictericias por retención o carcinoma secundario del hígado, la glutámico pirúvica permanece más cerca de lo normal que la oxaloacética. Esto los lleva a considerar, por lo menos provisionalmente, que el aumento

de la glutámico pirúvica se produce en la hepatitis aguda y que la glutámico oxaloacética se eleva en las crónicas. En el trabajo del Dr. Durazo se consignan resultados coincidentes también con los que hemos citado, es decir: elevación de la glutámico pirúvica en sus casos de hepatitis aguda, y normalidad en los de cirrosis post-necrótica, ictericia obstructiva y absceso hepático.

En estas circunstancias, es lógico que se produzca elevación del hierro sérico y de la actividad de la transaminasa glutámico pirúvica, solamente en los casos de hepatitis aguda, como ha sido señalado repetidamente por diversos autores.

La determinación simultánea de la actividad de la transaminasa glutámico oxaloacética y del hierro sérico, para el diagnóstico diferencial de las ictericias, ha sido practicado en 64 pacientes, por Goldstein y colaboradores, basados en las primeras observaciones, publicadas en 1955, de Wroblewski y Ladue; encuentran que, por lo general, la actividad transaminásica es mayor en las hepatitis que en la ictericia obstructiva y que el hierro sérico se eleva más, a su vez, en las hepatitis que en la ictericia obstructiva. Expresan que, de acuerdo con su experiencia, se obtiene más información con la determinación simultánea de la actividad transaminásica y del hierro sérico; sin embargo, como los mismos autores asientan, la pronta vuelta a la normalidad de la actividad transaminásica y del hierro en algunos pacientes con hepatitis aguda viral, limita el valor de las pruebas y puede conducir a diagnósticos equivocados de ictericia obstructiva.

Spellberg expresa que se ha propuesto la determinación del hierro sérico como prueba útil para el diagnóstico de las hepatopatías, sin embargo, añade, es método de molesta ejecución, que probablemente quede reservado para situaciones determinadas, particularmente para el diagnóstico de la hemocromatosis, padecimiento en que aumenta notablemente la saturación del hierro con la globulina que lo transporta o sea la transferrina; sin embargo, la determinación del hierro y de la transferrina no saturada carece de valor diagnóstico para diferenciar la hemocromatosis y la cirrosis del hígado, según señalan Napolitano y Scuro.

Existen, por lo tanto, limitaciones en lo que se refiere a la utilidad de la determinación del hierro sérico para el diagnóstico diferencial de las hepatopatías y esto nos lleva a no participar plenamente del optimismo del Dr. Durazo, quien expresa, casi al final de su comunicación, que la ayuda diagnóstica de ambas determinaciones, refiriéndose a la del hierro sérico y a la de la transaminasa glutámico pirúvica, significa una inestimable ayuda a la clínica. Tampoco creemos que se puedan formular conclusiones prácticas aun cuando fuera mayor el número de pacientes que se estudiara, ya que el valor de la determinación del hierro sérico, pensamos nosotros, ha sido estudiado suficientemente como para poder establecer conclusiones definitivas acerca de su verdadera utilidad.

Para finalizar me complazco en dar la bienvenida al Dr. Durazo como miembro de esta Academia Nacional de Medicina.

REFERENCIAS

- Warburg, O., and Krebs, H. A.: *Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im. Blutsrum* Biochem. Ztschr. Vol. 190, pág. 143, 1927. Cit. por Goldstein.
- Ducci, H., Spocer, A., Katz, R.: *Serum iron in liver disease.* Gastroenterology. Vol. 22, página 52, 1952.
- Matassarin, B. M., Mahlon, D. H.: *The relation of serum iron to hepatocellular damage.* Am. J. M. Sc. Vol. 224, pág. 622, 1952.
- Rumball, J. M., Stone, Ch. M., Hasset, C.: *The behavior of serum iron in acute hepatitis.* Gastroenterology. Vol. 36, pág. 219, 1959.
- Wroblewski, F., Ladue, J. S.: *Serum glutamic pyruvic transaminase (SGP-T) in hepatic disease: a preliminary report.* An. Int. Med. Vol. 45, pág. 801, 1956.
- Wroblewski, F., Jervis, G., Ladue, J. S.: *The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGO-T) alterations in acute hepatitis.* Ann. Int. Med. Vol. 45, pág. 782, 1956.
- Goldstein, F., Seligson, D., Bockus, H. L.: *Serum glutamic oxalacetic transaminase and Iron in the Differential Diagnosis of Jaundice.* Gastroenterology. Vol. 36, pág. 487, 1959.
- Wroblewski, F., and Ladue, J. S.: *Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury; a preliminary report.* Ann. Int. Med. Vol. 43, pág. 345, 1955.
- Spellberg, M. A., *Pruebas funcionales hepáticas. Significación clínica. Clínicas Médicas de Norteamérica.* Marzo de 1959, pág. 358.
- Napolitano, L., Scuro, L. A.: *Iron tolerance tests in differentiating between haemochromatosis and liver cirrhosis.* Brit. M. J. Vol. 48, pág. 797, 1957.