

## ACTUALIZACIONES

### I. METABOLISMO DEL HIERRO

**Dra. Eglantina Yolanda Sottano de Russo**

Profesora Adjunta de la Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

El hierro interviene en numerosas reacciones del organismo. En solución acuosa puede rápidamente presentarse en sus dos estados de oxidación, como hierro bivalente y trivalente, o sea el  $\text{Fe}^{++}$  y el  $\text{Fe}^{+++}$ . Esta circunstancia determina que participe en una variedad de reacciones bioquímicas, incluyendo el transporte electrónico en la cadena respiratoria, la fosforilación oxidativa, síntesis de DNA —participando en la formación de la ribonucleasa-reductasa—. También en la catálisis oxidativa del oxígeno molecular, en la descomposición de compuestos nocivos del oxígeno que son principalmente peróxidos y superóxidos, y en otras reacciones imposibles de citar.

Neilands (1972) dijo: "La vida en cualquier forma es imposible en ausencia del hierro", solamente en las bacterias ácido lácticas se discute su indispensabilidad.

En estado férrico forma fácilmente hidróxidos, dando complejos polinucleares, biológicamente sin valor en sí mismos, pero que el organismo al unirlos a moléculas específicas los hace útiles, como ocurre con la transferrina, ferritina, etc.

Posiblemente la propiedad más importante del hierro sea la de actuar como biocatalizador y su posibilidad de estar en solución acuosa como férrico y ferroso. Ya que el equilibrio redox de la dupla  $\text{Fe}^{++} \rightleftharpoons \text{Fe}^{+++}$  se vincula con la transferencia de un electrón, la formación de radicales libres debe estar en consecuencia involucrada cuando el hierro participa en reacciones de óxido-reducción en material biológico. Estos radicales pueden tener uno o más electrones desapareados, lo que los hace muy reactivos tratando de buscar su forma estable. El hierro puede actuar en reacciones en cadena con la producción

de numerosos radicales que pueden exceder su concentración histoquímica fisiológica, siendo responsable de la toxicidad del hierro en desórdenes por sobrecarga, como es el caso de la hemocromatosis. Los radicales libres pueden ser aparte del ion oxhidrilo  $\text{OH}^-$ , protón  $\text{H}^+$ , etc., el anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ) y el radical peroxil ( $\text{HO}_2\cdot$ ).

La mayoría de los iones metálicos de transición en exceso son tóxicos para el organismo. Aunque el mecanismo por el cual el hierro causa daño tisular no es bien conocido, parece que los radicales libres estuvieran involucrados.

Se sabe que el hierro inicia la peroxidación de los lípidos de las membranas mitocondriales particularmente vulnerables a la agresión, tal vez por la variedad de oxidaciones biológicas que ocurren cerca de ella.

### DISTRIBUCION DEL HIERRO DEL ORGANISMO

Desde las clásicas determinaciones de Grannick,<sup>(2)</sup> Lawrens<sup>(3)</sup> y otros se considera que el hierro total del organismo de un adulto es, aproximadamente, de 4,5 a 5 g y que está distribuido en los siguientes compartimientos.

- hierro hemoglobínico: se encuentra como  $\text{Fe}^{++}$ , correspondiéndole aproximadamente el 75 % del total (3 g);
- hierro miohemoglobínico: también como  $\text{Fe}^{++}$ , correspondiéndole aproximadamente el 7,5 % (300 mg);
- hierro de los depósitos: normalmente como ferritina, se encuentra como  $\text{Fe}^{+++}$ , corresponde más o menos al 38 % (2 g);

d) hierro de los catalizadores celulares: principalmente como citocromos. Como  $Fe^{++}$  y  $Fe^{+++}$ , alternativamente, les corresponde de 8 a 9 % (500 mg);

e) hierro plasmático total: corresponde al  $Fe^{+++}$  de la transferrina o siderofilina. De 2 a 2,5 mg para el total de plasma.

La distribución del hierro en el organismo en un hombre de 70 kg, según los datos de Jacobs y Worwood, serían los que se observan en la tabla 1.

TABLA 1  
Distribución del hierro en el organismo de un hombre de 70 kg, de Jacobs y Worwood (4)

| Proteínas                                                      | Tejidos        | Hierro total (g) | % del Fe total del organismo |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------------|------------------------------|
| Hemoglobina ..                                                 | Glóbulos rojos | 2,60             | 57,6                         |
| Mioglobina ....                                                | Músculo        | 0,40             | 8,9                          |
| Citocromos mitocondriales ...                                  |                | 0,017            | 0,4                          |
| Catalasas .....                                                |                | 0,005            | 0,1                          |
| Otros citocromos y proteínas hemínicas .....                   |                | ?                | —                            |
| Hierro no hemínico (incluyendo ferritina y hemosiderina) ..... | Hígado         | 0,35             | 7,8                          |
|                                                                | Bazo           | 0,02             | 0,4                          |
|                                                                | Músculo        | 0,86             | 19,0                         |
|                                                                | Médula ósea    | 0,26             | 5,8                          |
|                                                                | Otros tejidos  | ?                | —                            |
| Transferrina ...                                               | Plasma         | 0,004            | 0,1                          |

## REQUERIMIENTO DE HIERRO DEL ORGANISMO

Los requerimientos diarios serían los que aparecen en la tabla 2.

TABLA 2  
Requerimientos diarios de hierro (mg)

| Edad                 | Crecimiento | Pérdida estimada por excreción | Mens-<br>truación | Total |
|----------------------|-------------|--------------------------------|-------------------|-------|
| Nacimiento 6 meses   | 0,2         | 0,08                           | —                 | 0     |
| 6-12 meses .....     | 0,35        | 0,08                           | —                 | 0,2   |
| 1-2 años .....       | 0,26        | 0,1                            | —                 | 0,36  |
| 2-4 años .....       | 0,22        | 0,13                           | —                 | 0,35  |
| 4-8 años .....       | 0,20        | 0,19                           | —                 | 0,4   |
| 8-12 años .....      | 0,24        | 0,29                           | —                 | 0,53  |
| 12-16 años varón ..  | 0,63        | 0,48                           | —                 | 1,0   |
| 12-16 años mujer ..  | 0,48        | 0,45                           | 0,6 +             | 1,5 + |
| 16 años varón adulto | 0,38        | 0,6                            | —                 | 1,0   |
| 16 años mujer adulta | 0,18        | 0,55                           | 0,6 +             | 1,35  |
| Varón adulto .....   | —           | 0,6                            | —                 | 0,6   |
| Mujer adulta .....   | —           | 0,55                           | 0,6               | 1,2   |

## PROTEÍNAS CON HIERRO

Existen numerosas proteínas que ligan hierro como la transferrina, ferritina y lactoferrina, también la conalbúmina u ovoalbúmina de la clara del huevo es capaz de ligarlo.<sup>(4)</sup>

**Transferrina o siderofilina.** Es una proteína plasmática,  $\beta_1$  globulina de un peso molecular aproximado a 80.000 y  $p_i$  5,8. Es una glucoproteína que contiene cerca de 6 % de carbohidratos que se ubican a ambos lados de las dos mitades de la cadena polipeptídica que la constituye, terminando cada una con un residuo de ácido siálico. Cada glucoproteína se une a dos átomos de hierro en sitios específicos. Al pH fisiológico solamente el hierro puede unirse a la transferrina o siderofilina y no otros metales que lo pueden hacer, pero a diferente pH.<sup>(6)</sup>

Existen en el hombre por lo menos 21 variedades genéticas de transferrinas<sup>(7)</sup> separadas por electroforesis en almidón o gel de poliácridamida.

Los estudios de Turnbull y Giblett,<sup>(8)</sup> mostraron que la capacidad de unión del hierro, el "clearance" y la utilización son iguales en varias clases de transferrinas. En el hombre adulto, la síntesis de transferrina ocurre principalmente en el hígado, aunque puede realizarse en una amplia variedad de tejidos.<sup>(9)</sup> La parte proteica se sintetiza en los ribosomas del retículo plasmático rugoso que luego al pasar por el retículo endoplasmático liso y por las vesículas de Golgi se une al carbohidrato antes de ser volcada al plasma.

No parece que predomine un tejido único en el catabolismo de la transferrina. Los estudios de "turnover" y distribución han sido ampliamente revisados por Morgan.<sup>(9)</sup>

La transferrina plasmática tiene un valor promedio de 0,25 g %, aproximadamente, correspondiéndole el 6 % de las proteínas totales. Puede modificarse la concentración de la transferrina circulante en diversas circunstancias como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3  
Condiciones que alteran la cantidad de transferrina circulante<sup>(5)</sup>

| Aumento               | Disminución                          |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Deficiencia de hierro | Infección                            |
| Embarazo              | Enfermedades malignas y del colágeno |
| Infancia              | Anemia hemolítica                    |
| Hepatitis             | Hipoproteinemia                      |

La transferrina se satura de hierro en un 30 %, correspondiéndole aproximadamente entre 90 a 125  $\mu$ g % de Fe por cada 100 ml de plasma, que es la sideremia normal.

El 70 % libre conocido como capacidad insaturada o latente de unión del hierro del plasma corresponde a la sigla UIBC de la literatura inglesa; es de 200 a 250  $\mu$ g % de Fe. La capacidad total de unión del Fe del plasma sería igual a la

suma del hierro plasmático más la UIBC, dando promedios normales de 300 a 400 µg %.

En la literatura inglesa corresponde a TIBC.

TABLA 4  
Condiciones que alteran el nivel del  
hierro del plasma<sup>(5)</sup>

| Aumento                              | Disminución                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| Sobrecarga de Fe<br>(parenquimático) | Deficiencia de Fe                              |
| Hepatitis aguda y<br>porfiria        | Hiperfunción reticuloendotelial<br>(infección) |
| Hemorragia aguda                     |                                                |
| Hipofunción<br>reticuloendotelial    | Hipotransferremia                              |

La saturación porcentual se obtiene relacionando el hierro plasmático con la TIBC:

$$\frac{\text{Hierro plasmático} \times 100}{\text{TIBC}} = 30 \% \text{ aproximadamente (valor normal)}$$

Estos valores fueron determinados por nosotros para la provincia de Mendoza (756 m sobre nivel del mar) en trabajos previos con valores muy similares a los obtenidos por otros autores al nivel del mar.<sup>(10, 11, 12, 13)</sup>

En condiciones fisiológicas el hierro del plasma se une fuertemente a la transferrina excediendo a la fuerza de unión de los más poderosos quelantes sintéticos.<sup>(14, 15)</sup>

La desaparición ("clearance") del <sup>59</sup>Fe del plasma sigue una velocidad exponencial con un tiempo medio (t 1/2) de 58-149 minutos. Mientras que en el complejo Fe-transferrina marcado con <sup>131</sup>Iodo lo hace en un tiempo mayor, que en las primeras horas es de un sexto a un veinticuatroavo del tiempo anterior.

La vida media de la transferrina es de 6.7 a 8.4 días, lo que daría un total diario de transferrina intercambiable de aproximadamente 0,3 g/kg del peso del cuerpo, donde el 56-62 % se localiza extravascularmente.

**Ferritina.** Es una proteína de reserva del hierro existente en todas las células del organismo, como así también en plantas y hongos. Su microfotografía electrónica muestra cuatro núcleos densos.<sup>(5)</sup> Se encuentra preferentemente en las células retículo-endoteliales de los órganos de depósito: hígado, médula ósea y bazo.

Los estudios más exhaustivos se han realizado con ferritina de caballo; está constituida por una capa o cubierta de apoproteína de peso molecular 460.000 y un núcleo central de fosfato hidróxido férrico. Puede contener más de 4.000 átomos de Fe y específicamente la ferritina de caballo tiene cerca de 2.500 átomos por molécula. Por cristalografía de rayos X y análisis de subunidades obtenidas después de la disociación de la apoferritina con duodecil sulfato de sodio, muestra que está formada por 24 subunidades polipeptídicas idénticas.<sup>(16, 17, 18)</sup> Para las diferentes especies, igual que para distintos tejidos, se ha propues-

to la existencia de mezclas de diferentes moléculas de ferritina llamadas "isoferritinas", en proporción variable para cada tejido, que fueron determinadas por electroforesis en gel de poli-acrilamida, "isoelectrofocusing", composición de aminoácidos y mapas de péptidos.

Durante la incorporación del hierro al interior de la cubierta proteica la ferritina actúa como ferroxidasa, catalizando la oxidación de Fe<sup>2+</sup> a Fe<sup>3+</sup>, ya que el pasaje de ferroso a férrico se produce recién en el interior de la molécula debido a que la magnitud molecular haría imposible la incorporación.

Pareciera que el hierro de la molécula intacta de ferritina no pudiera ser movilizado sin la previa degradación lisosomal, aunque este proceso es imposible "in vitro" por agentes reductores: ditionito de sodio, cisteína, glutatión, ácido ascórbico y agentes quelantes que liberan el hierro lentamente. En el medio fisiológico la liberación del hierro de la ferritina y su control permanecen sin dilucidar. Ocurriría una rápida liberación del hierro después de un período lento si hay oxígeno presente, en presencia de riboflavinas reducidas que entrarían por los cuatro canales proteínicos, que caracterizan a la apoferritina, y que proporcionan la amplitud necesaria para permitir el pasaje de estas moléculas hasta el núcleo interior, para reaccionar con el hierro, al que reducen. La capa proteica sería un factor limitante de la liberación del hierro (fig. 1).

#### REPRESENTACION ESQUEMATICA DE MOLECULAS DE FERRITINA CON DISTINTO CONTENIDO DE HIERRO

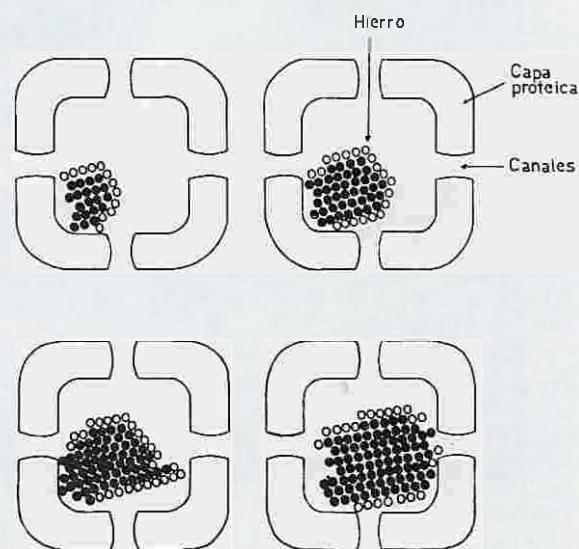


Figura 1

La molécula de ferritina puede interaccionar por sus canales con el sistema enzimático señalando, catalizando la liberación del hierro y uniéndolo a receptores de membrana vinculados a la transferrina del suero. La velocidad de liberación no depende solamente de la matriz proteica, sino también de la concentración del hierro a la cual se hace inversamente proporcional, para mante-

ner los depósitos en caso de sobrecarga o abastecer de hierro en caso de necesidad.

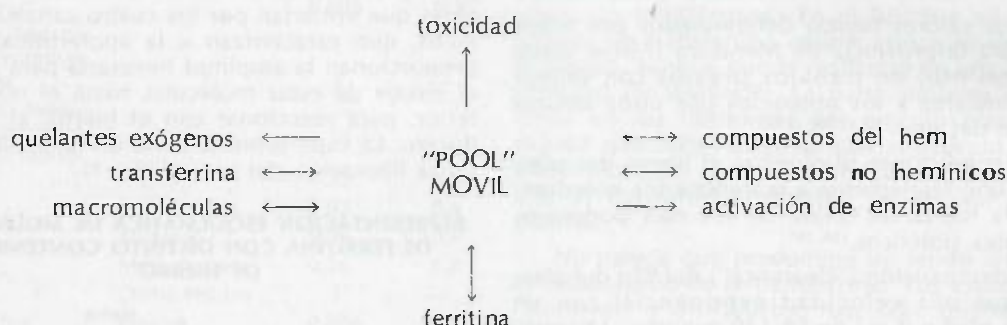
**Lactoferrina.** Es una proteína que se encuentra en varias secreciones, como en la leche,<sup>(19)</sup> también se ha observado en los neutrófilos; tiene el mismo peso molecular y la misma capacidad de unión al hierro que la transferrina, aunque algo superior para la lactoferrina. Existen pequeñas diferencias también entre algunos aminoácidos y su secuencia, con respecto a la transferrina.

Parece tener una acción bacteriostática relacionada a su capacidad de unirse fuertemente al hierro. Se sugiere la intervención de la lactoferrina en la reducción de la concentración del hierro que se observa en los procesos inflamatorios.

**Hemosiderina.** A diferencia de la ferritina, es el compuesto de reserva patológico por excelencia, lo que no excluye su presencia en concentraciones ínfimas, en condiciones normales una vez saturada la ferritina. Aparece como gránulos amarillos que pasan al azul en las células del hígado y en la médula ósea tratadas con ferrocianuro de potasio.

Tales gránulos pueden contener moléculas de hidróxido de hierro de diferente magnitud, moléculas de óxido de hierro y también inclusiones de ferritina formando un depósito amorfo e insoluble. La hemosiderina contiene aproximadamente un 30 % de hierro de su peso seco con menos N<sub>2</sub> y más P que la ferritina. Cumple funciones de depósitos y su relación con la ferritina no está claramente dilucidada.<sup>(19)</sup>

El "pool" móvil de hierro. Es el hierro disponible para satisfacer en forma inmediata cualquier necesidad del organismo y que a su vez proviene de compuestos que lo contienen. Así contribuye para la síntesis del hemo, para la activación de enzimas hierro-dependientes, para sintetizar nueva ferritina o transferrina extracelular, etc. Es un complejo de peso molecular bajo, intracelular, formado por el hierro que viene de entre otras fuentes de la transferrina, de la ruptura del hemo, de la movilización del hierro de la ferritina, etc.<sup>(20)</sup> Este es un tema en el que se está actualmente trabajando intensamente y, en consecuencia, está en plena revisión.



**Absorción del hierro.** En el estómago el ácido clorhídrico y las proteínas digeridas permiten la liberación del hierro no hemínico de los alimentos. Existen además compuestos de pesos moleculares altos, como son las mucoproteínas que colaboran en el mantenimiento de su solubilidad, cuando al salir del estómago se encuentran a pH mayor. Finalmente, es transferido a compuestos de bajo peso molecular, como azúcares y aminoácidos.<sup>(21, 22)</sup>

El hierro se absorbe principalmente en duodeno y parte alta del yeyuno. El rol específico de las células de la mucosa en el mecanismo de regulación de la absorción del hierro es poco conocido. Autorradiografías han sido empleadas para los estudios del hierro de las células de la mucosa.<sup>(5, 14, 23)</sup>

El hierro es absorbido en las vellosidades intestinales, posiblemente uniéndose a un receptor de membrana, pasa luego a la zona citoplasmática rica en ribosomas y al espacio intercelular, finalmente, es transportado a los vasos sanguíneos.<sup>(24)</sup>

Numerosos estudios se han realizado para conocer la absorción; se sabe que es un proceso metabólico activo dependiente del metabolismo oxidativo con intervención del ATP. Pikerton<sup>(25)</sup> establece dos fases de la absorción del hierro en

el hombre. Una rápida, que comienza a los 2 minutos después de administrada la dosis, finalizando a las 3 ó 4 horas, y otra lenta, posiblemente del hierro depositado en la mucosa. El aumento de la absorción del hierro en la deficiencia, ocurre en la fase rápida. La absorción primero se haría del lumen intestinal al epitelio de la mucosa, y segundo, del epitelio a los tejidos. La naturaleza del hierro que ha pasado a través de la mucosa no es clara, algunos la identificaron como la ferritina,<sup>(2)</sup> mientras que otros no han podido demostrar su presencia. La posibilidad que esté unido a aminoácidos ha sido postulada. Probablemente el hierro tomado por las células en forma ferrosa haría un transporte rápido, o antes sería oxidado a férrico formando parte de una proteína, constituyendo un "pool" lento. De este último hierro poco es transferido desde el "pool" al plasma y los tejidos, la mayoría es perdido por descamación epitelial.

El hierro transferido de las células al plasma es mediado por sistemas enzimáticos, con consumo de energía de uniones fosfatos con un mecanismo de autocontrol.

Se sugiere que una sustancia hipotética se uniría al hierro, la que se formaría en las células de la mucosa, que se requeriría para la transferencia del hierro a través de la membrana. La regula-

ción de este componente celular "carrier" del hierro puede ser mediado por la cantidad de hierro que llega al interior de las células. Una vez formado, lleva el hierro a través de las membranas, cediéndolo, para volver a ser utilizado, y sería éste el mecanismo limitante. La transferrina del "carrier" unido al hierro es una etapa con consumo de energía, la enzima hipotética tenta-

tivamente descrita como "hierro-transferasa" permite el movimiento del "carrier" unido al hierro hacia el plasma, donde el hierro es tomado por la transferrina que lo libera. El estado de los depósitos de hierro puede determinar la capacidad de absorción a través de este mecanismo "carrier" (fig. 2).

## MECANISMO DEL TRANSPORTE DE HIERRO A TRAVÉS DE LA MUCOSA DE LAS CELULAS EPITELIALES

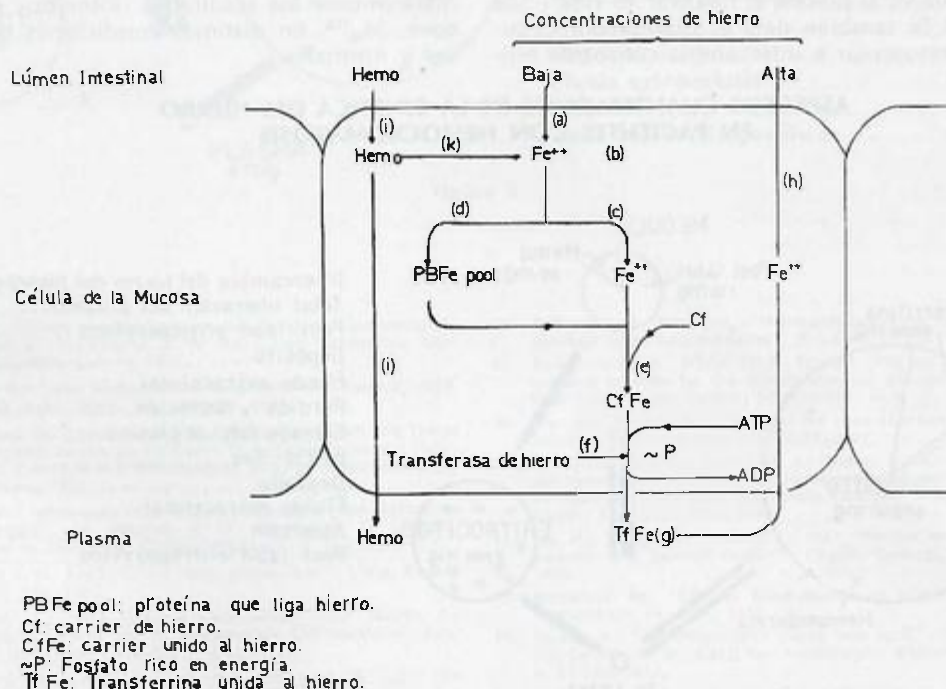


Figura 2

El hemo puede absorberse de dos formas por lo menos, ya sea tomado por las células del intestino y transferido directamente al plasma o puede ser convertido en hierro inorgánico por las "enzimas" disgregadoras del hemo.<sup>(25)</sup> Siguiendo luego el hierro el mecanismo ya descrito.

### Regulación de la absorción del hierro

Numerosos mecanismos han sido postulados como reguladores de la absorción del hierro, algunos de los cuales son la disponibilidad del hierro de la dieta, presencia de fitatos, ácido ascórbico, calcio, jugo pancreático, vitaminas, hipoxia, eritropoyesis, etc.

Han sido descritas tres teorías principales de la regulación de la absorción del hierro relacionadas: con el contenido de hierro de las células epiteliales intestinales, con las características diferentes de los dos sitios de unión del hierro a la molécula de transferrina y con factores humores. Recientemente, se ha sugerido que la regulación de la absorción de hierro dependería de la vía de intercambio entre el plasma y los tejidos.<sup>(19)</sup> La transferrina circulante obtiene hierro

de cada tejido del organismo, pero la probabilidad de que un átomo de hierro de un determinado tejido sea incorporado a una molécula de transferrina es proporcional a la relación del hierro intercambiable en ese tejido y el intercambiable en todo el organismo, considerándose hierro intercambiable el disponible para unirse a la transferrina.

El número de átomos de hierro captado en la unidad de tiempo por el epitelio intestinal (absorción de Fe) es entonces igual a:

$$\frac{\text{Hierro intercambiable en el intestino}}{\text{Hierro intercambiable total}} \times \text{PIT}$$

PIT = "turnover" plasmático del hierro o recambio plasmático de hierro.

El hierro intercambiable está relacionado por lo tanto a la cantidad de Fe de reserva del organismo y luego el depósito se vinculará al hierro absorbido aun en sujetos normales.

Un aumento de la absorción de hierro debe ser seguido por un aumento en PIT como resultado de la hiperactividad de la médula ósea, pero si se produce aumento de la destrucción de he-

moglobina se produce también un aumento del hierro de las células del retículo endotelial y éstas aumentarán el intercambio total de hierro y contrarrestarán el efecto del "turnover" plasmático.

### Cinética del hierro

La mayor cantidad de hierro que sale del plasma es captada por los eritroblastos, que pueden dejar la médula ósea ya sea como glóbulos rojos maduros o ser devuelto al plasma siguiendo la temprana destrucción de los glóbulos rojos inmaduros por el sistema retículo endotelial (eritropoyesis inefectiva). El hierro de los eritrocitos circulantes vuelve al plasma al finalizar su vida ("life span"). El Fe también deja el plasma por circulación extravascular e intercambia con otros tejidos.

La formación y degradación de la hemoglobina constituye el mayor ciclo metabólico del hierro.

Cavill y Ricketts<sup>(26)</sup> discuten los principios básicos, el desarrollo histórico y el análisis matemático de la cinética.

En un trabajo detallado de Finch y col.<sup>(27)</sup> se han revisado las técnicas para el estudio de la cinética y la recopilación de los resultados obtenidos por numerosos autores durante muchos años.

En las figuras 3, 4 y 5 representamos esquemáticamente los resultados obtenidos por Polycove, M.,<sup>(28)</sup> en distintas condiciones patológicas y normales.

### ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LA CINÉTICA DEL HIERRO EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS

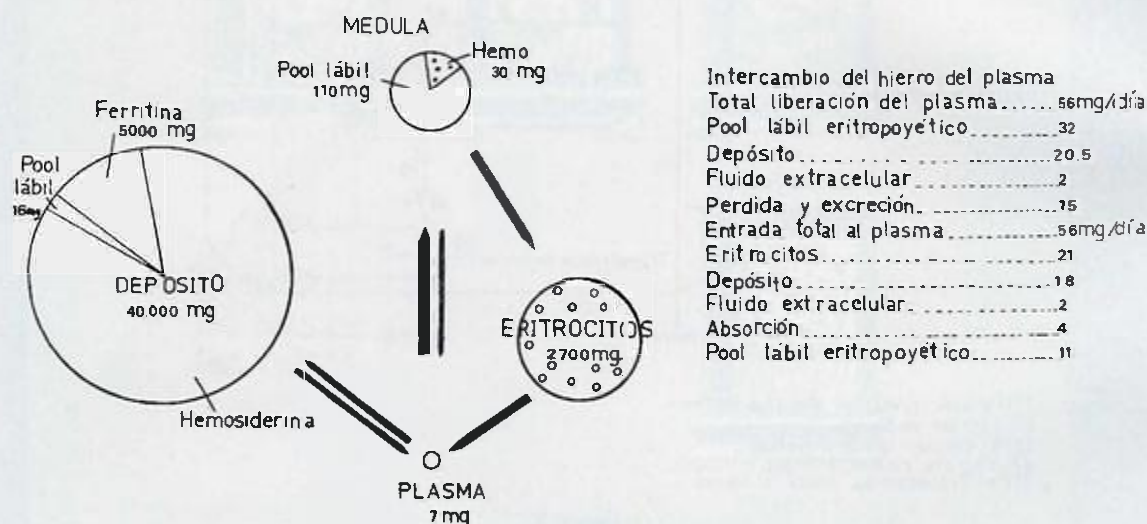


Figura 3

### ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LA CINÉTICA DEL HIERRO EN PACIENTES CON ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

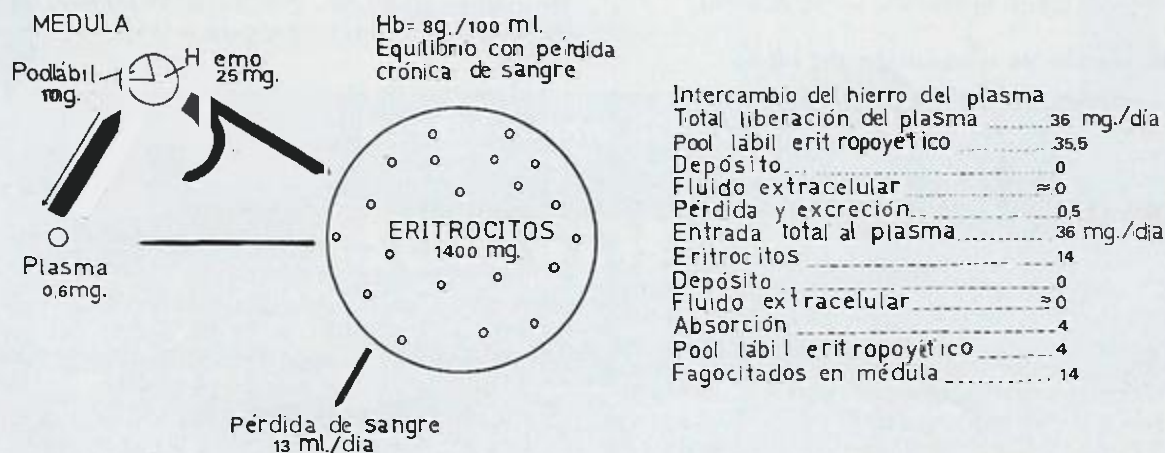
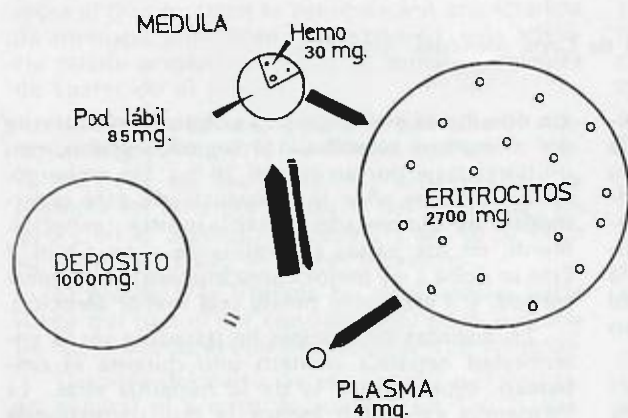


Figura 4

## ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LA CINÉTICA DEL HIERRO NORMAL



|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Intercambio del hierro del plasma | ...       |
| Total liberación del plasma       | 35mg/día  |
| Pool lábil eritropoyético         | 32 mg/día |
| Depósito                          | 1         |
| Fluido extracelular               | 1         |
| Pérdida y excreción               | 1         |
| Entrada total al plasma           | 35mg/día  |
| Eritrocitos                       | 21        |
| Depósito                          | 1         |
| Fluido extracelular               | 1         |
| Absorción                         | 11        |
| Pool lábil eritropoyético         | 11        |

Figura 5

## BIBLIOGRAFIA

1. Aisen, P.: "Some physicochemical aspects of iron metabolism". En: Porter, R.; Fitz Simons, D. W. (Eds.), *Iron Metabolism*, Elsevier, Amsterdam, p. 1-14, 1977.
2. Granick, S.: "Iron metabolism and hemochromatosis". *Bull. New York Acad. Med.*, 25, 403-428, 1949.
3. Lawrence, J. H.: "Isotopes in Hematological Research and Therapy". *Comptes rendus du troisième Congrès de la Société Internationale, Européenne d'Hématologie*. Edizioni Mediche e Scientifiche, Roma, 1951.
4. Jacobs, A.; Worwood, M.: "Iron metabolism, iron deficiency and overload". En: Hardisty, R. M.; Weatherall, D. J. (Eds.), *Blood and its Disorders*. Oxford, Blackwell, p. 332, 1974.
5. Bothwell, T. H.; Finch, C. A.: "Iron Metabolism". Little, Brown, Boston, p. 303, 1962.
6. Worwood, M.: "Iron and the trace metals". En: Jacobs, A.; Worwood, M. (Eds.), *Iron in Biochemistry and Medicine*. London and New York Academic, p. 335, 1974.
7. Putnam, F. W.: "Transferrin". En: Putnam, F. W. (ed.), *The Plasma Proteins Structure, Function and Genetic Control*, vol. I (ed. 2). New York Academic, p. 226, 1975.
8. Turnbull, A.; Giblett, E. R.: "The binding and transport of iron by transferrin variants". *J. Lab. Clin. Med.*, 57:450-459, 1961.
9. Morgan, E. H.: "Transferrin and transferrin iron". En: Jacobs, A.; Worwood, M. (Eds.), *Iron in Biochemistry and Medicine*. London and New York Academic, p. 29, 1974.
10. Sottano de Russo, E. Y.; Suárez, J. R. E., y Semoril, E.: "Pruebas de Absorción del Hierro en Enfermos Cianóticos". *El Día Médico*, 33, 2492-2495, 1961.
11. Sottano de Russo, E. Y.; Marsano, O.; Itoiz, J. E.: "Capacidad de Fijación del Hierro del Plasma en Pacientes Hipotiroides". *Rev. Asoc. Bioq. Arg.*, 34, 145-152, 1969.
12. Sottano de Russo, E. Y.; Itoiz, J. E.; Marsano, O.: "Capacidad de Fijación del Hierro del Plasma en Pacientes con Bocio Endémico". *El Día Médico*, 41, 1342-1344, 1969.
13. Sottano de Russo, E. Y.; Itoiz, J. E.: "Total Iron Binding Capacity of Plasma in Normals and Hyperthyroid Patients under Oral Overloading". *Amer. J. Clin. Path.*, 54, 82-89, 1970.
14. Badawy, A. B.; Evans, M.: "The regulation of rat liver tryptophan pyrrolase by its cofactor haem". *Biochem. J.*, 520, 151-151, 1975.
15. Bailey-Wood, R.; White, G. P.; Jacobs: "The use of chang cells cultured in vitro for the investigation of cellular iron metabolism". *Br. J. Exp. Pathol.*, 56, 358-362, 1975.
16. Harrison, Pauline M.: "Ferritin: An iron-storage molecule". *Seminars in Hematology*, 14, 55-70, 1977.
17. Theil, Elizabeth C.; Sayers, D. E.; Brown, M. A.: "Similarity of the Structure of Ferritin and Iron-Dextran (Imferon). Determined by Extended X-ray Absorption Fine Structure Analysis". *J. Biol. Chem.*, 254, 8132-8134, 1979.
18. Ito, H.; Takagi, Y.; Ando, Y., y col.: "Serum ferritin levels in patients with cervical cancer". *Obstet. Gynecol.*, 55, 358-362, 1980.
19. Worwood, M.: "Clinical Biochemistry of Iron". *Seminars in Hematology*, 14, 3-53, 1977.
20. Jacobs, A.: "An intracellular transit iron pool". En: Porter, R.; Fitz Simons, D. W. (Eds.), *Iron Metabolism*. Elsevier, Amsterdam, p. 91-100, 1977.
21. Jacobs, A.: "The mechanism of iron absorption". En: Calender, S. T. (ed.), *Clinics in Haematology*, vol. 2, Londres, Saunders, p. 323, 1973.
22. Sottano de Russo, E. Y.; Marsano, O.: "Influencia de los aminoácidos sobre la absorción del hierro". *Rev. de la Fac. de C. Méd. (U. N. C.)*, 1, 11-15, 1978.
23. Marx, J. J. M.: "Iron Absorption and its Regulation". *A Review Haematologica*, 64, 479-493, 1979.
24. Parmley, R. T.: "Ultrastructural cytochemistry of iron absorption". *Am. J. Pathol.*, 3, 707-727, 1978.
25. Pinkerton, P. H.: "Control of iron absorption by the intestinal epithelial cell. Review and Hypothesis". *Ann. Intern. Med.*, 70, 401-408, 1969.
26. Cavill, I.; Ricketts, C.: "The kinetics of iron metabolism". En: Jacobs, A.; Worwood, M. (Eds.), *Iron in Biochemistry and Medicine*. London and New York Academic, p. 613, 1974.
27. Finch, C. A.; Deubelbeiss, K.; Cook, J. D., y col.: "Ferrokinetics in man". *Medicine*, 49, 17-53, 1970.
28. Pollycove, M.: "Iron Kinetics". En: F. Gross (Ed.), *Iron Metabolism*, p. 148-170, Aix-en-Provence, 1-5 julio 1963.