

HIERRO OLIGOELEMENTO ESENCIAL

Zubía Ortiz de Guinea, A.R. , Ortega Comunian, L. *, Arribas Rioja, A.M. *, San Martín Bacaicoa, J. **

* Médico. Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia. U.C.M.

** Catedrática Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia.

RESUMEN

El hierro es el oligoelemento más estudiado. En esta revisión trataremos de resumir los conocimientos que de él tenemos referidos a: distribución, fuentes, absorción, transporte, excreción y su patología en el ser humano tanto por déficit como por exceso.

Palabras clave: hierro, metabolismo, absorción, transporte, exceso, déficit.

SUMMARY

Iron is the most studied oligoelement. We intend to summarize in this review its known data regarding distribution, sources, absorption, transport, excretion, and its pathology in the human being, both in case of excess or deficit.

Key words: Iron, metabolism, absorption, transport, excess, deficit.

INTRODUCCIÓN

El hierro es el primer elemento traza conocido como componente esencial del organismo y como agente terapéutico.

Su conocimiento como tal data de 1860, aunque las primeras prescripciones del hierro figuran en la historia de este oligoelemento 1500 años A.C. para la alopecia y el pterigium.

El hierro es el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre y el segundo entre los metales,

detrás del aluminio. Es el oligoelemento más abundante en el organismo humano; un individuo adulto contiene de 2,5 a 4,0 g. de hierro total.

Su símbolo químico es: Fe

Número atómico:26

Masa atómica: 55,847⁽¹⁾

DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN EL ORGANISMO

El hierro, en el organismo humano, se encuentra unido a distintas moléculas, con la siguiente distribución:

Componentes	Contenido de hierro (g)	% Fe
<i>Hierro esencial</i>		
Hemoglobina	2,67	66,7
Mioglobina	0,14	3,3
<i>Hemoenzimas:</i>		
Citocromo C	0,0034	0,08
Catalasa	0,0045	0,11
Citocromo A,A3,B	----	----
Peroxidasa	----	----
<i>Enzimas no hemínicas⁽²⁾</i>		
Proteínas hierro-azufre	0,001	----
<i>Transporte de hierro</i>		
Transferrina	0,003	0,07
<i>Hierro almacenado</i>		
Ferritina	0,7-1,5	----
Hemosiderina	----	----
Hierro total en reserva	1,2-1,5	30,0
<i>Hierro total</i>	<i>4</i>	<i>100</i>

Las proteínas que contienen el grupo hemo, con grupo prostético protoporfirina 9-hierro, son las que contienen la mayor parte del hierro funcional. Este grupo hemo tiene una gran facilidad para aceptar y liberar oxígeno.

Las dos proteínas predominantes son: la hemoglobina, (contiene cuatro átomos de hierro por molécula, lo que equivale aproximadamente a 1 mg de hierro por 1 ml de glóbulos rojos), y la mioglobina que es un monómero y se encuentra en células musculares esqueléticas y cardíacas.

Las no hemínicas son aquellas en las que el metal se une directamente a los residuos aminoácidos de la cadena polipeptídica:

- proteínas ferroflavínicas: citocromo c reductasa, succinato deshidrogenasa, xantina oxidasa, NADH y acetil Co-A dehidrogenasa.
- proteínas que contienen hierro en diversas formas moleculares: además de las de transporte y depósito, en este grupo citaremos ⁽³⁾ la aconitasa y el factor regulador del hierro (IRF) que actúa de sensor del hierro intracelular e interviene sobre el RNAm de proteínas como: el receptor de la transferrina, ferritina, enzimas de la síntesis del grupo hemo deltaaminolevulínico sintetasa, modulando la síntesis de éstas. También la aconitasa, juega un papel importante en la regulación del metabolismo intracelular del hierro.

El hierro de depósito se encuentra en dos formas:

- ferritina: es un complejo formado por una proteína: apoferritina, con forma de esfera hueca en cuya cavidad central se pueden llegar a almacenar hasta 4500 átomos de hierro. La liberación del hierro de este núcleo se hace por medio de agentes reductores como el mononucleótido de flavina y ácido ascórbico. La ferritina puede aparecer en todas las células y fluidos del organismo pero fundamentalmente en precursores eritroides, macrófagos y hepatocitos.
- hemosiderina: reacciona con anticuerpos de la ferritina, por lo que se cree corresponde a un producto de degradación de ésta.

La transferrina, es una glucoproteína (beta 1 globulina) del plasma, que dispone de receptores de membrana específicos en las células cuando se une al hierro, interviniendo en el transporte extracelular de este elemento. El gen de la transferrina y el de su receptor se encuentran en el cromosoma 3.

La lactoferrina es una transferrina ⁽⁴⁾ producida por las glándulas mucosas y que se encuentra en secreciones nasales, bronquiales, intestinales y lagri-

males. Se le atribuye una cierta actividad bacteriostática y un control negativo sobre la granulopoyesis.

APORTE Y ABSORCIÓN DEL HIERRO

Una dieta equilibrada debe tener un contenido en hierro de unos 6-7mg/1000 Kcal.

Consideramos alimentos ricos en hierro aquellos que contienen más de 5 mg/100 g, como son: vísceras (hígado y corazón), germen de trigo, guisantes y habas secas, lentejas, frutos secos y yema de huevo.

El hierro ingerido como hemo (20-30%), se encuentra en estado reducido y es más fácil de absorber independientemente de la composición de la dieta; el no porfirínico (80-90%) ha de ser previamente reducido a ión ferroso en estómago y yeyuno o ser solubilizado formando quelatos con sustancias de bajo peso molecular como azúcares, ácido ascórbico y aminoácidos.⁽⁵⁾

La absorción se lleva a cabo fundamentalmente en duodeno y primera porción de yeyuno. En la mucosa intestinal de nuevo pasa a ión férrico. El transporte desde la membrana celular hasta la red capilar de la submucosa lo realiza la mobilferrina y en plasma la transferrina.

En la actualidad se desconoce el mecanismo preciso de absorción del hierro no hemo. Disponemos de dos teorías ⁽⁶⁾ que aún hoy no consiguen explicar en su totalidad el fenómeno:

1. La teoría clásica nos lo resume así:

- el hígado secreta hacia la bilis apotransferrina que llega a duodeno.
- en intestino delgado, esta proteína se une al hierro libre y al hemo de la dieta, formando la transferrina.
- esta transferrina se une a los receptores de membrana de las células del epitelio intestinal y así el hierro penetra en el interior de la célula.

2. Una teoría más reciente lo explica de esta forma:

- el hierro se une a la mucina del estómago, donde el pH es ácido.
- esta unión impide que precipite en el intestino, donde el pH aumenta.

- se une a una glucoproteína de membrana y en el interior celular a la mobilferrina, que libera el hierro a la ferritina para su almacenamiento.

La absorción del hierro depende: a) del contenido del metal en la dieta (la mucosa intestinal no tiene la capacidad de bloquear la absorción de hierro inorgánico cuando la concentración intestinal está aumentada), b) del estado físico-químico del hierro de los alimentos y la presencia en estos de factores potenciadores e inhibidores capaces de alterar la biodisponibilidad del hierro, c) de la cantidad de hierro en depósito, d) de la tasa de formación de eritrocitos.

Las sustancias que disminuyen su absorción son:

- oxalatos, fitatos, tanatos y fosfatos; el hierro no hemínico forma complejos insolubles con ellos.
- el exceso de otros metales: cobalto, cobre, zinc, cadmio, manganeso, plomo.

Entre las sustancias que favorecen su absorción destacaremos:

- el ácido ascórbico (vitamina C), los aminoácidos (lisina, histidina, cisteína, metionina), lactato, piruvato, succinato, fructosa y sorbitol (todas ellas con propiedades reductoras).
- también se debe destacar el papel del ácido clorhídrico (reductor) y probablemente de la pepsina del jugo gástrico.

Otro punto en el que parece haber controversia y desconocimiento es en el mecanismo de regulación de la absorción de este elemento. Parece claro que la cantidad de hierro corporal total, está regulado por la absorción. Dos son los mecanismos fundamentales que parecen intervenir en este proceso: ⁽⁷⁾

- 1- la saturación total de la apoferritina que lleva a un exceso de hierro en las células de la mucosa que hace que disminuya la absorción y se ponga en marcha un mecanismo de excreción.
- 2- cuando los depósitos están saturados, el hígado disminuye la síntesis de apotransferrina, lo que implica una menor unión a éste en intestino y menor transporte en plasma.

Sin embargo, cuando se produce una ingestión de grandes cantidades de este metal, el exceso pasa a plasma, se deposita de forma masiva como hemosiderina en los macrófagos y puede producir patología.

Otro hecho que parece constatado es que en un organismo con los depósitos bajos o una anemia ferropénica, aumenta la absorción de hierro tanto en su forma hemo como inorgánico, pero el aumento es mayor para esta segunda fracción.

TRANSPORTE DE HIERRO

La transferrina, como ya hemos apuntado, es la encargada de la distribución del hierro por el organismo. Se sintetiza fundamentalmente en el hígado, pero también en células de la glándula mamaria, testículo, sistema nervioso central, linfocitos y macrófagos. ⁽⁸⁾

Su vida media en la circulación es de 8 días. Cada molécula de transferrina es capaz de fijar dos átomos de hierro en forma oxidada: Fe^{+++} ; sin embargo no todas las moléculas de esta proteína han de estar unidas al hierro.

Distinguimos tres formas de transferrina en el plasma, cuyas concentraciones variarán en función del nivel de hierro en el organismo:

- apotransferrina
- monotransferrina
- ditransferrina.

En situaciones de anemia ferropénica predominará la forma apoferritina y en situaciones de sobrecarga la diferritina. ⁽⁹⁾

Para que el hierro pueda ser liberado al interior celular, la transferrina se une a su receptor de membrana. Las células que poseen mayor número de receptores son: los precursores eritroides y los hepatocitos aunque pueden aparecer en casi todas las células del organismo. Este receptor de transferrina es una glucoproteína con dos subunidades en cada una de las cuales se puede fijar una molécula de transferrina.

La concentración plasmática de transferrina se encuentra entre 250 y 450 microg/dl; aunque en la práctica clínica habitual los valores que se utilizan son: la capacidad total de saturación de la transferrina (CTST) y el grado de saturación de la transferrina por el hierro o índice de saturación de la transferrina (IST).

Utilizando anticuerpos monoclonales se pueden hallar los niveles de receptores de transferrina plasmáticos, que varían entre 200 y 300 ng/ml.

DESTRUCCIÓN DE GLÓBULOS ROJOS Y HEMOGLOBINA

Una de las principales fuentes de hierro en el organismo es el que procede de la destrucción de los eritrocitos. Los eritrocitos contienen enzimas citoplásmicas capaces de metabolizar glucosa por proceso glucolítico formando pequeñas cantidades de adenosíntrifosfato (ATP). Este ATP tiene cuatro funciones fundamentales: ⁽⁷⁾

- a) mantiene la flexibilidad de la membrana, que le permite adaptarse a los distintos calibres de los vasos.
- b) asegura el transporte de iones a través de la membrana.
- c) conserva el hierro en forma ferrosa.
- d) impide la oxidación de las proteínas del eritrocito.

A medida que el eritrocito envejece este sistema metabólico es menos activo, la membrana pierde fragilidad y se rompen en lugares estrechos fundamentalmente en el bazo. La hemoglobina liberada es fagocitada por los macrófagos sobre todo del hígado, bazo y médula ósea, los cuales dejan libre al hierro que pasa a sangre donde se une a la transferrina y de nuevo comienza el ciclo. La porción porfirina se convierte en bilirrubina.

UTILIZACIÓN Y DEPÓSITO DEL HIERRO

La secuencia que sigue la transferrina una vez se ha unido a su receptor en la membrana celular es la siguiente: ⁽⁹⁾

- a) se unen varios complejos transferrina-receptor para formar una estructura (clatrato) que por endocitosis llega al citosol formando un endosoma.
- b) una vesícula lisosómica de pH ácido, se funde con el endosoma y se libera el hierro que en los eritroblastos pasa directamente a la mitocondria para la síntesis del hem.
- c) la vesícula que contiene las moléculas de transferrina migra hasta la membrana y se liberan al plasma dichas moléculas, los receptores pueden ser reutilizados.

Otro mecanismo curioso es el que se ha descubierto en los estudios de médula ósea por micros-

copía electrónica de transmisión en el que un macrófago, rodeado de eritroblastos (islote eritroblástico), cede el hierro directamente a éstos por un mecanismo de endocitosis-invaginación (rofecitosis).

En el interior del eritroblasto, el 80% del hierro se utiliza para la síntesis de hemoglobina y el resto se deposita como ferritina o hemosiderina.

Como ya hemos apuntado los principales compuestos de depósito del hierro son la ferritina y la hemosiderina.

El exceso de hierro se combina con la apoferritina para formar la ferritina.

La ferritina es una glucoproteína con 24 subunidades de las que se conocen al menos dos subvariedades: ligeras (L, cromosoma 19) y pesadas (H, cromosoma 11). La diferente proporción de éstas en la molécula y su grado de glucosilación da lugar a las diferentes isoformas. Su vida media es de unas 60 horas.

La apoferritina se puede combinar con cúmulos de radicales de hierro en cantidad muy variable, constituyendo ésta una de las principales características del Fe de depósito, la gran variabilidad cuantitativa que admite sin que por ello se produzca una patología aparente.

El hierro de depósito total unido a la hemosiderina es menor que el de la ferritina, sin embargo, la hemosiderina forma un complejo insoluble con grandes cúmulos de hierro de los que le resulta más difícil desprenderse.

La ferritina y hemosiderina se acumulan fundamentalmente en el hígado, el sistema retículoendotelial y la médula ósea.

EXCRECIÓN

La eliminación del hierro se realiza de tres formas:

1.- Eliminación diaria en una persona en condiciones normales:

- a través del tracto gastrointestinal 0,60 mg/día
- sudoración y células escamosas de la piel 0,20 "
- tracto urinario 0,10 "

2.- Pérdidas adicionales

- menstruación 0,40 "
- embarazo y lactancia 4 "

- 3.- En casos de sobrecarga extrema, el organismo elimina hasta 5 mg/día en las células de la mucosa y en macrófagos que se eliminan a través de vías urinarias y de la luz bronquial.⁽¹⁰⁾

FUNCIONES

Las principales funciones del hierro son: ⁽¹¹⁾

- transporte de oxígeno en la sangre y el músculo. El hierro es esencial en la síntesis de hemoglobina pero no estimula la eritropoyesis.
- interviene en procesos redox que tienen lugar en las reacciones de transferencia de electrones de la cadena respiratoria, y que posibilitan la fosforilación oxidativa del ADP al ATP.
- es un elemento muy reactivo que puede interactuar con el oxígeno para formar intermediarios capaces de dañar las membranas celulares o degradar el DNA; es preciso que se una fuertemente a las proteínas para evitar los procesos destructores.
- es esencial para el funcionamiento normal del sistema inmunológico. Tanto un déficit como una sobrecarga de hierro pueden resultar en un mayor riesgo de infección. En diversos estudios la deficiencia de hierro se ha visto relacionada con:
 - disminución de la concentración de linfocitos T circulantes.
 - alteración de la respuesta mitogénica.
 - disminución de la actividad Natural Killer...
- el hierro también participa en la función y síntesis de neurotransmisores. La distribución del hierro en el cerebro cambia durante el proceso de envejecimiento fisiológico.

EXPLORACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO

En este apartado incluimos esquemáticamente los diferentes parámetros de que disponemos para valorar de una forma global el contenido y actividad del hierro en el organismo.

Ferrocínética

Mediante este procedimiento podemos hacer un seguimiento del hierro en los distintos compartimentos del organismo; una de sus principales utilidades será el conocimiento cuantitativo, cualitativo y localización de la eritropoyesis.⁽⁹⁾

Habitualmente se utiliza transferrina marcada con hierro-59, que se inyecta en cantidades conocidas y posteriormente se extraen muestras a las dos horas y a días alternos durante las dos semanas siguientes, además de detecciones externas en áreas hepática, esplénica y sacra.

Con los datos obtenidos podemos determinar distintos parámetros:

Aclaramiento plasmático

En un individuo sano se encuentra entre 60 y 120 minutos. Se representa en gráficas. A partir de él se puede hallar el tiempo medio de aclaramiento (tiempo en que la radiactividad se reduce a la mitad).

Disminuye en aplasias o hipoplasias medulares y aumenta en situaciones en que la eritropoyesis esté aumentada.

Incorporación del hierro a los eritrocitos

La incorporación alcanza un máximo hacia el día 10-14. Disminuye característicamente en situaciones de ferropenia.

Se puede calcular:

$$\frac{\text{Sideremia} \times 1.000 - \text{Hto.}}{\text{T1/2} \times 100}$$

Su valor normal es aproximadamente 26 ng/día

Utilización del hierro por los eritrocitos

Fórmula:

$$\frac{\text{cpm 1 ml de sangre (día 14)} \times 100}{\text{cpm 1 ml de sangre (día 0)}}$$

En un individuo sano varía entre 80-95%

Tránsito medular del hierro

Mide de forma indirecta la actividad eritropoyética y el grado de utilización del hierro por los eritrocitos. (Aproximadamente 3,5 días)

Detecciones externas

Permiten detectar los órganos de producción y secuestro celulares.

En un individuo sano la captación se hace de forma exclusiva en el sacro, y a un ritmo proporcional a la desaparición del hierro-59 del plasma, sin que se produzca captación hepática ni esplénica.

Otros métodos de análisis.Sideremia

Normal: 80-130 microg./100 ml.

Transferrinemia

Normal: 280-360 microg./100 ml.

El índice de saturación de la transferrinaLo podemos obtener: $\frac{\text{Sideremia} \times 100}{\text{Transferrinemia}}$

Su valor normal: 25-50%

Recuento y aspecto de sideroblastos en médula ósea

Los eritroblastos que tienen hierro citoplasmático se denominan sideroblastos y su proporción normal oscila entre un 20% y un 60%.

Valoración del hierro en el sistema mononuclear-fagocítico

En los macrófagos, sobre todo médula ósea, bazo y células de Kupfer el hierro se encuentra como hemosiderina. La hemosiderina, a diferencia con la ferritina, tiende a formar agregados que pueden visualizarse por la tinción de Perls.

Determinación de la ferritina sérica

Se realiza mediante radioinmunoanálisis. Nos ayuda a valorar de forma aproximada la ferritina de depósito. Su valor normal oscila entre 12 y 300 microgramos/l.

PATOLOGÍA

Tanto el déficit como el exceso de hierro en el organismo pueden provocar patología en éste.

En este apartado intentaremos resumir brevemente las distintas enfermedades que se producen por desórdenes en este elemento sin entrar a estudiar en profundidad cada una de ellas.

A) Causas de enfermedad por depósito de hierro

Enfermedad	Mecanismo de sobrecarga
Hemocromatosis hereditaria	Herencia recesiva. Aumento de la absorción intestinal de Fe (defecto en el gen HFE)
Anemias con inadecuada utilización del hierro: - S. talasémicos - A. sideroblásticas - A. diseritropoyéticas congénitas	Eritropoyesis ineficaz, con o sin transfusiones de glóbulos rojos.
Aporte excesivo de hierro - Transfusiones de células rojas - Hierro elemental - Hierro dextrano - Sobrecarga de hierro en Africa	Hierro de la hemoglobina Tratamiento prolongado con hierro vía oral Tratamiento prolongado con hierro parenteral. Ingesta excesiva de hierro además factor genético (?)
Defectos en el transporte y metabolismo del hierro: - Atransferrinemia congénita - Deficiencia congénita de ceruloplasmina	Paso del hierro a tejidos no eritroides, aumento de la absorción Mala oxidación el hierro, absorción intestinal aumentada.
Porfiria cutánea tarda.	Forma hereditaria asociada a hemocromatosis
Anemias hemolíticas congénitas (algunas)	Idem
Enfermedades hepáticas - Enfermedad hepática alcohólica - Esteatosis hepática no alcohólica - Hepatitis C - Shunt portocava	Incrementada la absorción intestinal de hierro de la dieta (?).
Hemocromatosis neonatal	Desconocido.

(Tomado de: Iron Storage Disease en Kelley's Textbook of Rheumatology)⁽¹²⁾

B) Estados deficitarios en hierro

La deficiencia en hierro en el organismo pasa por varias etapas de forma progresiva si no se instaura un tratamiento:

- a) Ferropenia latente: en la que la sideremia sólo está ligeramente disminuida, sin embargo, el hierro de depósito está prácticamente ausente. En médula ósea: hierro disminuido, sideroblastos normales.
- b) Eritropoyesis ferropénica: disminución de sideremia, disminución de hierro de depósito, ausencia de hierro medular y disminución de sideroblastos.
- c) Anemia ferropénica: disminución de hemoglobina y hematocrito por debajo de los niveles considerados normales para la edad y sexo. Disminución de parámetros séricos del metabolismo del hierro y de los depósitos de hierro.

Es preciso distinguir, por tanto, entre anemia y anemia ferropénica teniendo en cuenta que esta última además de la disminución de la hemoglobina se acompaña de signos de laboratorio de deficiencia de hierro.

Causas de anemia ferropénica: resumimos las principales:

1- Aumento de las necesidades

Son estados fisiológicos: crecimiento, embarazo, lactancia, menstruación.

2- Falta de aporte en la dieta: dietas de adelgazamiento, deportistas...

3- Defectos en la absorción intestinal: aclorhidria, gastrectomía...

4- Hemorragias (pérdida de Fe):

- aparato digestivo: úlceras, carcinoma, varices esofágicas...
- ORL: epistaxis
- aparato urinario: carcinomas, hematuria (glomerulonefritis...) etc.
- aparato genital: tumores, endometriosis...
- deportistas: hemólisis intravascular por acción mecánica...

5- Donantes de sangre: en donaciones repetidas.

Siguiendo a Hernández Cruz las consecuencias de la ferropenia ⁽¹⁰⁾ se manifiestan como:

Anemia:

Existen una serie de mecanismos de compensación para mantener el suministro de oxígeno a los tejidos: a) redistribución del flujo corporal a órganos vitales, b) mayor extracción del oxígeno de la hemoglobina, c) aumento del gasto cardíaco.

Estos mecanismos no logran la compensación cuando la anemia es grave (Hemoglobina < 70 g/l).

Rendimiento físico e intelectual

Disminuye la capacidad de trabajo y el rendimiento psicomotor.

Este efecto es más evidente cuando la concentración de hemoglobina es < 100 g/l.

Regulación de la temperatura corporal

Existe una disminución de la capacidad de mantener la temperatura corporal en ambientes fríos, así como una disminución en la producción de calor.

Alteración de la inmunidad

Está demostrado una disminución de la resistencia a las infecciones en laboratorio, sin embargo no se ha podido establecer que la ferropenia por sí misma produzca un aumento de la tasa de infecciones.

Aumento de la absorción de plomo

Diversos estudios parecen establecer una relación entre la ferropenia y el aumento de la absorción de hierro.

Efectos adversos en el embarazo

Riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacimiento...

C) Patología derivada del exceso de hierro

Anemia hemolítica de los prematuros

En lactantes prematuros con déficit de vitamina E y a su vez alimentados con fórmulas con suplementos de hierro. La hemólisis se considera consecuencia de la lesión oxidativa y se previene con suplementos de vitamina E.

Sobrecarga de hierro por:

- a) intoxicación aguda: muy rara, se requieren unas dosis muy superiores a las terapéuticas.
- b) Por ingesta excesiva: poco frecuente. Un caso muy conocido es el de la hemaocromatosis de tipo bantú, en Africa y afecta a varones que consumen grandes cantidades de cervezas de maíz con alto contenido en hierro.
- c) Sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas: talasemia beta mayor, anemias sideroblásticas....

Hemocromatosis hereditaria

Se produce por un defecto genético en la absorción del hierro.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) BRIGO, B. (1992). La logique des Oligoéléments. Lab. Boiron
- (2) CHAPPUIS, Ph. (1991) Les Oligoéléments en médecine et biologie. p.:17 Ed.Medicales Internationales.
- (3) GALÁN, P., GILSANZ, F. (1996) Farmacología del hierro y uso clínico. Medicine ; 7(33):1441-1447
- (4) PILARDEAU, P. (1995) Biochimie et nutrition des activités physiques et sportives. Ed: Masson
- (5) LINDER, M. (1988) Nutrición, aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. Cap.7 EUNSA.
- (6) MAHAN, L., ESCOTT-STUMP, S. (1998) Nutrición y Dietoterapia de Krause..p.:139 Ed.McGraw-Hill Interamericana.
- (7) GUYTON, A.C., HALL, J.E. (2000) Medical physiology. 387-389
- (8) LEE, G.R. et al. (1998) Clinical Hematology. Vol.1 243-256, Ed.:Williams & Wilkins
- (9) SANS-SABRAFEN, J. (1994) Hematología Clínica, 111-130 Ed: Mosby/Doyma Libros
- (10) HERNÁNDEZ CRUZ, J.M. (1993) El hierro: su importancia nutricional; en: Salido Ruiz,G.M. Curso de Elementos Traza. Servicio de Publicaciones Universidad de Extremadura.
- (11) YIP, R., DALLMAN, P.R. (1997).Hierro En: Ziegler E.; Filer, L.J.; Conocimientos Actuales sobre Nutrición.ILSI (International Life Sciences Institute)
- (12) LAMBERT, R.E., (2001) Iron storage disease. En: Kelley's Textbook of Rheumatology p:1559..Ed: W.B. Saunders Company. E.E.U.U.