

Metabolismo del hierro. Su rol en la clínica del alcoholismo

JOAQUIN CUEVAS BADENES
Médico. Master en Drogodependencias

RESUMEN

El hierro es un oligoelemento que participa en procesos biológicos imprescindibles en la biología del ser humano.

Las bebidas alcohólicas están constituidas fundamentalmente por agua y etanol en diversas proporciones, en función de su graduación alcohólica. Pero además de estos dos elementos mayoritarios nos encontramos en las bebidas alcohólicas un gran número de componentes, llegando en el caso de los vinos a ser superior a varios cientos. Algunos de ellos pueden llegar a ser extremadamente peligrosos para la integridad del bebedor, caso del cobalto, hierro, etc.

Este mineral se encuentra muy frecuentemente alterado en los pacientes alcohólicos. El metabolismo del hierro se distorsiona gravemente con el consumo de etanol, tanto en su absorción, transporte, depósitos y funciones, provocando graves alteraciones somáticas en los pacientes alcohólicos y condicionando sustancialmente su clínica.

Palabras Clave: Hierro. Alcohol. Metabolismo del hierro. Alcoholismo. Sideremia. Clínica alcohólica. Bebidas alcohólicas.

SUMMARY

Iron is a oligoelement which participates in the biological process essential for human biology.

Alcoholic drinks are basically formed by water and ethyl in different proportions, depending on its alcoholic strength. But in addition to those majority elements, we find several ingredients in the alcoholic drinks, reaching, in the case of wine, to be higher than hundreds. Some of them can be extremely dangerous for the drinkers healthiness, in the case of cobalt or iron.

The latter mineral is often altered on alcoholics. The iron's metabolism is seriously distorted by the consumption of ethyl, immediatly following its swallowing, transmission, sediment and function, originating serious somatic alterations for alcoholics being their treatment essentially conditioned.

Key Words: Iron. Alcohol. Metabolism of iron. Alcoholism. Sideremy. Treatment. Alcoholic drinks.

CORRESPONDENCIA A:
Joaquín Cuevas Badenes
Pintor Sorolla, 53-Pta. 11
461133 Moncada - Valencia

RÉSUMÉ

Le fer est un oligoélément qui sa place au cours de proces biologiques indispensables dans la biologie de l'être humain.

Les boissons alcooliques sont constituées, fondamentalement d'eau et d'éthanol, en différentes proportions en fonction de leur degré d'alcool. Mais outre ces deux éléments de haute importance, on trouve, dans les boissons alcooliques, un grand nombre de composants, et même pour ce qui touche les vins, ceux là peuvent atteindre un nombre supérieur à plusieurs centaines. Certains dentre eux peuvent arriver à être extrêmement dangereux pour l'intégrité du buveur, par exemple le cobalt ou le fer.

Ce dernier minéral se trouve souvant altéré chez les malades alcooliques. Le métabolisme du fer est gravement dénaturé par l'ingestion d'éthanol, de même qu'au cours de son absorption, transport, dépôt et fonctions, provoquant de graves altérations somatiques chez les malades alcooliques et conditionnant substanciallement la manière de les traiter en clinique.

Mots Clé: Fer. Alcool. Métabolisme du fer. Alcoolisme. Sidérose. Traitement en clinique. Boissons alcooliques.

1. INTRODUCCION

Cerca del 4% del peso del cuerpo humano se compone de elementos inorgánicos, o minerales, y 17 de éstos se consideran esenciales para la vida. Estos minerales se subdividen en macrominerales, que son los necesarios en la dieta a niveles mínimos del orden de 100 mg./día (calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, magnesio y azufre), y micro-minerales u oligoelementos, que se necesitan en cantidades inferiores a 100 mg./día (hierro, cobre, cobalto, cinc, manganeso, yodo, molibdeno, selenio, fluor y cromo). Los oligoelementos constituyen menos del 0.1% del peso total del cuerpo (Weser y Young 1981).

Todos los minerales inorgánicos proceden del agua de mar, la corteza terrestre y la biosfera. En realidad, la composición mineral del cuerpo humano es muy similar a la de la tierra y del mar. Los biólogos y los químicos llevan mucho tiempo fascinados por el modo como la evolución ha seleccionado determinados elementos para piedras de construcción de los organismos vivientes, incluyendo a los humanos, y virtualmente ha ignorado a todos los demás.

En años recientes ha existido una notable escalada en la investigación del papel de los minerales inorgánicos en los procesos

nutricionales y biológicos que tienen lugar tanto en la salud como en la enfermedad. Por encima de un nivel definido de ingestión, todos estos minerales son tóxicos. Por otra parte, la deficiencia de cualquiera de estos nutrientes ocasiona la malnutrición. Los minerales pueden compartir ciertas características de importancia biológica, con frecuencia relacionadas con su proximidad en la tabla periódica, sustituyendo unos elementos por otros en las reacciones específicas. Las interacciones entre los minerales pueden ser antagónicas, cuando hay un elemento que inhibe la acción metabólica de otro. Las interacciones también pueden ser aditivas o sinérgicas, causando un efecto mayor que cada una de ellas por separado.

Muchos factores pueden influir en el metabolismo de los minerales: estrés, estado de nutrición, estados de enfermedad, patrones de exposición y exceso, deficiencia o desequilibrio de los minerales.

La función de los minerales varía en su expresión biológica desde el organismo en conjunto hasta el pequeño órgano subcelular aislado. Los mecanismos de su acción también son variados: componentes estructurales de las enzimas y vitaminas, componentes activos de la síntesis de aminoácidos, ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido

ribonucleico (ARN), catalizadores en las reacciones enzimáticas mediante uniones con el sustrato, activación de los complejos enzima-sustrato o formación de metaloenzimas, regulación de la concentración hem intracelular, transporte a través de membrana, conductividad nerviosa, contracción muscular, presión osmótica, agua y equilibrio acidobásico.

El hierro se encuentra en la naturaleza principalmente como óxido o hidróxido férrico o como polímeros. En este estado su disponibilidad biológica está limitada, a menos que sea solubilizado por ácidos o quelatos (Neilands, 1974). La mayoría de los mamíferos tiene poca dificultad para adquirir hierro; esta capacidad se explica por una ingesta más abundante de hierro y tal vez por una mayor eficiencia en su absorción. Sin embargo, el hombre es una excepción ya que si bien la ingesta total de hierro con la dieta supera los requerimientos, su biodisponibilidad es limitada.

2. APROXIMACION HISTORICA

El hierro ya era usado en la Edad Media por los médicos europeos, pero con poca base racional. En 1681 Sydenham (Latham, 1850) ya describe los resultados de una terapia con hierro para el tratamiento de la clorosis ("enfermedad verde") de una forma científica.

En los países industrializados, la carencia en hierro es el déficit nutritivo más frecuente. En el mundo se ha considerado como uno de los mayores problemas íntimamente asociados con la mortalidad, así como otras formas de malnutrición (Bengoa, 1972).

Los intentos de enriquecimiento de distintos alimentos con hierro se han mostrado hasta ahora inútiles en la prevención del déficit de hierro (Layrisse y Martínez-Torres, 1971; Layrisse, 1975).

Fue durante los años treinta de nuestro siglo cuando se aclararon muchos aspectos del metabolismo del hierro en el ser humano. McCance y Widdowson (1973) estudian la absorción y excreción diaria de este ele-

mento, presentando su balance. En el mismo año Heilmayer y Plotner (1937) determinan la sideremia y proponen su función en el transporte.

Diez años más tarde se presenta la función de la proteína de transporte del hierro denominada transferrina (Laurell, 1947). En 1943 (Hahn et al., 1943), por medio de isótopos radioactivos, se determina cuantitativamente la absorción del hierro por la mucosa intestinal y la función de ésta en la regulación. En la década de los 50, se realizaron estudios isotópicos sobre el intercambio interno del hierro (Huff et al., 1950). Posteriormente se han desarrollado métodos clínicos prácticos para la medición del grado de saturación de la transferrina y protoporfirina (Bothwell, 1979).

3. METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un componente esencial del organismo, que forma parte de elementos tan importantes como la hemoglobina, mioglobina y abundantes enzimas respiratorios (Sigel, 1977). El metabolismo del hierro se describe como de "carácter cerrado", porque las pérdidas son mínimas y fáciles de compensar con la ingesta diaria y porque la mayor parte del hierro del organismo es reutilizado constantemente.

3.1. Necesidad de hierro

Las necesidades del organismo varían sustancialmente según la edad, el sexo, el estado físico, el crecimiento y las pérdidas fisiológicas. Durante la infancia y la adolescencia el organismo necesita mayores cantidades de hierro para completar su desarrollo. El hombre adulto requiere sólo 13 $\mu\text{g./Kg./día}$ (alrededor de 1 mg.), mientras que una mujer con menstruación, unos 21 $\mu\text{g./Kg./día}$ (1,4 mg.). En las mujeres, la menstruación supone una cifra de pérdida de hierro de 15-20 mg. por mes. En el embarazo hay un consumo de 500 mg. de hierro, además de los 300-400 mg. que se pierden en el momento del parto por las hemorragias. En los últimos dos trimestres del embarazo, los requerimientos aumentan hasta 80 $\mu\text{g./Kg./día}$ (5 a 6 mg.) y son simi-

lares para el lactante por su rápido crecimiento (Finch 1976).

3.2. Contenido de hierro en la dieta

Una dieta normal contiene más hierro del que el organismo necesita en condiciones normales. Las dietas occidentales se calcula que contienen alrededor de 6 mg. de hierro por cada 1000 calorías. Por tanto, un individuo normal suele ingerir de 15 a 18 mg. de hierro al día procedente de su dieta.

Los alimentos ricos en hierro (más de 5 mg./100 gr.) son las carnes, las vísceras (hígado y corazón), yema de huevo, ciertos cereales y legumbres, la levadura de cerveza, el germen de trigo, las ostras y los frutos secos.

Los alimentos deficientes en hierro (menos de 1 mg./100 gr.) incluyen la leche y sus derivados, al igual que la mayoría de los vegetales no verdes.

El contenido de hierro en los alimentos es afectado por la forma de preparación, ya que éste puede ser agregado por contaminación con suciedad o por su cocción en recipientes de hierro.

3.3. Absorción del hierro

El estudio de la absorción del hierro ha pasado a través de numerosas fases hasta que se demostró la limitada excreción de hierro en el hombre y que el balance de este metal es mantenido por las fluctuaciones de la absorción (McCance y Widdowson, 1937). A pesar del gran número de estudios llevados a cabo en este terreno, tanto en el plano humano como en el experimental, no se han llegado a esclarecer los mecanismos más íntimos, sin saber en el momento actual cómo se controla la absorción del hierro (Forth y Rummel, 1973).

La absorción del hierro es un parámetro poco estable, que varía de individuo en individuo e incluso, si se repite la experiencia en el mismo sujeto, los resultados son diferentes. Esto quiere decir que para que un estudio sobre la absorción del hierro sea válido, es necesario un grupo suficientemente importante de sujetos para que pue-

dan valorarse los resultados estadísticamente (Cook y Layrisse, 1969).

La absorción normal de hierro es de 1 mg. por día en el hombre adulto y de 1.4 mg/día en la mujer adulta. Sin embargo, de 3 a 4 mg. de hierro de la dieta es lo máximo que puede absorber el ser humano.

De un 5-10% del total de hierro ingerido es absorbido (Björn-Rasmussen et al. 1974). La absorción intestinal del hierro depende tanto de su cantidad como de su biodisponibilidad en los alimentos (Halberg, 1981), y se controla por el "regulador" de mucosa intestinal que responde al estado de las reservas corporales del metal. La cantidad de hierro que penetra en la mucosa y la atraviesa hasta la circulación portal está regulada para conservar el contenido corporal normal. Aún se desconocen las señales que rigen esta "inteligencia de la mucosa". Sin embargo, cuando aumenta la demanda de hierro por depleción de las reservas corporales debido a brotes de crecimiento, embarazo, menstruación o hemorragia patológica, la eficacia de la absorción de hierro aumenta hasta un 10 ó 20% (Heinrich, 1983). A la inversa, la absorción intestinal de hierro disminuye en forma importante cuando hay demasiadas reservas del mismo (Trier, 1991).

El hierro se absorbe en el duodeno (McGuigan, 1989) y primera porción del yeyuno. El procedente de la hemoglobina (hémico) y mioglobina es el mejor absorbido. Björn-Rasmussen (Björn-Rasmussen et al., 1974) realizó un estudio en el que administró una dieta que contenía 17.4 mg. de hierro por día, de los cuales sólo 1 mg. estaba contenido en el grupo hemo. Fue absorbido el 37% del hierro hémico, pero sólo el 5% de no hémico. En consecuencia, el hierro del hemo, que solamente era el 6% del presente en la dieta, constituyó el 30% del hierro absorbido.

La fracción de hierro no hémica merece especial atención, ya que representa, sin duda, la mayor cantidad de hierro dietético ingerido por las personas de pocos recursos económicos. En una dieta vegetariana, el hierro no hémico es muy poco absorbido a causa de la acción inhibitoria de diversos

componentes, en particular de los fosfatos (Layrisse y Martínez-Torres, 1971).

A nivel intraluminal, se sabe que el ácido clorhídrico es esencial para la absorción del hierro inorgánico, pues en su ausencia éste precipita a un pH superior a 5 (Cook et al., 1964). El jugo gástrico transforma el hierro férrico en ferroso, más fácilmente absorbible (Lipschitz, 1991). Además se piensa que los otros componentes del jugo gástrico son también importantes, en especial un mucopolisacárido de peso molecular alrededor de 200.000, que fijaría el hierro de la alimentación y que contribuye eficazmente a la absorción del mismo (Jacobs, 1973). En los pacientes gastrectomizados y en los afectos de aquilia gástrica completa, la absorción del hierro es prácticamente nula (Magnusson, 1976) (Celada et al., 1978). Es posible que la aquilia gástrica pueda ser la responsable directa de la producción de algunos casos de anemia ferropénica. También en los niños se ha pensado que ésta sería una de las causas de las frecuentes anemias ferropénicas que se observan en ellos (Gross et al., 1976). La cantidad de una proteína específica de la mucosa, semejante a la transferrina, puede influir sobre su absorción (Huebers et al., 1983).

La presencia de aniones captadores de hierro en los alimentos, como el ácido etilendiaminotetracético (EDTA), que se usa como conservador de muchos alimentos, tanatos (presentes en el té), carbonatos, oxalatos y fosfatos, inhiben la absorción de hierro. Los antiácidos, como el trisilicato de magnesio, y la arcilla también pueden alterar la absorción de hierro.

En contraste, otras sustancias de la dieta, como ácido ascórbico (Greenberger e Isselbacher, 1989), ácido cítrico, carne, aminoácidos y azúcares, mejoran su absorción. Las secreciones gástricas y el ácido clorhídrico facilitan la absorción del hierro no hem por mecanismos que no se conocen bien (Richardson, 1991), en los cuales probablemente participe la estabilización del hierro iónico evitando así su precipitación como hidróxido férrico insoluble. La mayor parte de estos factores dietéticos y secreto-

rios no afectan la absorción de hierro hem, que es captado por las células de la mucosa como metaloporfirina intacta.

3.4. Transporte

El flujo de hierro a través del plasma llega a un total de 30 a 40 mg. diarios en el adulto (alrededor de 0.4 mg/Kg. del peso corporal) (Finch y Huebers, 1982).

Según las necesidades del organismo, el ion férrico (Fe^{+++}) es liberado de las células de la mucosa intestinal y pasa a la sangre, donde se conjuga con la transferrina o permanece en las células de la mucosa, y cuando éstas se descaman, cosa que acontece cada 24-48 horas, el hierro es eliminado con ellas.

En la sangre, el hierro (Fe^{+++}) es transportado por la transferrina que es una Beta1-globulina de peso molecular 80.000 (Aisen y Brown, 1977). Cada molécula de transferrina posee dos receptores capaces de unirse, cada uno de ellos, a un ion de Fe^{+++} . El hierro es entregado por la transferrina a los sitios intracelulares mediante receptores específicos para la transferrina. El complejo hierro-transferrina se fija al receptor y este complejo ternario es captado por un proceso de endocitosis mediado por receptores.

Una vez en las células, el hierro pasa en parte al interior de las mitocondrias, donde se sintetiza el hemo.

En clínica suele expresarse el valor de la transferrina atendiendo al número de microgramos de Fe^{+++} que es capaz de fijar, que es de 280 a 360 $\mu\text{g}/\text{ml}$. (capacidad de fijación de la transferrina). Al nacer, su cantidad es más escasa (200-250 μg .), para alcanzar al año el valor de 400 μg . e ir descendiendo hasta alcanzar las cifras del adulto entre los 8 y los 12 años. Solamente el 30% de esta globulina transferrina está saturada de hierro.

Muchas células del organismo y particularmente las precursoras de la serie roja y células de la placenta, poseen en su superficie receptores (una glucoproteína con peso molecular de 180.000) para la transferrina.

El paso de la Fe^{+++} al interior de las células se efectúa básicamente por dos mecanismos:

a) contacto de la transferrina con los receptores celulares y, gracias a la acción favorecedora del HCO_3 , pasa el hierro al interior de las células.

b) proceso denominado "rofecitosis", por el cual el complejo hierro-transferrina es incorporado en su totalidad al interior de la célula. Las células del SMF (Sistema Mononuclear Fagocítico) parecen desempeñar un papel importante en este proceso según las evidencias ultraestructurales existentes.

Posteriormente, el hierro se disocia en forma dependiente del pH en un comportamiento vesicular intracelular (los endosomas, y el receptor transporta la apotransferrina (Harrison, 1977) a la superficie celular donde es liberada al medio extracelular, retornando a su función (Brown et al., 1983; Klausner, 1988).

La circulación interna principal del hierro incluye al critrón y a las células reticuloendoteliales. Alrededor del 80% de hierro presente en el plasma pasa a la médula eritroide para ser incorporado a los nuevos eritrocitos; normalmente, éstos circulan durante unos 120 días antes de ser catabolizados.

En este momento una fracción de hierro retorna de inmediato al plasma unido a la transferrina, mientras que otra fracción pasa a los depósitos de ferritina de las células reticuloendoteliales y regresa a la circulación en forma más gradual. Los estudios con isótopos indican una cierta pérdida de hierro en este proceso, en el cual las células defectuosas o fracciones no usadas de su hierro son transferidas a las células reticuloendoteliales durante la maduración, eludiendo la circulación sanguínea. Cuando existen anomalías en la maduración de los eritrocitos, la fracción predominante de hierro asimilada por la médula eritroide se localiza rápidamente en las células reticuloendoteliales al producirse la ruptura de los precursores defectuosos; a esto se denomina eritropoyesis ineficaz.

3.5. Depósitos

Las reservas de hierro en el ser humano se dividen en compuestos esenciales que contienen hierro y hierro en exceso, que se mantiene almacenado.

Del contenido corporal total de hierro, el 70% está en la hemoglobina, el 20% como ferritina o hemosiderina (Wixom et al., 1979), un 5% como mioglobina y el 5% restante se halla en distintos depósitos: médula ósea, bazo, tejido muscular, hígado y otros (Bothwell y Finch, 1962). Desde el punto de vista cuantitativo, la hemoglobina domina la fracción esencial. Esta proteína, cuyo peso molecular (PM) es de 64.500, contiene cuatro átomos de hierro por molécula y permite alcanzar 1.1 mg. de hierro por ml. de eritrocitos (20 mM.). Otras formas de hierro esencial son la mioglobina y diversas enzimas, que llevan el grupo hemo como los citocromos catalasa y peroxidasa y de las enzimas con estructura de metaloflavoproteínas, incluyendo la xantinoxidasa y la enzima mitocondrial ϵ -glicerofosfatooxidasa.

Dos son los compuestos que albergan el hierro de depósito en las células del SMF la ferritina y la hemosiderina.

La ferritina es soluble en agua y se halla formada por hierro y apoferritina. Es una molécula compleja formada por una parte central (constituida por hierro), rodeada por 24 subunidades peptídicas de forma esférica cuyo PM es de 18.500. Cada molécula de ferritina puede contener entre 3.000 y 5.000 átomos de hierro. Más del 30% del peso de la ferritina se debe al hierro. La ferritina no puede teñirse con métodos histoquímicos, pero puede identificarse por medio de microscopio electrónico, en forma de rosetas de 4 a 6 elementos. Hay distintos tipos de ferritina (isoferritinas) de distinta movilidad electroforética, según el órgano o tejido donde se encuentren.

La fuente principal de ferritina sérica es el parénquima hepático, el cual desempeña probablemente una función reguladora del nivel circulante de ferritina en relación con las disponibilidades de hierro (Crichton, 1982). Los niveles de ferritina, a su vez, son

capaces de estimular la síntesis de la apoferritina a nivel celular, siendo esta última la encargada de captar el hierro (Fineberg y Greenberg, 1955). Se ha demostrado que la concentración sérica de ferritina se correlaciona directamente con la cuantía de los depósitos de hierro del organismo (Walters et al., 1973; Prieto et al., 1975). Esta regla no se cumple en pacientes con tumores diversos (leucemia, hepatomas,...) en los que hay una síntesis acelerada por parte de las células neoplásicas (Worwood et al., 1974; Hazard y Drysdale, 1977).

En los casos de pacientes con hepatitis aguda, los valores de la ferritina también son altos por la salida de la ferritina contenida en los hepatocitos, debido a los procesos de inflamación y necrosis celular.

La hemosiderina es insoluble en agua y puede ponerse fácilmente de manifiesto en los tejidos con el microscopio convencional mediante la tinción de Perls o de azul de Prusia. La hemosiderina se cree que está formada por agregados de hierro en forma micelar que parece provenir de la ferritina degradada por la acción de diversos enzimas. El hierro de la hemosiderina deriva a su vez del catabolismo hemoglobínico tras la hemólisis de los hematíes, pudiendo ser reutilizado posteriormente (Bothwell et al., 1979).

La relación entre los requerimientos de hierro y su absorción nos marcará la magnitud de los depósitos de este oligoelemento. En la gestación y la infancia esta relación es negativa (Beaton, 1974), mientras en el hombre adulto y la mujer sin menstruación, el balance es positivo. Las mujeres con menstruación tienen aproximadamente un tercio del hierro que se encuentra depositado en el hombre adulto, lo cual indica el grado en que es afectado el equilibrio por la pérdida diaria promedio de 0.5 mg. de hierro (Finch et al., 1977).

3.6 Excreción

Normalmente sólo se pierde el 10% del hierro total por año, es decir, alrededor de 1 mg. por día (Green et al., 1968). Las dos terceras partes de este hierro son excretados

por el tracto gastrointestinal en forma de eritrocitos extravasados, hierro de la bilis y células mucosas exfoliadas. El otro tercio se pierden en la piel descamada y la orina.

Las pérdidas fisiológicas en el sexo masculino varían entre límites muy estrechos, desde 0,5 mg. en el individuo deficiente hasta 1.5 a 2 mg. por día cuando se ingiere un exceso de hierro. En las mujeres se producen pérdidas adicionales a causa de la menstruación (Hallberg et al., 1966); si bien la pérdida promedio es de unos 0.5 mg./día. El 10% de las mujeres con menstruación normal pierde más de 2 mg. por día.

Otras causas de pérdida de hierro son la donación de sangre, el uso de agentes antiinflamatorios que ocasionan hemorragias en la mucosa gástrica, enfermedades gastrointestinales asociadas con hemorragias, etc. (Fairbanks et al., 1971). Mucho más raras son la hemosiderinuria que sigue a la hemólisis intravascular y la siderosis pulmonar, en la que el hierro se deposita en los pulmones y deja de estar disponible para el resto del organismo.

3.7. Ferrocínética

Los estudios de ferrocínética, mediante un isótopo radioactivo de hierro en cantidades pequeñas, proporcionan una valoración más dinámica del aporte del metal a la médula y la eritropoyesis en general que los métodos estáticos.

Se inyecta hierro radioactivo (Fe^{59}) por vía endovenosa y se une con rapidez a la transferrina plasmática (Bunn, 1989). Pueden determinarse tanto el recambio de hierro plasmático como la incorporación siguiente del mismo a la hemoglobina de los eritrocitos circulantes mediante muestras seriadas de sangre periférica tomadas después de la inyección.

En los individuos normales, el hierro radioactivo inyectado desaparece rápida y exponencialmente del plasma, con una semidesintegración de 60 a 90 minutos. El recambio del hierro plasmático es la medición de la cantidad absoluta de hierro liberado de la transferrina plasmática por unidad de tiempo; se calcula por la rapidez con

la cual desaparece del plasma el hierro marcado, el contenido plasmático de hierro y el volumen plasmático. En los individuos normales, de 30 a 40 mg. de hierro abandonan diariamente el plasma. El recambio de hierro plasmático refleja la eritropoyesis total.

La eficacia de la eritropoyesis está indicada por el grado en el cual se incorpora el hierro marcado a la hemoglobina en los eritrocitos circulantes. En una semana, más o menos, los eritrocitos acumulan del 80 al 90% de la dosis de hierro radioactivo inyectada.

En las enfermedades con insuficiencia grave de la médula ósea (anemias hipoplásticas), el recambio de hierro plasmático está disminuido, y hay muy poca incorporación de Fe^{59} a la hemoglobina. Cuando hay deficiencia de hierro, el Fe^{59} sale de plasma con mayor rapidez que normalmente, y es utilizado casi en su totalidad por la hemoglobina de los eritrocitos recién formados. En la policitemia vera se observa un modelo similar de ferrocínética.

En los estados de hemólisis, el hierro radioactivo desaparece rápidamente del plasma y luego se descubre en los eritrocitos circulantes; pero debido a la eliminación prematura de eritrocitos de la circulación, la recuperación máxima aparente es menor que la normal. En los trastornos de la síntesis de hemoglobina, como las talasemias (Steinberg, 1991) y las anemias sideroblásticas, la depuración plasmática de hierro también es rápida y su recambio aumenta; sin embargo, como la eritropoyesis es ineficaz, la utilización del hierro radioactivo por los eritrocitos es poca. En las talasemias megaloblásticas y en la metaplasia mielóide, caracterizadas también por eritropoyesis ineficaz, se observa un perfil de ferrocínética similar.

3.8. Valoración de laboratorio

La medición del hierro sérico y la capacidad total de captación de hierro (o transferrina) es útil para el diagnóstico tanto de deficiencia como de exceso de hierro.

El grado de saturación de la transferrina con hierro representa un indicador fiable del

aporte de éste para los eritrocitos en desarrollo (Fairbanks, 1991). La sideremia normal suele oscilar en los adultos entre los 80-130 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. El hierro sérico disminuye en forma característica tanto en la deficiencia de hierro como en trastornos crónicos; sin embargo, en estos últimos, la capacidad de captación de hierro también suele disminuir para conservar un grado de saturación de la transferrina mayor del 15%, en tanto que en la primera suele estar más disminuida, de manera que llega a menos del 10%. En los estados en los cuales hay hipoproliferación y en los de sobrecarga de hierro, la concentración del metal se encuentra elevada y la saturación de la transferrina puede acercarse al 100%. Una desventaja de esta estimación es que el hierro sérico (y por tanto la saturación de la transferrina) está sujeto a amplias variaciones circadianas y de un día para otro.

La valoración de la ferritina sérica guarda correlación estrecha con las reservas corporales totales de hierro. Si se encuentra un nivel bajo de ferritina, puede establecerse el diagnóstico de deficiencia de hierro y se evita la necesidad de practicar una aspiración de médula ósea para determinar el hierro teñible. La medición de la ferritina (Roodman, 1991) sérica también es útil para descubrir y determinar el grado de sobrecarga del hierro, aunque puede subestimar los depósitos del metal en algunos pacientes con hemocromatosis temprana. La concentración ferritina sérica depende no sólo de las reservas tisulares de hierro, sino también de la rapidez con la cual se libera ferritina de los tejidos. Por lo tanto, en casos de lesión tisular extensa y en los pacientes con inflamación, hepatopatía y en ciertas enfermedades malignas, la concentración de ferritina suele elevarse en ausencia de sobrecarga de hierro y puede ser normal en presencia de deficiencia del metal.

Entre las pruebas más directas y sensibles para determinar el estado del hierro corporal está el examen del hierro contenido en los tejidos. La primera etapa en el desarrollo de la deficiencia de hierro es la depleción de las reservas en la médula ósea, que puede descubrirse por la ausencia de hierro que se tiñe con azul de Prusia en un

mielograma por aspiración. La determinación histoquímica de aumento del hierro en la médula ósea no guarda buena correlación con las reservas corporales del metal en trastornos en los cuales hay sobrecarga por transfusiones, y constituye un índice poco fiable de acumulación del metal en la hemocromatosis idiopática. La prueba más sensible al respecto es la medición cuantitativa del contenido de hierro en una muestra de biopsia hepática. La tomografía computerizada puede mostrar aumento de la densidad del hígado.

4. HIERRO Y ALCOHOL

4.1. Absorción de hierro y alcohol

El etanol favorece la absorción del hierro, lo que aumenta si existe concomitantemente una pancreatitis crónica alcohólica (Schüller, 1991). Esta pancreatitis crónica aumentaría a su vez la absorción de hierro, según ciertos autores (Linscheer et al.; Callender y Malpas, 1963; Deller, 1965). En otras experiencias se ha demostrado que el jugo pancreático, esté presente o no, no juega ningún papel en la absorción del hierro (Biggs y Davis, 1966; Murray y Stein, 1967; Balcerzad et al., 1967). La absorción del hierro se favorece por la ingestión de alcohol, a causa de que éste estimula la secreción gástrica, por la insuficiencia pancreática (Rubin y Kohan, 1964) que cursa con disminución en la excreción de bicarbonato y del polipéptido ligador de hierro (inhibidor de su absorción).

Las alteraciones en la absorción del hierro probablemente obedecen a una depresión de la eritropoyesis durante la etapa de ingestión aguda de etanol o a la liberación de hierro a la circulación.

Algunas observaciones apoyan la hipótesis de que el alcohol favorece la absorción del hierro. En un estudio realizado con la biopsia de hígado de 31 familiares de sujetos con hemocromatosis se encontró que tres factores se relacionaban con la magnitud de los depósitos de hierro: sexo, edad y consumo de alcohol (Rowe et al., 1977).

Otra prueba es que la ingestión de cerveza bantú (*skokiam*), que contiene de 40 a

50 mg. de hierro por litro, y dado que el contenido en alcohol es bajo, los indígenas consumían grandes cantidades, llegando a ingerir hasta 1000 mg. de hierro, diarios, ocasionando invariablemente hemosiderosis (Charlton et al., 1973). Cuando se suprimió la fabricación de esta cerveza, desapareció el problema de la hemosiderosis en los bantúes (McPhail, 1979).

Mientras que los etíopes, que no consumen alcohol y cuya dieta diaria contiene de 300 a 500 mg. de hierro por el consumo de una semilla rica en hierro (TEF), no presentan siderosis hepática (Hofvander, 1968; Hines, 1980).

En cambio, algunos experimentos realizados en conejos indican que el alcohol no modifica la absorción del hierro (Celada, 1979).

4.2. Sideremia en alcohólicos

Las conclusiones de los trabajos publicados sobre este punto son sumamente discrepantes y contrapuestas, y defienden desde hipersideremias a hiposideremias:

- Hay autores que observan descensos moderados, no significativos, de la sideremia y transferrina en los alcohólicos más graves, es decir, los que hacen ingestas superiores a 200 g. día de etanol (Pares, 1990; Conde, 1993). Algunos autores defensores de esta postura cuantifican la deficiencia de la sideremia en un 10% (Herrerías y Pérez, 1979).

- Para otro grupo de autores (Lundin et al. 1969; Lunwall et al., 1969; Schüller, 1991) la sideremia se encuentra en niveles normales, no estando aumentados los depósitos férricos. Dentro de este colectivo hay quien afirma que estas reservas pueden estar, a veces, elevadas (Chapa, 1988).

- Cuevas Cuevas y colaboradores (1994) estudiaron un colectivo de 160 alcohólicos ingresados para una desintoxicación hospitalaria, encontrando niveles de sideremia elevados en el 40% de los mismos, y solamente un 5.3% de niveles bajos; siendo el resto de las sideremias normales. En este trabajo, las muestras de sangre para el estudio de la sideremia se realizaron en las pri-

meras 24 horas de abstinencia de bebidas alcohólicas tras el ingreso hospitalario. Otros trabajos inciden en los niveles séricos de ferritina que se encuentran elevados en estos pacientes, reflejando así un aumento de los depósitos de hierro (Lipschitz et al., 1974; Prieto et al., 1975).

Las enormes discrepancias que se han expuesto son debidas, con toda probabilidad, a diversos modos de tomar las muestras en estos pacientes por haber podido existir una gran diferencia temporal entre el momento de la última ingesta de bebidas con contenido etílico y el momento de la recogida de las muestras.

Powell (1966) ha demostrado una buena correlación entre los depósitos de hierro y la cantidad de alcohol consumida, lo que sugiere que este elemento es el causante de la siderosis.

La sideremia es condicionada por el hierro de algunas bebidas alcohólicas, en particular el vino tinto (Conrad y Barton, 1980).

Las cantidades de hierro ingeridas por litro de bebida alcohólica consumida (vino) pueden oscilar entre 0 y 350 mg. (Celada, 1981). En España, el contenido en hierro del vino puede oscilar entre 3 y 25 mg./l. siendo la media de 13.1 mg./l. (Herreros y De Castro, 1970).

Este contenido férrico en el vino es independiente de que el vino sea tinto, clarete o blanco. El origen del hierro en el vino es doble; por un lado, la cepa toma el hierro de la tierra de cultivo y, por otro, en las manipulaciones, una vez prensado el vino puede enriquecerse en hierro de 50 a 60 veces (Aron et al., 1961).

Parece que no existe correlación entre la cantidad de vino ingerido, su riqueza en hierro y los depósitos de este oligoelemento en el alcohólico (Miralles y De Castro, 1976).

4.3. Depósitos de hierro en los alcohólicos

Los depósitos de hierro del parénquima hepático se produce principalmente en forma de ferritina, proviniendo este hierro del que transporta la transferrina plasmáti-

ca.

Hay un aumento significativo del contenido de hierro hepático total en los alcohólicos intensos (Powell, 1966) y el 31% de todos los pacientes con hemocromatosis son alcohólicos (Williams et al., 1962).

Numerosos autores han comprobado mediante estudios histológicos, químicos o por absorción atómica de biopsias hepáticas, administrando quelantes del hierro y midiendo la sideuria, o el nivel sanguíneo de ferritina, que los alcohólicos crónicos tienen un aumento de hierro en los depósitos (Powell, 1975). Como es lógico, cabe suponer que la absorción de hierro está aumentada en estos pacientes.

Tras la administración de quelantes de hierro como la desferrioxamina o el ácido dietilenoetriaminopentaacético (DTPA) y la posterior medición de la sideuria se pueden valorar semicuantitativamente los depósitos de hierro. En los alcohólicos la excreción de hierro tras estos quelantes también está aumentada en relación a los controles (Walsh et al., 1965; Barry et al., 1969; Herreros et al., 1969; Smith et al.; Barry et al., 1970).

Los factores favorecedores del acúmulo de hierro en las hepatopatías crónicas etílicas no están esclarecidas por completo. La insuficiencia hepática determinada por el alcohol, a veces, concomitantemente con alteraciones en el páncreas exocrino, puede facilitar una absorción incrementada de hierro a nivel de la mucosa intestinal, lo que unido al hecho de que ciertas bebidas alcohólicas contienen cantidades relativamente importantes de este elemento podría conllevar la tendencia al aumento de los depósitos tisulares (Barry, 1973; Bothwell, 1979). Por otra parte, la nutrición inadecuada de los etílicos crónicos, en los que es frecuente el déficit de ácido fólico, puede contribuir al desarrollo de situaciones de eritropoyesis ineficaz, con el correspondiente menor uso del hierro, cuyo efecto resulta también de la capacidad del alcoholol para determinar, lo que no es inhabitual, situaciones de anemia con componente sideroblástico (Hillmann, 1975; Schafer y Bonn, 1983). Finalmente, junto con esas diversas circunstancias, se

puede mencionar, asimismo, el posible papel coadyuvante del componente hemolítico en estos pacientes, influenciado por el habitual hiperesplenismo (Rubio et al., 1984).

4.4. Hígado, hierro y alcohol

En el alcoholismo con cirrosis hay a menudo una deposición aumentada de hierro hepático (Powell, 1966; Barry et al., 1971; Barry, 1973; Gazaard, 1979).

De un total de 2.683 casos estudiados, recogidos por Celada (Celada, 1981), de biopsias hepáticas realizadas a alcohólicos, en el 43% de ellos se evidenció que la cantidad de hierro era superior a la normal, a pesar de las diferencias de razas y países.

Los casos con cirrosis y hepatitis alcohólicas asociadas evidencian persistente esteatosis, necrosis focal periférica lobular, infiltración celular y proliferación de las células de Kupffer englobando pigmentos férricos y de otros tipos (Conn, 1982). La infiltración es preferentemente portal, en los casos con gran participación inflamatoria, con linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Pueden persistir los cuerpos de Mallory y hay depósitos férricos de hemosiderina en áreas periportales.

Para la peroxidación lipídica es necesario el hierro reducido, que se genera a partir del hierro oxidado, cuando aumenta el NADH por oxidación del etanol. El consumo crónico aumenta el hierro hepatocelular, no vinculado al hemo (siderosis hepatocítica del paciente etílico), que aumenta las lesiones inducidas por el etanol (demostrado experimentalmente) y decrece la cantidad de glutatión del hepatocito, propiciando la peroxidación dependiente de la actividad de la NADPH-citocromo P-450 reductasa (Valenzuela et al., 1983). Los neutrófilos que infiltran las lesiones hepáticas etílicas pueden generar también aniones libres (Kraemer et al., 1987; Williams y Barry, 1987), mecanismo bien confirmado de lesión celular en la hepatitis alcohólica aguda.

El hierro en el hígado se encuentra en forma de protoporfirina férrica o de hemo, y

formando parte de citocromos, catalasas y peroxidasas, sistemas enzimáticos que asumen la función de mantener la disponibilidad del oxígeno necesario para la oxidación celular; por otra parte, puede encontrarse en pequeña cantidad como hierro de depósito (hemosiderina y ferritina), cuya forma oxidada para poder emigrar del hepatocito, es decir, la ferritina $-Fe^{+++}$ se reduce y pasa a ferritina- Fe^{++} . Una vez formada esta última, es liberada a la sangre, donde se une a la transferrina (Pollycope, 1978).

En la hepatopatía alcohólica, especialmente en la fase cirrótica, hay siderosis hepática por razones múltiples: el vino contiene elevada cantidad de hierro, el etanol favorece la absorción del hierro, lo que aumenta si existe concomitantemente pancreatitis crónica alcohólica, insuficiencia hepatocelular y si hay cortocircuitos portosistémicos (Friedman et al., 1966; Solis, 1979). La siderosis hepática del alcohólico cirrótico es menor que en la hemocromatosis idiopática.

La demostración del posible desarrollo de cirrosis, en ausencia de la etapa intermedia de la hepatitis alcohólica, en babuinos que ya en la etapa de esteatosis mostraban fibrosis pericentrolobulillar, ha movido a considerar que el mismo alcohol puede actuar como agente fibrilogenético a través de un efecto directo en el metabolismo del colágeno. En efecto, la hiperlactacidemia, consiguiente al abuso del alcohol, podría activar la peptidilprolilhidroxilasa y esta posibilidad ha encontrado demostraciones experimentales en el hallazgo de una mayor cantidad de colágeno hepático en ratas y babuinos afectados de esteatosis simple, es decir, antes de que ocurriera cualquier proceso inflamatorio o antes de que pudiera verse cualquier prueba histológica de fibrosis y esclerosis pericentral (Feinman y Lieber, 1972).

En la regulación de la actividad de la prolilhidroxilasa interviene igualmente el hierro, que se fija al enzima a través de un residuo de cisteína y que es mantenido en el estado reducido Fe^{++} por el ácido ascórbico. Esto explica por qué los quelantes del hierro han sido utilizados en un intento de inhibir

la neofibrilogénesis a nivel hepático (Pelosi et al., 1982).

La siderosis es bastante común en los alcohólicos crónicos (Jakobovits, 1979) aunque suele ser poco intensa y sólo en un 10% de los casos es tan importante que suscite problemas de diagnóstico diferencial con la hemocromatosis idiopática. Los depósitos de hierro, tanto en los hepatocitos como en las células de Kupffer, se hallan especialmente cuando ya hay una cirrosis establecida. Cuando el acúmulo es masivo debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hemocromatosis idiopática, que es particularmente posible cuando la hemosiderina se deposita en los tractos fibrosos y en el epitelio de los conductillos biliares.

La porfiria cutánea tardía tiene un cuadro histológico que semeja las lesiones hepáticas alcohólicas, con grados variables de siderosis, esteatosis y fibrosis (Cortes et al., 1980).

Por otra parte, el alcohol es uno de los agentes desencadenantes de las manifestaciones hepáticas y cutáneas de esta enfermedad.

El metabolismo del hierro resulta muy influido, a nivel hepático, por el abuso etílico crónico. Los depósitos normales de hierro son el hepatocito y las células del SMF. Cuando el exceso de hierro llega por vía parenteral se acumula en las células del sistema monocítico-macrogágico, como sucede después de repetidas transfusiones de sangre o bien posthemólisis. Si llega por vía oral, el depósito se realizará en el hepatocito.

El etanol consumido en exceso y de forma continua puede alterar el metabolismo hepático de las porfirinas, exteriorizar una genopatía hereditaria desencadenando una porfiria cutánea tardía. El alcohol, aumentando el NADH/NAD hepatocelular, incrementa la ruta del fumárico a succínico, aumentando así uno de los precursores porfirínicos (succínico y glicina) e incrementando la actividad hepática mitocondrial de la aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). Si hay defectuosa dotación celular de uroporfirinógeno-decarboxilasa (Uro-

decarboxilasa), como sucede en los pacientes con porfiria hepatocutánea tardía, se interrumpe a este nivel la síntesis del Hemo, acumulándose fundamentalmente, uroporfirinógeno, heptacarboxilporfirina, hexacarboxilporfirina, pentacarboxilporfirina y coproporfirinógeno. La uroporfirina produce fotosensibilidad e hiperfragilidad de la piel (síndrome dérmico porfírico); la uro y la copro se acumulan en el hepatocito dando origen a la hepatopatía porfírica, que progresa en etapas: esteatosis, porfirinosis y siderosis; hepatitis crónica porfírica y finalmente cirrosis porfírica (Schüller y Jelavic, 1969).

5. CONCLUSIONES

El hierro es un oligoelemento de una gran trascendencia en la clínica del paciente alcohólico. Nos hallamos ante uno de los elementos desencadenantes de la patología somática observada en este colectivo.

La determinación de este elemento se hace, pues, imprescindible en la batería analítica que se le solicita a un consumidor de etanol. En cuanto al control del hierro habría que ser muy meticuloso y registrar el tiempo de abstinencia, debido a la gran variabilidad que presenta y la enorme influencia que ejerce el factor tiempo en sus niveles. Sin duda, de esta forma, desaparecerían las enormes discrepancias que sobre la sideremia en los alcohólicos se encuentran en la literatura.

Se hace necesario posteriores investigaciones en el tema que esclarezcan más el papel del hierro en la fisiopatología y la clínica del alcoholismo.

BIBLIOGRAFIA

- Aron, E.; Paoletti, C. y Jobard, P.** (1961). Recherches experimentales sur la cytosiderose au vin. *Arch. Mal. App. Digestif*, 50: 745.
- Alcerzak, S. P.; Peternel, W. W. y Heinle, E. W.** (1967). Iron absorption in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 53: 257.
- Barry, M.** (1973). Iron and Chronic liver disease. *J. Roy. Coll. Phys. Lond.* 8: 52.
- Barry, M.** (1973). Iron overload: Clinical aspects, evaluation and treatment. En *Clinics in Hematology*, London. Ed. S. Callender. W. B. Saunders Co. 405.
- Barry, M.; Cartel, G. y Sherlock, S.** (1969). Differential ferrioxamine test in haemochromatosis and liver disease. *Gut*. 10: 697
- Barry, M.; Cartel, G. y Sherlock, S.** (1970). Measurement of iron stores in cirrhosis using diethylenetriamine pentaacetic acid. *Gut*. 11: 899.
- Barry, M.; Sherlock, S.** (1971). Measurement of liver iron concentration in needle-biopsy specimens. *Lancet*. 1: 1000.
- Beaton, G. H.** (1974). Epidemiology of iron deficiency. En *Iron in biochemistry and medicine* (Jacobs, A. y Worwood, M.). New York Academic Press Inc.
- Bengoa, J. M.** (1972). Nutrition: a review of the WHO. programme, *WHO Chronicle*, 26: 160.
- Biggs, J. C. y Davis, A. E.** (1966). The exocrine pancreas and iron absorption. *Aust. Ann. Med.* 15: 36.
- Björn-Rasmussen, E.; Hallberg, L.; Isakson, B. y Arvidsson, B.** (1974). Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure haem and non-haem iron absorption from the whole diet. *J. Clin. Invest.* 53: 247-255.
- Bothwell, T. H. y Finch, C. A.** (1962). Iron metabolism. *Little, Brown & Co.* Boston.
- Bothwell, T. H.; Charlton, R. W.; Cook, J. D. y Finch, C. A.** (1979). Alcohol and iron overload. En *Iron metabolism in man*. Oxford Blackwell Scientific Publications, 269.
- Bothwell, T. H.; Charlton, R. W.; Cook, J. D. y Finch, C. A.** (1979). Storage iron. En *Iron metabolism in man*. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 311.
- Brown, M. S.; Anderson, R. G. W. y Goldstein, J. L.** (1983). Recycling receptors: the round-trip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell*. 32: 633-667.
- Bunn, H.** (1989). Fisiopatología de las anemias. En *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 11.^a ed. México. InterAmericana McGraw-Hill. 1820-1825.
- Callender, S. T. y Malpas, J. S.** (1963). Absorption of iron in cirrhosis of liver. *Brit. Med. J.* 4: 1516.
- Celada, A.** (1981). Absorción de hierro y alcohol. *Sangre*. 26(1): 85-95.
- Celada, A.; Laso, F. J.; Rudolf, H.; Herrerros, V. y Donah, A.** (1978). *Med. Clin.* (Barcelona) 70: 114.
- Celada, A.; Rudolf, H. y Donath, A.** (1979). Effect of Experimental Chronic Alcohol Ingestion and Folic Acid Deficiencies on Iron Absorption. *Blood*, 54: 906.
- Chapa, E.** (1988). Alcoholismo y nutrición. En *Alcoholismo visión Integral*. México. Editorial Trillas. 224-257.
- Charlton, R. W.; Bothwell, T. H. y Seftel, H. C.** (1973). Dietary iron overload. *Clin. Haematol*, 2: 383.
- Conde, J. M. V.; De La Gandara, J. J.; Medina, M. A. y Blanco, M. L.** (1993). Transferrina y diagnóstico del alcoholismo. *Anal. Acad. Med. y Cir. Vall.* Vol. XXXI: 115-123.
- Conn, H.** (1982). Cirrhosis. En *Diseases of the liver*, Filadelfia-Toronto-Lippincott Co. 23: 851-856.

- Conrad, M. y Barton, J.** (1980). Anemia and Iron Kinetics in Alcoholism. *Sem. Hem.* 17: 149.
- Cook, J. D.; Brown, G. N. y Valberg, L. S.** (1964). The effect of achylia gastrica on iron absorption. *J. Clin. Invest.* 42: 1.185.
- Cook, J. y Layrisse, M.** (1969). The measurement of iron absorption. *Blood* 33: 421.
- Cortés, J.; Oliva, H.; Paradinas, F. y Hernández-Guio, C.** (1980). The pathology of the liver porphiria cutanea tarda. *Histopathology* 4: 471-485.
- Crichton, R. R.** (1982). La ferritine: Nouvelles perspectives moléculaires et medicales. *Nou. Rev. Dranc. Hematol* 24, 49.
- Cuevas, J.; Torres, M. Rubio, J.** (1994). Estudio descriptivo de los pacientes alcohólicos ingresados en una Unidad de Desintoxicación Hospitalaria. *Rev. Esp. Drog.* 19(4): 325-345.
- Deller, D. J.** (1965). Iron-59 absorption measurements by whole-body counting, studies in alcoholics, cirrosis, haemochromatosis and pancreatitis. *Amer. J. Dig. Dis.* 10: 249.
- Fairbanks, V. F.** (1991). Evaluación de los eritrocitos. En: *Stein: Medicina Interna*. 3.^a ed. Barcelona Salvat Editores, S. A. 972-977.
- Fairbanks, V. F.; Faey, J. L. y Beutler, E.** (1971). *Clinical disorders of iron metabolism*. New York. Grune & Stratton, Inc.
- Feinman, L. y Lieber, C.** (1972). Hepatic collagen metabolism: effect of alcohol consumption in rats and baboons. *Science* 176: 795.
- Finch, C. A.** (1976). Iron metabolism. En *Nutrition reviews present knowledge in nutrition* 4.^a ed. New York. The Nutrition Foundation, Inc. 280-289.
- Finch, C. A.; Cook, J. D.; Labber, R. F. y Culala, M.** (1977). Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood*, 50: 441-447.
- Finch, C. A. y Huebers, H.** (1982). Perspectives in iron metabolism. *N. England J. Med.* 306: 1520-1528.
- Finenberg, R. A y Greener, D. M.** (1955). Ferritin biosynthesis; acceleration of synthesis by the administration of iron. *J. Biol. Chem.* 241: 97.
- Forth, W.; Rummel, J.** (1973). Iron absorption. *Physiol. Rev.* 53: 724.
- Fiedman, B.; Schaefer, J. y Schiff, L.** (1966). Increased iron-59 absorption in patients with hepatic cirrhosis. *J. Nucl. Med.* 7: 594.
- Gazzard, B.** (1979). Alcohol y sistema alimentario. En *Efectos metabólicos del alcohol*. Barcelona Salvat Editores, S. A. 177-194.
- Green, R. Charlton, R. W.; Seftel, H.; Bothwell, T.; Mayet, F.; Adams, B.; Finch, C. y Layrisse, M.** (1968). Body iron excretion in man. A collaborative study. *Am. J. Med.* 45: 336-353.
- Greenberger, N. e Isselbacher, K.** (1989). Trastornos de la Absorción. En *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 11.^a ed. México Interamericana McGraw-Hill. 1549-1567.
- Gross, S. J.; Stuart, M. J.; Swender, P. T. y Oski, F. A.** (1976). Malabsorption of iron in children with iron deficiency. *J. Pediat.* 88: 975.
- Hahan, P. F.; Bale, W. F.; Ross, J. F.; Balfour, W. M. y Whipple, G. H.** (1943). Radioactive iron absorption by the gastrointestinal tract: influence of anemia, anoxia and antecedent feeding; distribution in growing dogs. *J. Exp. Med.* 78: 169-188.
- Hallberg, L.** (1981). Bioavailability of dietary iron in man. *Annu. Rev. Nutr.* 1: 123-147.
- Hallberg, L.; Hogdahl, A. M.; Nilsson, L. y Rybo, G.** (1966). Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med. Scand.* 180: 639-650.
- Harrison, P. M.** (1977). Ferritin: an iron storage molecule. *Semi. Hematol.* 14: 55-70.

- Hazard, J. T. y Drysdale, J. W.** (1977). Ferritanaemia in cancer. *Nature* 265: 755.
- Heilmeyer, L. y Plotner, K.** (1973). Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Gustav Fischer Verlag, Jena.
- Heinrich, H. C.** (1983). Diagnostic etiologie und therapie des eisenmangels unter besonderer berucksichtigung der Fe⁵⁹ retentions-messung im gesamtcorperradioaktivitätsdetektor. *Nuklearmedizin*. 1: 137-269.
- Herrerias, J. y Pérez, R.** (1979). Tratamiento. En *Hígado y alcohol. Hepatitis alcohólica*. Madrid. Laboratorios Delagrance. 187-210.
- Herreros, V.; De Castro, S.** (1970). El hierro del vino y su posible intervención en la génesis de la siderosis cirrótica. *Rev. Clin. Esp.* 117: 504.
- Herreros, V.; De Castro, S.; Marañón, A.; López Lara, F. y Davila, A.** (1969). Depósitos patológicos de hierro en las cirrosis hepáticas. *Rev. Clin. Esp.* 113: 149.
- Hillmann, R. S.** (1975). Alcohol and hematopoiesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 252: 297.
- Hines, J.** (1980). Effects of Alcohol on Inborn Error of Metabolism: Porphyria Cutanea Tarda and Hemochromatosis. *Sem. Hem.* 17:113.
- Hofvander, Y.** (1968). Haematological investigations in Etiopia with special reference to a high iron intake. *Acta Med. Scand.* Suppl. 494: 1.
- Huebers, H.; Huebers, E.; Csiba, E.; Rummel, W. y Finch, C. A.** (1983). The significance of transferrin for intestinal iron absorption. *Blood*. 61: 283-290.
- Huff, R. L.; Hennessy, T. G.; Austin, R. E.; García, J. F.; Roberts, B. M. y Lawrence, T. G.** (1950). Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. *J. Clin. Invest.* 29: 1041-1052.
- Jacobs, A.** (1973). The mechanism of iron absorption. *Clin. Haemat.* 2: 323.
- Jakobovits, A.; Morgan, M. y Sherlock, S.** (1979). Hepatic sclerosis in alcoholics. *Dig. Dis. Sci.* 24: 305-310.
- Klausner, R. D.** (1988). From receptors to genes-insights from molecular iron metabolism. *Clin. Res.* 36: 494-500.
- Kraemer, R.; Bednar, M.; Hatala, M. y Mullane, K.** (1987). A neutrophil derived cytochrome p450-dependent metabolite of arachidonic acid modulates neutrophil behavior. *Amer. J. Pahtol.* 128: 446-454.
- Layrisse, M.** (1975). Dictary iron absorption in iron metabolism and its disorders. *Experta Medica.* 25.
- Layrisse, M. y Martínez-Torres, C.** (1971). Iron absorption from food. *Prog. Hematol.* 6: 137-160.
- Latham, R. G.** (1850). *The works of Thomas Sydenham, M. D.* Vol. 2 C & J. Adlard, London, 97.
- Laurell, C. B.** (1947). Studies on the transportation and metabolism of iron in the body. *Acta Physiol. Scand.* 14 Suppl. 46, 1-129.
- Linscheer, W. G.; Greenberg, M. S.; Moore, E. W. y Chalmers, T. C.** Absorption in the proximal small intestine in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 46: 622.
- Lipschitz, D. A.; Cook, J. C. y Finch, C. A.** (1974). A clinical evaluation of serum ferritin as an index iron stores. *N. Engl. J. Med.* 290.
- Lipschitz, D. A.** (1991). Alteraciones del metabolismo del hierro. En *Stein: Medicina Interna* 3.^a ed. Barcelona. Salvat Editores, A. A. 1068-1069.
- Lundin, P.; Lunwal, O. y Weinfeld, A.** (1969). Iron storage in alcoholic fatty liver. *Acta Med. Scand.* 185: 259.
- Lunwall, O.; Weinfeld, A. y Lundin, P.** (1969). Iron stores in alcoholics abusers. Liver iron. *Acta Med. Scand.* 185: 259.
- Magnusson, B. E. O.** (1976). Iron absorption after antrectomy with gastroduodenotomy. *Scand. J. Haemat* Suppl. 26: 1.

- MacCance, R. y Widdowson, E.** (1937). Absorption of iron. *Lancet* 1: 680.
- MacGuigan, J.** (1989). Ulcera Péptica. En *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 11.ª ed. México. InterAmericana McGraw-Hill 1524-1540.
- McPhail, A. P.; Simon, M. O.; Torrance, J. D.; Charlton, R. W.; Bothwell, T. H. e Isaacson, C.** (1979). Changing patterns of dietary iron overload in black south africans. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 1272.
- Miralles García, J. M. y De Castro, S.** (1976). Iron deposits in chronic alcoholics. Special studies in relation to the iron contained in red wine. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 23: 10.
- Murray, M. J. y Stein, N.** (1967). Effet of pancreas extrat on Fe⁵⁹ absorption by anemic rats. *J. Lab. Clin. Med.* 70: 361.
- Neilands, J. B.** (1974). Microbial Iron Metabolism: A comprehensive Treatise. *Academic Press*.
- Pares, A.** (1990). Lesiones hepáticas inducidas por el alcohol. Clínica y anatomía patológica. En *Alcohol y enfermedad*. Barcelona J. R. Prous, S. A. 141-158.
- Pelosi, G.; Ghinelli, F. y Magnani, G.** (1982). La fibrosis Hepática. En *Fiaccadori: "La esteatosis hepática por alcohol"*. Padua. Editorial Piccin 33-41.
- Pollycope, M.** (1978). Hemochromatosis. En *The metabolic basis of inherited disease*. 4.ª ed. MacGraw-Hill 49: 1127-1164.
- Powel, L. W.** (1966). Normal human iron storage and its relation to ethanol consumption *Aust. Ann. Med.* 15: 110.
- Powel, L. W.** (1975). The rol of alcoholism in hepatic iron storage disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 252: 124.
- Prieto, J.; Barry, M. y Sherlock, S.** (1975). Serum Ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic disease. *Gastroenterology* 68: 525.
- Richardson, C.** (1991). Ulcera Péptica. En *Stein: Medicina Interna*. 3.ª ed. Barcelona. Salvat Editores. S. A. 326-339.
- Roodman, G.** (1991). Anemia. En *Stein: Medicina Interna*. 3.ª ed. Barcelona. Salvat Editores, S. A. 1006-1007.
- Rowe, J.; Wands, J. y col.** (1977). Familiar Hemocromatosis: Characteristics of the Precirrhotic stage in a Large Kindred. *Medicine* 56: 197.
- Rubin, E. y Kohan, P.** (1964). Experimental hepatic siderosis following protocaval shun. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 115: 350.
- Rubio, P.; Gallardo, L.; Arroyo, M.; Barragán, S.; Olmos, A. y Sánchez, M. L.** (1984). Ferritina sérica y depósitos de hierro en los pacientes con cirrosis hepática de etiología etílica. *Rev. Clin. Esp.* 172: 207-210.
- Schafer, A. J. y Bonn, H. F.** (1983). Red blood disorders. En *Harrison's Priciples of Internal Medicine*. N. York. De. McGraw-Hill Co. 1852.
- Schüller, A.** (1991). *Alcohol y enfermedad*. Madrid; Eudema, S. A. 184.
- Schüller, A.** (1991). Alcohol y sistemas endocrino y metabólico. *Alcohol y enfermedad*. Madrid; Eudema, S. A. 382-414.
- Schüller, A. y Jelavic, D.** (1969). *Porfiria hepatocutánea tardia*. Barcelona. Toray. 19-29.
- Sigel, H..** (1977). Iron in model and natural compounds. En *Metals ions in biological systems*. New York Marcel Dekker, Inc. 1-417.
- Smith, P. M.; Studley, F. y Williams, R.** Assesment of body iron stores in cirrhosis and haemochromatosis with the differential ferrioxamine test. *Lancet*. 1: 133.
- Solis Herruzo, J.** (1979). Hemocromatosis. En *Schüller: Tratado de Medicina Interna*. Madrid. Paz Montalvo 428-441.
- Steinberg, M.** (1991). Hemoglobinopatía y Talasemias. En *Stein: Medicina Interna*. 3.ª ed. Barcelona. Salvat Editores, S. A. 1083-1091.
- Trier, J.** (1991). Absorción Intestinal. En *Stein: Medicina Interna*. 3.ª ed. Barcelona Salvat Editores, S. A. 274-275.

Valenzuela, A.; Fernández, V. y Videla, L. (1983). Hepatic and biliary levels of glutathion and lipids peroxides following iron overload in the rat: effects of simultaneous ethanol administration. *Toxico. Pharmacol.* 70: 87-95.

Walsh, J. R. Mass, R. E.; Smith, F. W. y Lange, V. (1965). Iron chelation with desferoxamine in hepatic disease. *Gastroenterology.* 49: 134.

Walters, G. O.; Miller, F. M. y Worwood, M. (1973). Serum ferritin concentrations and iron stores in normal subjects. *J. Clin. Pathol.* 26, 770.

Weser, E. y Young, E. (1981). Nutrición y Medicina Interna. En *Stein: Medicina Interna*. 3.^a ed Barcelona. Salvat Editores, S. A. 413-414.

Williams, A. y Barry, R. (1987). Free radical generation by neutrophils: a potencial mechanism of cellular injury in acute alcoholic hepatitis. *Gut* 28: 1157-1161.

Williams, R.; Scheur, P. y Sherlock, S. (1962). True inheritance of idiopathic haemochromatosis. A clinical liver biopsy study of 112 families. *Quartely J. of Med.* 31: 249-265.

Wixom, R. L.; Rutkin, L. y Munro, H. N. (1979). Hemosiderin: nature, formation and significance. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 22: 193-225.

Worwood, D. M.; Summers, M. y Miller, F. (1974). Ferritin in blood cells from normal subjects and patients with laekemia. *Bit. J. Hematol.* 28: 27.