

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Ferrocínética. Análisis de un modelo apropiado en las hemopatías hemolíticas²¹

Por los Dres.:

RENÉ CÁRDENAS,²² JUAN FRÁNCUIZ,²³ ERNESTO de la TORRE²⁴ y JUAN OLIVA²⁵

Cárdenas, R. et al. *Ferrocínética. Análisis de un modelo apropiado en las hemopatías hemolíticas*. Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

Se presenta un análisis de los conocimientos actuales sobre modelos ferrocínéticos. Se discuten las relaciones entre el compartimiento transferrínico con otros pools. En las anemias hemolíticas, donde se presenta un rápido retorno (*feedback*) de hierro al plasma, proveniente del catabolismo de la hemoglobina, se hace necesario incluir un modelo general los compartimientos de almacén. Se discute la importancia del tiempo total de maduración de los eritroblastos y de la captación de hierro por los diferentes estadios de maduración que atraviesan estas células, como factores que afectan la configuración de la curva de incorporación globular de los niveles plasmáticos de Fe. Por último, se propone un modelo, el cual necesita una ulterior confirmación experimental antes de ser aplicado a situaciones patológicas.

El hierro orgánico y su metabolismo, unidos a los procesos hematológicos, han sido objeto de amplias investigaciones en los últimos años; los conocimientos que tenemos sobre ellos, provienen de determinaciones bioquímicas en fluidos, tejidos orgánicos y en las mediciones con trazadores de los flujos o recambios entre diversos tejidos y órganos. Se sabe que el hierro está distribuido por todo el organismo (ver cuadro) y sobre la base de conocidos, se ha podido elaborar en términos generales desde hace tiempo, una representación de la distribución y movimiento del hierro en el organismo humano (gráfico 1).

El estudio del metabolismo del hierro en humanos, mediante trazadores radiactivos, ha aportado numerosos datos, si bien los trabajos experimentales están limitados por el hecho de que sólo son asequibles al estudio, los compartimientos: plasmático, hemoglobínico y medular. Esto ha dado lugar a que los análisis del metabolismo férrico, empleando ⁵⁹Fe, se hagan sobre los datos que se obtienen, sobre todo, en el aclaramiento plasmático del radiotrazador, y en segundo lugar, a la incorporación globular del elemento radiactivo.

21 Trabajo realizado bajo el Contrato de Investigación 634/R1/RB del O.I.E.A., Viena.

** Jefe del departamento de medicina nuclear, Instituto de Oncología y Radiobiología, 29 y 29 y F, Vedado, Habana, Cuba.

23 Físico del departamento de medicina nuclear. Instituto de Oncología y Radiobiología. 29 y F, Vedado, Habana, Cuba.

24 Director del Instituto de Hematología e Inmunología, Hospital Nacional. Habana, Cuba.

25 Médico especialista del departamento de medicina nuclear Instituto de Oncología y Radiobiología. Habana, Cuba.

R. C. M.

Enero-Febrero. 1974

CUADRO 1

DISTRIBUCION DE HIERRO EN EL ORGANISMO HUMANO
(HOMBRE DE 70 KG)

	Contenido en hierro	
	(g)	(%)
Hemoglobina sanguínea	2,67	66,7
Mioglobina	0,14	3,3
Enzimas del hem	0,0079	0,19
Transferrina	0,003	0,07
Ferritina	0,7 - 1,5	17,5 -
Hemosiderina	0 - 0,5	37,5 0,12,5

Según Deabkin y Granick^{25,26}

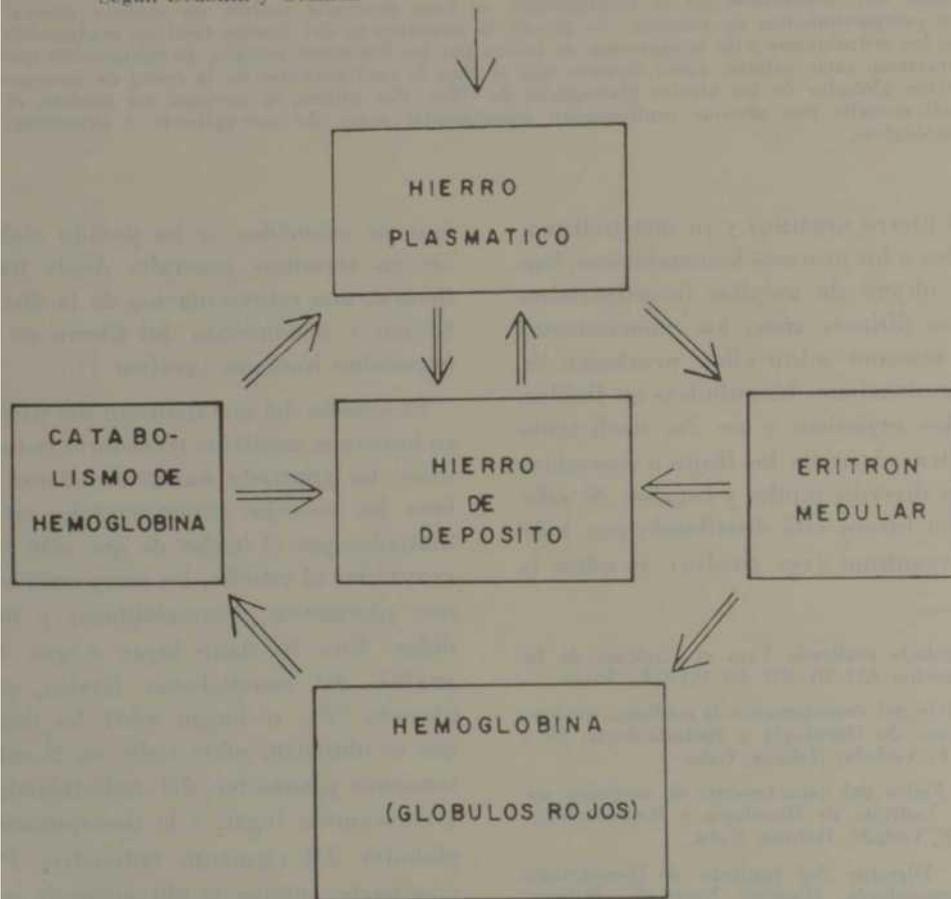


Fig. 1.—Modelo del metabolismo del hierro en el organismo.

Por otra parte, aunque la obtención de curvas confiables de depuración plasmática y de incorporación globular de ^{59}Fe están sometidas a errores debido al instrumentó libado y a la dificultad en obtener un gran número de muestras, sin embargo, con un detector de tamaño apropiado se pueden lograr puntos experimentales estadísticamente confiables, a pesar de que persista cierta dispersión de ellos debido a otros factores.

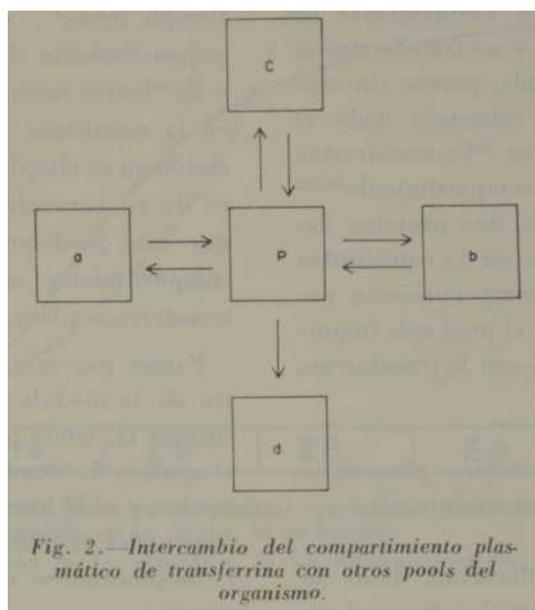
El análisis del aclaramiento plasmático de ^{59}Fe fue realizado primeramente por *Huff* et al¹ empleando un modelo sencillo de la ferrocínética, el que sin embargo, tiene poca validez, pues la curva de depuración plasmática del trazador no es mono sino multiexponencial,³⁻⁵ además de que el tiempo requerido para obtener la incorporación globular máxima del ^{59}Fe (entre 10 y 12 días en el hombre normal) es mayor que el tiempo de maduración de los eritroblastos (de 6 a 8 días), indicando así un retardo en el mecanismo de la fijación eritroblástica del ^{59}Fe .

Por otra parte, mediciones externas realizadas en el hombre, y en el bígado, bazo e intestinos de ratas, demuestra la presencia de ul,Fe no bemínico proveniente del plasma, después de la administración del trazador en este último compartimiento." Por último, la tasa de producción de hemoglobina calculada por este modelo *Huff* et al, conduce a cifras un 20% mayores que las obtenidas por el método del ^{51}Cr en personas normales. Todos los datos anteriores han obligado a revisar el sistema del metabolismo del hierro más complejamente, sobre todo y en primer lugar, los compartimientos con los cuales el hierro plasmático estaría intercambiándose (gráfico 2).

Estos compartimientos serían:

- a) la transferencia extravascular
- b) hierro extravascular intercambiable, iro bemínico y no transferrínico
- c) hierro del eritrón en maduración
- d) reservas de hierro

El intercambio de la transferrina plasmática y la extravascular



La transferrina del plasma se intercambia rápidamente con un compartimiento extravascular de transferrina, lo que da lugar a valores entre 10 y 30% mayores para el volumen plasmático calculado en base a la extrapolación a t_0 de la curva de depuración plasmática de la transferrina marcada.⁷ Algunos autores, tratan de identificar este pool como el espacio linfático, en la práctica, sin embargo, este pool es considerado conjuntamente con el plasma, como el volumen inicial de dilución de la transferrina.

Intercambio del hierro transferrínico con los compartimientos intercambiables extravasculares, no hemínicos y no transferrínicos.

La existencia de este compartimiento extravascular, se deduce de la curva de aclaramiento plasmático de ^{59}Fe transferrina, la que muestra tres exponenciales en el curso de dos a tres semanas, señalando la existencia de al menos un (o varios) compartimientos, intercambiándose con el plasma. Aunque la existencia, el tamaño y la naturaleza bioquímica de tal pool extravascular de hierro, no hemínico y no transferrínico, ha sido muy discutida, parece sin embargo, probable su existencia dado el rápido intercambio de ^{59}Fe -transferrina plasmática con este compartimiento¹⁰⁻¹² y la demostración de una proteína llamada Xi que parece ser la constitutiva de este pool.⁷ Este compartimiento podría, pues, constituir el pool más importante en intercambio con la transferrina plasmática.

El intercambio del hierro plasmático con el eritrón en maduración

El eritrón en maduración, desde la célula precursora primitiva, basta el reticulocito

en su última fase, está constituido por una serie de eritroblastos en filiación y maduración sucesivas; en el proceso de proliferación el eritroblasto sufre varias mitosis (alrededor de 16) hasta alcanzar un grado en que continúa sólo la maduración (gráfico 3).

Este período de proliferación dura en los normales unos 0,5-5,5 días, mientras que al período intramedular del reticulocito es de unos 2 días.^w

Durante la maduración eritroblástica normal, las células rojas inmaduras fijan el hierro en una proporción creciente primero y decreciente después, alcanzándose la tasa mayor de captación en el período 3-4 días antes de la salida de la médula.^{14,18} Considerada la población celular total en cada etapa de maduración, la acumulación de hierro daría una estructura como se muestra en el gráfico 4.¹⁶

Por otra parte, algunos autores señalan que el hierro antes de entrar a formar parte de la hemoglobina se mantiene dentro del eritrón durante un tiempo breve¹⁰; se pretende que este compartimiento de hierro prehemínico o de "hierro medular recambiable" esté en la membrana del eritroblasto o incluido en su citoplasma, retornando parte de su contenido al plasma, por lo que este pool podría ser el segundo compartimiento en intercambio con la transferrina plasmática.

Parece por tanto probable, que dentro de la médula el hierro muestre un sistema tal como presenta el modelo de el gráfico 5, donde el pool M, prehemínico, y el R hemínico, están incluidos dentro del eritroblasto en maduración, y desplazándose con él en este proceso.¹⁶

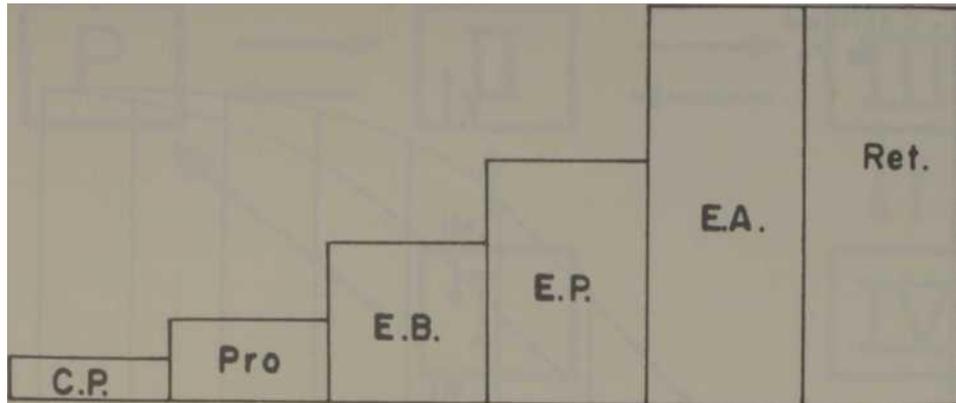


Fig. 3.—Maduración y proliferación eritroblástica.
 C.P.: Célula precursora (stem cell)
 Pro.: Eritroblastos basófilos
 E.B.: Eritroblastos policromatófilos
 C.A.: Eritroblastos acidófilos
 Ret.: Reticulositos.

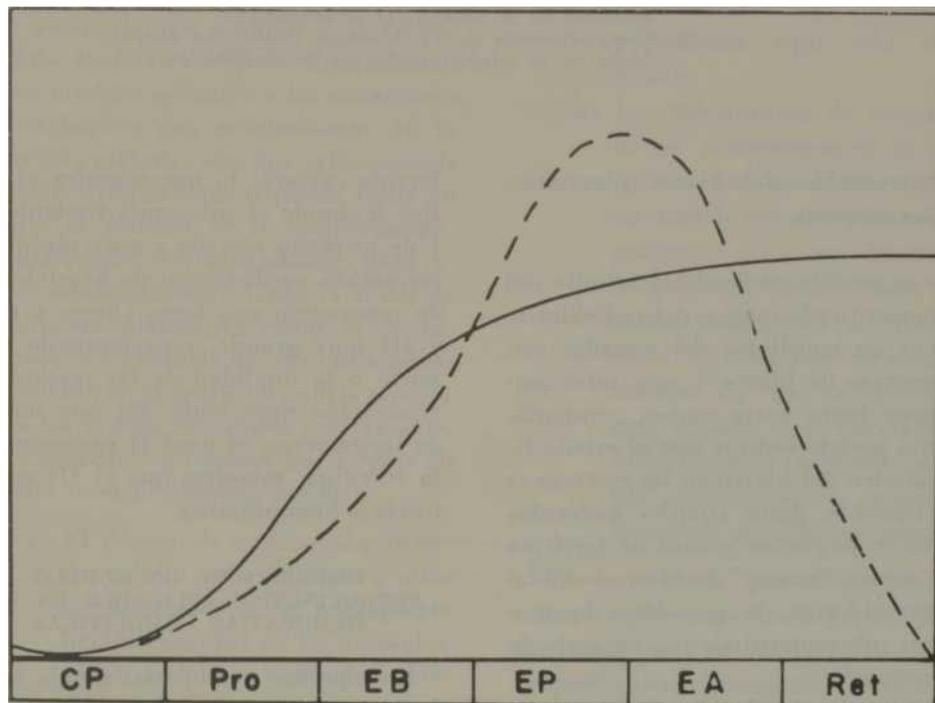
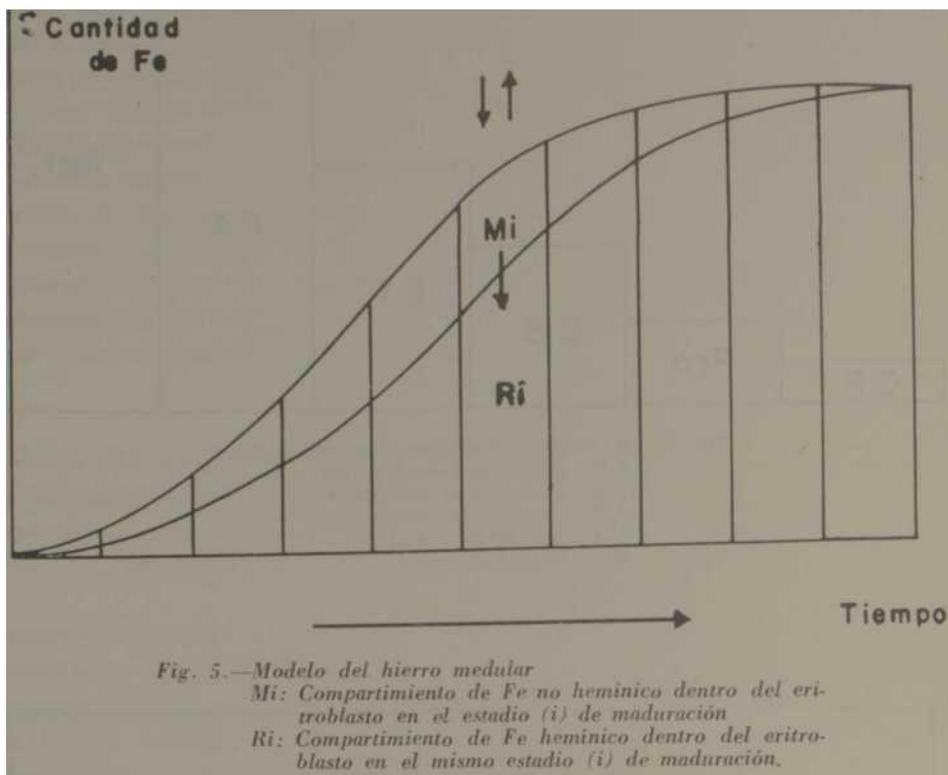


Fig. 4.—Fijación de hierro en los distintos estadios de maduración eritroblástica
 ————— Fe acumulado en las células en maduración.
 - - - - - Captación de Fe plasmático en los diferentes estadios de maduración.



El intercambio del hierro plasmático con las reservas.

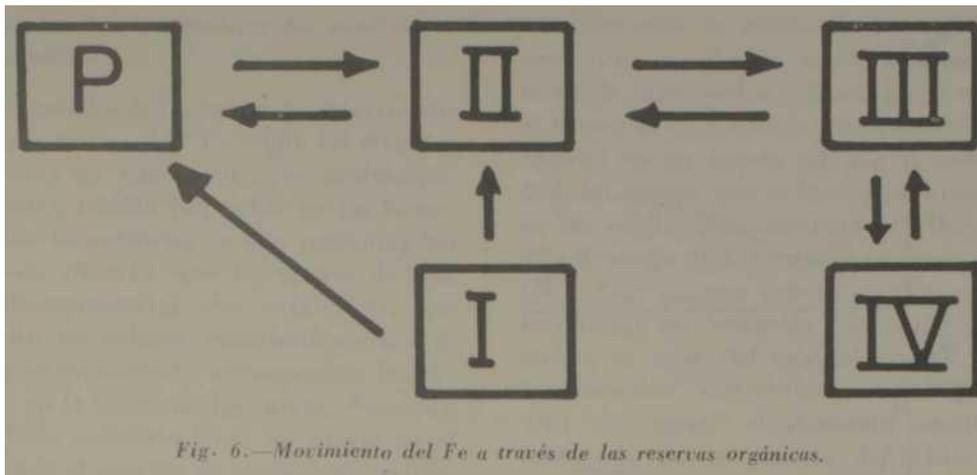
No es posible mediante el estudio del aclaramiento plasmático del radiohierro, obtener un equilibrio del trazador con las reservas de hierro¹⁷; este intercambio muy lento entre ambos compartimientos podría indicar que el estado físico-químico del hierro en las reservas es muy variable, desde simples moléculas de hemo y pequeños granos de ferritina hasta masas "inertes" de hierro coloidal de hemosiderina, lo que daría lugar a muchos subcompartimientos en serie de las reservas¹⁸.

Por otra parte, las reservas parecen alimentadas a la vez por el plasma y por el catabolismo de la hemoglobina. Un trabajo reciente¹⁹ parece demostrar que el flujo de hierro hemoglobinatransferrina cursaría lo que muestra el gráfico 6, donde el subcompartimiento es: I de pequeño

tamaño y muy rápido intercambio, verdaderamente hemínico; II de renovación más lenta (horas o días) y III muy grande, representando gran parte o la totalidad de las reservas de renovación muy lenta. En este modelo de las reservas, el pool II representaría la ferritina, mientras que el III constituiría la hemosiderina.

DISCUSIÓN DE UN MODELO FERROCINETICO APLICABLE EN LAS HEMOPATIAS HEMOLITICAS

En aquellas hemopatías donde la sobrevivencia globular esté acortada, el reingreso rápido al plasma del ⁵¹Fe proveniente de la degradación hemoglobínica, introduce una distorsión de la última fase de estas curvas²⁰ como se



observa en el gráfico 7a, que hace muy difícil un tratamiento matemático y analítico de las mismas; otra alteración morfológica de la curva de depuración plasmática de radiohierro se observa con el primer rebote ("hump") (gráfico 7b) atribuido por algunos a la eritropoyesis inefectiva^{21,22}. La formulación de un modelo aplicable a las situaciones hematológicas con acortamiento de la supervida globular con una eritropoyesis inefectiva importante requiere tener en cuenta el retorno Fe-Hemoglobina-Fe-Transferrina-Fe-Hemoglobina, para ajustar adecuadamente tanto la curva de depuración plasmática como la de incorporación globular de ⁵⁹Fe. El modelo presentado en el gráfico 8 podría recoger todos los puntos discutidos previamente.

No obstante, quedarían por aclarar en este modelo algunos puntos:

- a) El tiempo de maduración de cada estadio eritroblástico podría ser diferente en las hemopatías hemolíticas que en los normales, y aun la misma capacidad relativa de cada fase del eritroblasto para fijar el hierro del plasma, como se desprende del variado rango de los valores de la máxima fijación globular de ⁵⁹Fe y del tiempo en

que éste se alcanza en dos series estudiadas con casos de anemia por hemátis falciformes.^{23,24}

La técnica de autorradiografía de médula usando timidiara ³H presentaría aquí una valiosa ayuda.

- b) Los mecanismos de retorno del hierro proveniente de la degradación hemoglobínica podrían no ocurrir como se plantea en el gráfico 6. En las hemopatías hemolíticas, donde, existe usualmente aumento de la eritropoyesis, el tránsito por los compartimientos de reserva debería ser más rápido que normalmente, constituyendo realmente un simple mecanismo de retardo al reingreso del ⁵⁹Fe en plasma.

En la práctica, por ello, un modelo como el planteado en el gráfico 8 sería adecuado para su aplicación en las hemopatías hemolíticas; sólo sería necesaria la confirmación del tiempo de maduración eritroblástica, la capacidad de fijación de hierro en cada estadio de maduración, y el mecanismo de retorno al plasma del hierro hemoglobínico.

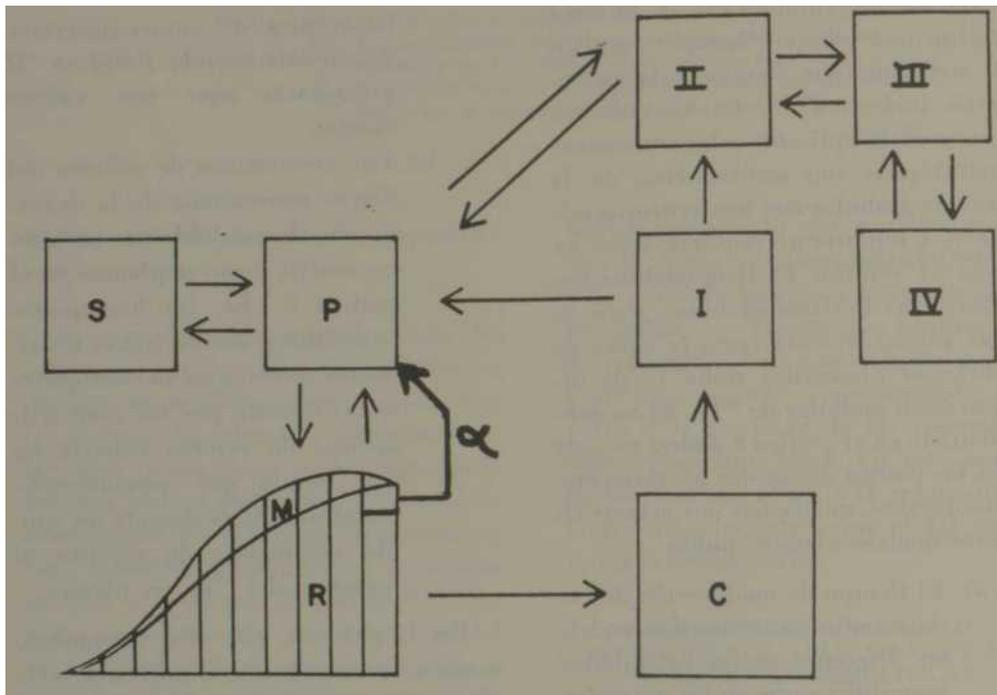
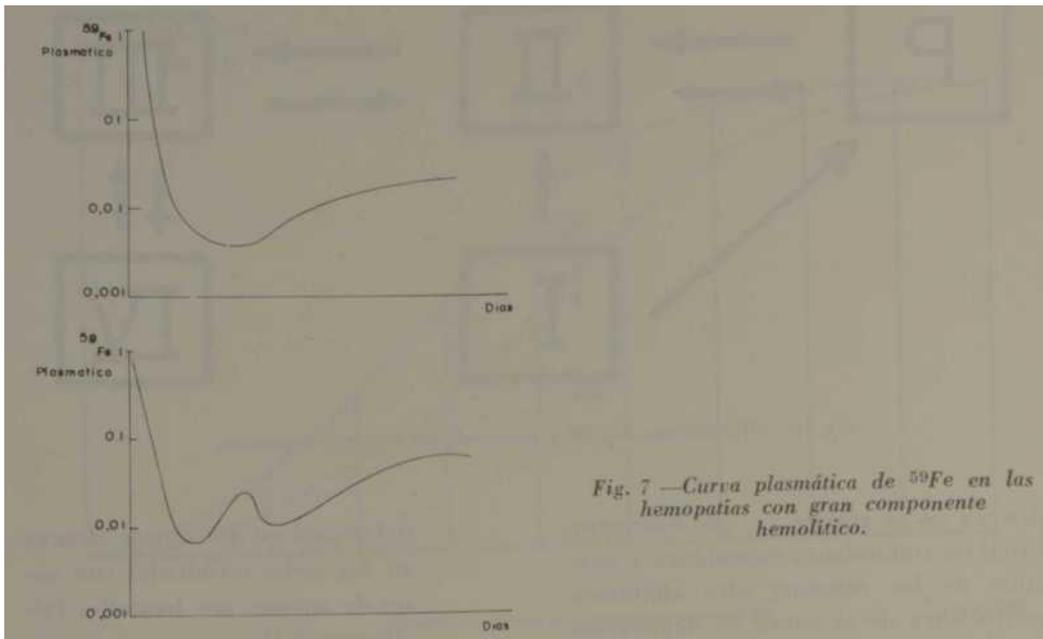


Fig. 8.—Modelo general de la ferrocinética.
 P: Fe plasmático (transferrina)
 S: Fe extravascular no hemínico, no transferrínico.
 M: Fe eritroblástico no hemínico.
 R: Fe eritroblástico hemínico.
 C: Fe hemoglobinizado circulante.
 I: Fe de almacén, hemínico.
 II: Fe de almacén, ferritínico.
 III y IV: Fe de almacén, hemosiderínico.

Formulación matemática del modelo ferrrocínético.

El estudio de las curvas de aclaramiento plasmático de ^{51}Fe según los métodos clásicos de análisis de una multiexponencial, resulta imposible en las hemopatías hemolíticas, ya que presentan un rebote (*hump*) que las aparta de una multiexponencial. Por otra parte, con el fin de valorar cuantitativamente la importancia de la eritropoyesis inefectiva en la forma de las curvas obtenidas, se hace necesario tener en cuenta en el modelo el proceso de maduración eritroblástica.

Este modelo se formula entonces (gráfico 8) de una manera menos formal y más empírica que la habitual en estudios cinéticos, pero que permite describir en términos sencillos la maduración eritroblástica y la eritropoyesis inefectiva¹⁶. La maduración eritroblástica es dividida en un número finito de estadios, dentro de cada cual se tienen los subcompartimientos, prehemínico (M_i) y hemínico (R_i). Cada subcompartimiento (N_j), durante un intervalo de tiempo finito (Δt), toma hierro del plasma según una constante de intercambio que depende del estadio de maduración, y a su vez entrega hierro al plasma y al subcompartimiento (R_j) del estadio correspondiente según una constante de intercambio fija para todos los estadios; lo primero representaría las diferencias bioquímicas entre cada etapa de la maduración, que se refleja en su capacidad para tomar hierro del plasma,

mientras que la salida de hierro del pool (M_i) se efectúa según una constante de intercambio fija debido a que el hierro en este compartimiento se encuentra en un estado tal que la cantidad del mismo que es hemoglobinizado en las células o es devuelto al plasma, sólo depende de la cantidad presente en (M_i). Este proceso ocurre en el modelo durante un intervalo (Δt) muy pequeño, al cabo del cual el estadio de "maduración" eritroblástica en (M_i) y (R_i) se "corre" al siguiente estadio, simulando así el proceso de maduración; el último estadio (M_n, R_n) es transferido a la masa de glóbulos circulantes (compartimiento C).

El número de estadios depende del (Δt) utilizado y del tiempo total de maduración eritroblástica (T) según:

$$\text{Número de estadios} = \frac{T}{\Delta t}$$

La hemolisis intramedular se representa por medio de una fracción (α) del último estadio de maduración, que no se vierte en la masa de eritrocitos circulantes, sino que pasa a un compartimiento de tránsito rápido (I) y de aquí al plasma.

Aunque la hemolisis intramedular podría ocurrir en cualquier etapa de la maduración eritroblástica, parece más conveniente tratarla como se describe aquí¹⁸.

Las ecuaciones que describe el modelo del gráfico 8 forman un sistema de ecuaciones con diferencias finitas:

$$\begin{aligned} P(t + \Delta t) &= P(t) + [K_{PS}S(t) + K_{PM}M(t) + K_{PI}I(t) - (K_{SP} + K_{MP})P(t)]\Delta t \\ S(t + \Delta t) &= S(t) + [K_{SP}P(t) - K_{PS}S(t)]\Delta t \\ M(t + \Delta t) &= M(t) + [K_{MP}P(t) - (K_{PM} + K_{RM})M(t)]\Delta t \\ I(t + \Delta t) &= I(t) + \alpha(M_N(t) + R_N(t)) - K_{PI}I(t)\Delta t \\ C(t + \Delta t) &= C(t) + (1 - \alpha)(M_N(t) + R_N(t)) - K_{IC}C(t)\Delta t \end{aligned}$$

n

Tomando como condiciones iniciales:

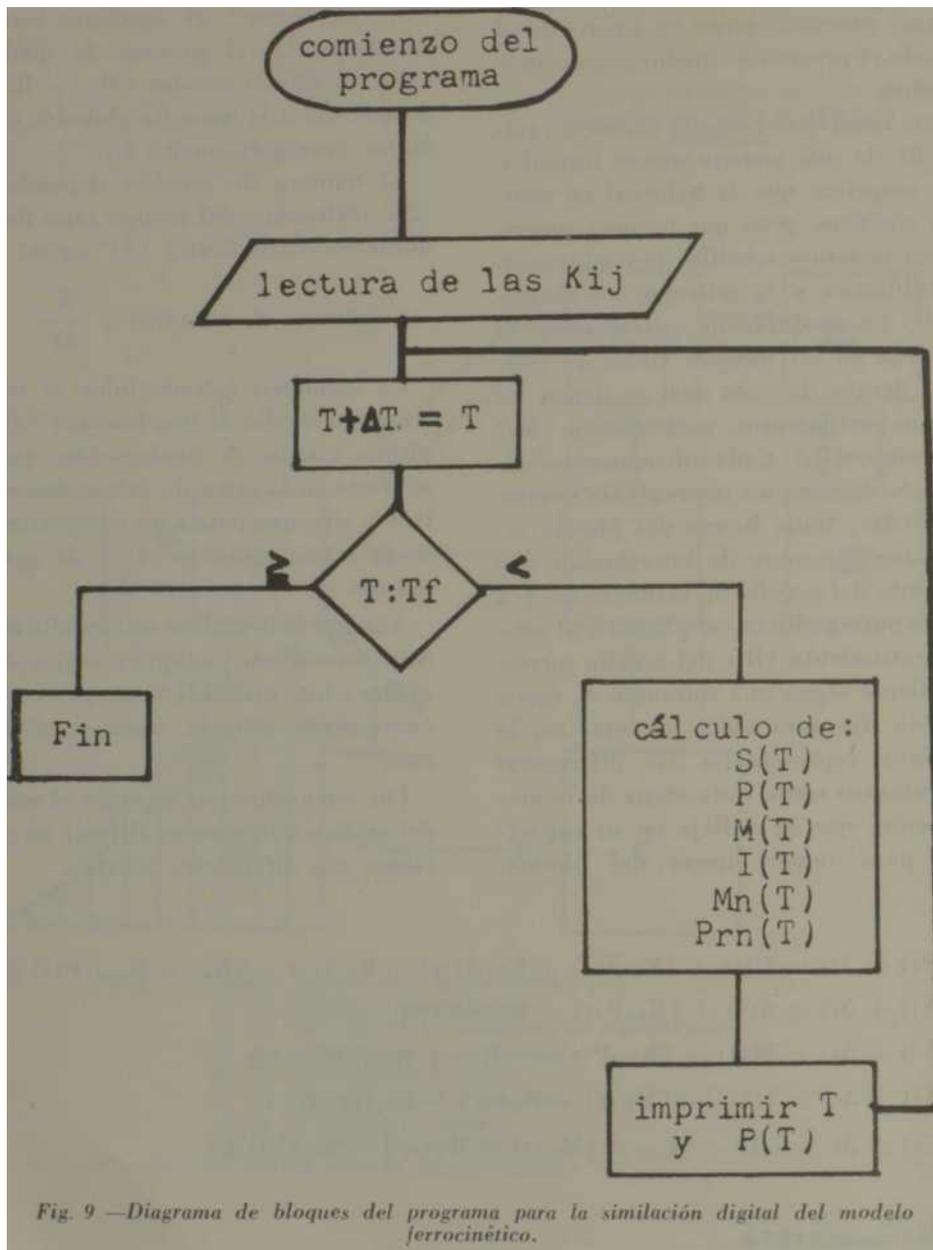
$P(0) = 100$
 $S(0) = 0$
 $M(0) = 0$
 $M_i(0) = 0, i = 1 \dots N$

En este sistema de ecuación P, S, M, M_j , R_j , I, C se representa la cantidad del trazador en el compartimiento correspondiente, mientras (K_{ij}) representa la constante de intercambio del compartimiento j al compartimiento i.

Por medio de un programa para una

$R_i(0) = 0, i = 1 \dots N$
 $I(0) = 0$
 $C(0) = 0$

computadora digital, construido según el diagrama de bloques del gráfico 9, y con valores de (K_{ij}) y (a) seleccionados a priori, se obtendrán curvas teóricas de aclaramiento plasmático y de incorpo-



ración globular de ^{59}Fe , las cuales se comparan con las experimentales en cada caso. Variando los parámetros (K_{ij}) y (a) en sucesivas corridas del programa se lograría obtener una buena correspondencia entre los puntos teóricos y los experimentales dentro del error con que se ha trabajado, si el modelo formulado responde al sistema estudiado.

Es claro que la forma de la curva teórica de incorporación globular obtenida por este método de simulación digital dependerá de la validez del modelo de maduración eritroblástica usado, y de los parámetros que definen éste (tiempo de maduración de cada tipo de eritroblasto y capacidad de

fijación de hierro de los mismos), así como en menor grado, del modelo que describa el aclaramiento plasmático (compartimientos P, C y M_j). A su vez la aproximación que se logre a la curva plasmática de ^{59}Fe en la zona del primer rebote dependerá del mismo modelo de maduración eritroblástica planteado, de la (o las) etapas en que se produciría la hemólisis intramedular, y de la validez del modelo que representa los mecanismos de retorno del hierro hemoglobínico al plasma. La verificación experimental de estos puntos permitirá coartar con un modelo apropiado para estudiar aspectos importantes de las hemopatías hemolíticas.

SUMMARY

Cárdenas, R. et al. *Ferrokintic analysis of an appropriate model in hemolytic hemopathies*. Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

An analysis of the present knowledges on ferrokintic inodels is done. The relatio'ii of the plasma transferrin eompartment to other pools is diseassed. In the hemolytis anemias, where an areelerated feedback of iron te plasma fron cataboiüsm of hemoglobin in present, it is necessary to include the storage pools into the general model. The importance of the erythroblast total maturity time, and of the iron O'ptake by the difieren t etages of these cells, ae factors whicli aet on the eonfiguration of the ^{59}Fe -red eell uptakc and plasma curvos is dicussed. A model requiring further experimental oonfirmalion before being applied in patholo*gical situations is proposed.

RESUME

Cárdenas, R. et al. *Ferrocinétiqne. Analyse d'un modele adéquat pour les hemopathies hémolýtiques*. Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

Les auteurs présentent une analyse sur des modeles ferrocinétiqnes. lis discutent les réla- tion entre le compartinent transferrique et d'autres pools. Dans les anémies hémolýtiques ou se présente un feedback tres rapide du Fe au plasma, a partir du eataboiüsm hémglobinique, il est nécessaire d'inclure les comparatimeits de reserve, lis discutent rimportance du temps de madurations des éritoblastes, et de la captation de Fe par les différents slades de madu- ration de ces cellules, comme des facteurs qu'affectent la monfiguration de la courbe d'incor- poration globulaire et des niv anx plasmaticques de ^{59}Fe . Finalement ils proposent un modéle, qui a besom d'un eonfirmation experiméntale postérieure, avan dVtre> appliqué á des situa- tions pathologiques.

FE3KME

KapaeHac P., h jp. feppoKHHETiiKa. AHajra3 nojixojflaeſi Mopem npii reMOjni-
TiraecKHx 3aÓOJieBaHHHX KpOBii. Rev. Cub. Med. 13²: 1» 19 r*»

ИпелICTaBJиHeTCfl aHajm3 coBpeMeHHX manño

OfiCVKliaKTCH CBH3H MeXJiy TpaHcbppHHOBUM OTJieJIOM II flpyr.E.III CMcCHMH.
Jlpu reMOJBTireecKHx aneivuiax, Korjia npiicyTCTByeT ycKopeHHHü B03BpaT — **сНитиак - сеjie3а k**
иuia3Me ¹³ **KaTатиоjuи3Ma** reworjioiiiHa, cTaHOBUTCfl Heoo- xoflm.MM BKJDOHeHiie cKJiaflHux OTjieji0B
b oiuih ofimini oopaseu. uocyKjiaecTCH 3Ha^eHiie nojiHoro Bpet.ieHii co3peBaHiifl apiiTпоJiacTOE ¹¹
npiicBoeHKH Hejie3a Ha paaniraHHX cTanax cospeBamiH stiix KJieTOK KaK \$aKTopu, B03jieicTByio-
mne Ha iopi/iy kpiibii3hh **npHCoenHeHHH** kdobhhhx **KJieTOK u njia3MaTpaecKHx** ypoBHe* 59f₆. B
caKJücraeHiie npejiapaeTCH Mopejit, TpeoyKmim nocJiejiyioqe- ro 3Kcnepm.ieHTajii>Horo ytbepccjiehih
flo npiiMeHeHiH ero b cJynanx 3aojie- BaHHH.

BIBLIOGRAFIA

1. Huff, R. et al. Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. J. Clin. Invest. 29, 1041, 1950.
2. —Huff, R. et al. Kinetics of iron metabolism, Advances in Biological and Medical Physics IV, Academic Press, New York, pag. 223, 1956.
3. —Najean, Y.; Roiron, M. Utilization du fer radioactif pour le calcul de l'érythropoïèse. Désaccord des résultats fournis par cette technique avec les données classiques du métabolisme du fer. Revue fr. Etud. clin. biol., 4: 72, 1958.
4. —Pollycove, M. and Mortimer, R. The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin formation in human subjects. Clin. Res. Proc. 4: 51, 1956.
5. —Sharney, L, et al. Pool system in iron metabolism with special reference to polyeithemia vera. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87: 489, 1954.
6. —Najean, L. et al. Etude des compartiments non héminiques du fer. Explorations faites in vivo. Nouv. Revue fr. Hémat., 3: 17, 1963.
7. —Najean, Y. et al. Métabolisme du fer —Données générales sur la cinétique du radiofer chez l'homme. Proc. on "Dynamic studies with radioisotopes in medicine", Rotterdam, I.A.E.A., pag. 476, 1970.
8. —Pollycove, M. "Iron Kinetics", Iron metabolism, Cyba Intern. Symp., Springer Verlag, Berlin, 1964.
9. —Wasserman, L. R. et al. The exchange of iron with interstitial fluids. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 115: 817, 1964.
10. —Pollycove, M. and Mortimer, R. The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin formation in human subjects. J. Clin. Invest., 40: 753, 1961.
11. —Najean, Y. et al. Technique d'étude de l'érythropoïèse à l'aide du fer radioactif. Revue fr. Etud. clin. Biol., 10: 321, 1965.
12. —Garby, L. et al. A ferro-erythrokinetic model and its properties. Acta physiol. scand., Suppl. 216: 1963.
13. —Mjitha, L. G. On DNA labelling in the study of the dynamics of bone marrow cell populations. In "Conference on hematopoietic mechanism". N.Y. Acad. Sci. Vol. 77 art. 3, 1959.
14. —Lajtha, L. G. and Oliver, R. Studies of the kinetics of erythropoiesis. A model of the erythron. Ciba Foundation Symposium on haemopoiesis. Churchill, London, 1960.
15. —Najean, Y. et al. Modèle de l'érythropoïèse obtenue à partir de l'utilisation de H₃ thymidine par la méthode in vitro et sa vérification par l'étude de la cinétique du radio-fer in vivo. Revue, fr. Edu. clin. biol., 14: 575, 1963.
16. —Vuille, J. C. Computer simulation of ferrokinetics models. Acta physiol. scand., 65: Suppl. 253, 1965.
17. —Najean, Y. et al. Iron metabolism. Study of different kinetics models in normal conditions. Anier. J. Physiol., 213: 533, 1967.
18. —Weinfeld, A. Storage iron in man. Acta med. scand., Suppl. 427, 1965.
19. —Dresch, C. (sous presse). Etude des voies métaboliques d'utilisation du fer de l'hémoglobine, dans les conditions normales et en pathologie.
20. —Movitt, E. R. et al. Sick cell-Hemoglobin C disease. Quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis. Blood, 21: 535, 1963.
21. —Gevirtz, N. R. et al. Studies of plasma ⁵⁹Fe

- dissappearance —A manifestatiim of ineffective Erythropoiesis and of hemolysis. *J. Clin. Invest.*, 40, 1, 1967.
22. *Hosain, F.* et al. Blood Ferro-kinetic in normal man. *J. Clin. Invest.* 46; 1, 1967.
23. — *Cárdenas, R.* et al. Erythrokinetics in Sickle cell anaemia. *Nuclear-Medizin* (Stuttgart). In press.
24. —*Cárdenas, R.* et al. Ferroeritrocínética en la anemia por hematías falciformes. Aspectos cuantitativos de la producción y destrucción globular. *Rev. Cub. Med.* en prensa.
25. —*Drabkin, O. L.* Metabolism of the Hemin Chromoproteins *Physiol. Rev.* 31: 245, 1951.
26. —*Granik, S.* Iron Metabolism, *Bull. New York Acad. Med.* 30: 81, 1954.