

06.81.07

C. T. J. A. de Ferritina	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº 1	AÑO 1981

mamente ligado a la conc. intracelular de Fe. Las moléculas recientemente sintetizadas contienen poco Fe pero pueden acumular Fe en forma gradual durante un período prolongado. Estudios recientes en ratas, indicaron una vida media de 72 hs. para la mayoría de las Ferritinas.

Está demostrado que moléculas con alto contenido de Fe sobreviven mas que las que tienen menos Fe y el recambio puede acelerarse por pérdida de Fe. Se considera que la Ferritina es derivada desde el tejido, entra en el plasma y es llevada por esta vía, otra vez en los tejidos. La vida media de la Ferritina circulante es de solamente 4 minutos dado que es secuestrada rápidamente por las células parenquimatosas del hígado, este tipo de clearance incluye un enorme turn-over de proteína. Hay otro mecanismo propuesto: es el denominado "endocitosis" por el cual una célula de Kauffer o macrófago en H.C., forma una invaginación en su membrana (fagosoma) que se pone en contacto en un lisozoma secundario que contiene Ferritina y de esta manera el material encerrado en él, sale al exterior. (Diapo).

Función: La Ferritina cumple numerosas funciones en el hombre, la más importante de las cuales es como deposito de Fe móvil a fin de proveer Fe en caso necesario. En muchas células esta función de depósito móvil es cumplida por la Ferritina tisular mientras que la Ferritina hepática sirve de reserva fija.

En la mucosa intestinal, es usada para transportar Fe desde la luz intestinal al plasma, en la placenta desde la madre al feto. El Fe de la Hb que es liberado durante la destrucción de los glóbulos rojos en el SRE, es pasado a Ferritina para su reutilización (Diapo).

En unión con la hemosiderina, protege a las células contra los efectos tóxicos de Fe^{3+} libre.

Estas importantes funciones son mantenidas por varios mecanismos de adaptación regulados no sólo por el grado de síntesis o turnover de la cubierta proteica sino también por la entrada y salida del Fe.

APLICACIONES CLINICAS DE LA DETERMINACION DE FERRITINA SERICA

Dra. E. M. ROCHNA VIOLA.

Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas "J. de San Martín", y Dirección de Radioisótopos y Radiaciones, Comisión Nacional de Energía Atómica. Buenos Aires, Argentina.

Se sabe que la ferritina tisular es una proteína de almacenamiento del hierro, que cede este elemento de acuerdo a las necesidades del organismo, para la síntesis de compuestos que lo contienen. En cambio, desde la demostración de ferritina no sólo en sueros patológicos, sino en el suero de sujetos normales, ha surgido el interrogante respecto a qué papel juega la FERRITINA SERICA (F.S) en el metabolismo del hierro en condiciones fisiológicas y patológicas, y la inquietud de establecer el eventual valor diagnóstico y pronóstico de su determinación.

Se sabe ya que, al igual que las ferritinas tisulares, la F.S. es un conjunto de iso-ferritinas cuyo perfil es el mismo antes y después de su purificación; que su contenido en hierro es escaso, aún en estados de sobrecarga marcial; que, a diferencia de las ferritinas tisulares, contie-

ne hidratos de carbono y, finalmente, que refleja el hierro de los depósitos en sujetos normales. Experimentos en ratas parecen indicar que la F.S. cumpliría una función de transporte de hierro. La función exclusiva y fisiológica de la F.S. en el hombre, aún queda por esclarecer.

La fig.1 resume ciertos aspectos de la cinética del hierro: la transferrina, proteína de transporte del hierro, entrega éste al tejido eritropoyético de la MO, donde es utilizado para sintetizar Hb, siendo finalmente revertido en su mayor parte (80%) al torrente circulatorio con los glóbulos rojos viables. Cuando los eritrocitos envejecen son fagocitados por las células del SRE. En condiciones normales, el hierro almacenado por el SRE proviene en su mayor parte, de la destrucción de glóbulos rojos envejecidos (flecha gruesa) y en una fracción menor, del contenido en hierro de los eritrocitos que "abortan" en la MO o de sus inclusiones en hierro. Esta última fracción puede tener relevancia en cuadros de eritropoyesis inefectiva. No existe captación directa del hierro de la transferrina sérica por las células del SRE. En cambio el hierro almacenado por los hepatocitos (y por todos los parénquimas en general) proviene principalmente del cedido por la transferrina del suero -tanto más cuanto mayor sea su % de saturación- (flecha gruesa) y de una fracción menor a partir de los complejos Hb-Haptoglobina y Hem-Hemopexina. Los hepatocitos captan rápidamente la F.S.

Situaciones que pueden alterar el nivel de F.S.: A) Sobrecarga o depleción de Fe del organismo. Dado que existe muy limitada capacidad para excretar el Fe del organismo, se producirá SOBRECARGA DE HIERRO toda vez que éste ingrese en exceso a la economía. En la práctica, esto resulta de la administración de transfusiones de sangre (1/3 de Fe parenteral) o de un incremento de la absorción intestinal.

Las transfusiones múltiples llevan a sobrecarga del SRE. Una absorción intestinal de Fe aumentada, al elevar la ferremia y el % de saturación, hace que se rebase la capacidad de la médula eritroide para captar hierro y el exceso de éste es tomado por los hepatocitos ya en el primer pasaje de la sangre por el sistema porta. Esto, con el tiempo, produce daño tisular con fibrosis, característicos de la sobrecarga parenquimatosa.

El hierro intracelular (en SRE y/o hepatocitos) estimula la síntesis de ferritina tisular y esto se refleja en un incremento del nivel de F.S.

La depleción del hierro de reserva se produce, en la práctica, por hemorragias, ya que así disminuye la fuente principal de Fe al SRE.

B) Cuando hay inflamación se produce una alteración en el metabolismo del Fe por la cual las células del SRE no podrían liberar el Fe proveniente de la degradación de la Hb de eritrocitos envejecidos, hacia la transferrina circulante (de ahí la ferremia baja) y al quedar más hierro bloqueado en las células, estimula la síntesis de ferritina, con lo cual aumenta paralelamente su nivel en el suero.

C) En las hepatopatías (no complicadas con hemorragias) puede ha-

ber F.S. elevada, en relación a la combinación de daño tisular y aumento de síntesis.

D) Cuando hay eritropoyesis inefectiva y/o hemólisis, el ingreso de hierro al SRE y a los hepatocitos aumenta por esos mecanismos (ver fig. 1); se estimula la síntesis de ferritina y la F.S. se eleva.

E) Finalmente en las afecciones malignas en general, incluyendo tumores sólidos y leucemias, las células tumorales sintetizan ferritina y el nivel de FS, puede aumentar.

De lo expuesto se desprende que el nivel de F.S. puede ser patológico en dos grandes grupos de circunstancias: I) Todas las condiciones que modifican el hierro de los depósitos (sobrecarga o depleción) y II Siempre que haya aumento de síntesis de ferritina, (inflamación, hepatopatías, procesos crónicos, malignidad). La interpretación final de los resultados de F.S. debe hacerse teniendo en cuenta la posible concurrencia de estos mecanismos.

Evaluación del hierro de los depósitos: Los métodos más comunes para evaluar el hierro de los depósitos, problema de no fácil solución en clínica, son: a) el hierro coloreable en M.O., que valora el Fe. del SRE; b) La prueba de la desferroxiamina, que valora el hierro quelable; c) La biopsia hepática; d) La absorción intestinal de hierro; e) Las flebotomías o sangrias cuantitativas y, de empleo más reciente, f) La determinación de F.S. por métodos inmunoradiométricos. Cada uno de estos métodos tiene ventajas e inconvenientes, pero ninguno, salvo la F. S. es aplicable para estudios de un número grande de sujetos. Las flebotomías son el método de referencia, pero su aplicación en clínica es limitada por razones obvias, y además sólo brinda resultados en forma retrospectiva. Por ello, el desarrollo de métodos más sensibles para estimar la F.S. y los resultados de los primeros estudios con esta determinación, trajeron la impresión de haberse encontrado un método sencillo, inocuo y exacto, para valorar las reservas de hierro del organismo.

Nosotros (E.M. Rochna Viola, N.B.D. de Domingo y A. Lazarowski) estimamos la FS por ensayo IRM, fase sólida, utilizando un kit comercial. En adultos normales la F.S. difirió significativamente en ambos sexos: En 17 mujeres en edad menstrual hallamos un promedio de 30,4 ng/ml $\pm$ 2,6 E.S., en tanto que en 17 varones (22 a 55 años de edad) fué de 126,00 ng/ml $\pm$ 11,4 E.S. ($p < 0,001$). Estos valores coinciden con los de la literatura.

En doce mujeres y seis varones en quienes excluimos inflamación se correlacionó F.S. con otros índices del status de hierro del organismo. La correlación entre F.S. y absorción intestinal de hierro (AII) dió una $r=0,79$ en las mujeres y $r=0,92$ en los varones. No hallamos buena correlación entre F.S. y ferremia, transferrina total del suero, ni % de saturación.

En 16 pacientes (9 mujeres y 7 varones) con deficiencia de hierro no complicada, obtuvimos valores de F.S. inferiores al promedio normal menos 2 D.S. del sexo correspondiente. ($p < 0,001$).

La F.S. en varones donantes de sangre es significativamente menor que en los normales no donantes. Se ha descrito buena correlación entre nivel de F.S. y número de transfusiones recibidas (Lipschitz et al.). En 5 politransfundidos hallamos F.S. que variaron entre 340 y 2.410 ng/ml (sin publicar).

F.S. y hierro teñible en Médula Ósea: este punto es de especial interés para el hematólogo práctico. Diversos autores han establecido que existe gruesa correlación entre el nivel de F.S. y la estimación visual del hierro coloreable en MO. Conviene mencionar el estudio de Ali y col. en una población mixta de 175 pacientes internados. Ninguno con F.S. menor de 12 ng/ml tuvo Fe coloreable en MO. De ahí se deduce que concentraciones de F.S. menores que 10 ng/ml indican deficiencia de Fe. Pero la situación inversa no es válida: encontraron pacientes cuya MO no mostraba hierro teñible con F.S. normal o elevada.

Esta aparente discrepancia fué estudiada en la Artritis Reumatoidea (AR) por dos grupos de investigadores. Bentley y Williams hallaron que pacientes con AR cuya MO mostraba hierro coloreable, tenían 20 ng/ml de F.S. o más; y en general, tenían concentraciones de F.S. superiores al rango que se ve normalmente en pacientes con deficiencia de hierro. Smith y col. hallaron que si bien el 60% de 35 pacientes con AR tenían muy poco Fe y éste no se demostraba en la MO, correlacionaba bien con la F.S. si se aceptan valores de F.S. "normales" más altos para esta afección. Ninguno de los dos grupos de autores midió realmente el hierro de depósito extramedular (tejidos sinoviales, ganglios linfáticos) demostrados en esta patología, cuya disponibilidad para la síntesis de Hb se desconoce. Desde un punto de vista práctico, se puede usar la F.S. para detectar deficiencia de hierro en la AR, pero el rango debe ser ajustado a aumentos leves de F.S. que puedan reflejar deposición extramedular de hierro. En suma, los niveles de F.S. normales en la AR no excluyen respuesta a la ferroterapia, si otros parámetros del status de hierro (ferremia, % saturación) indican deficiencia de Fe.

También en los renales con diálisis crónica se han descrito casos sin hierro coloreable en MO, con F.S. normal o elevada (Hussein y col., Craswell y col., Mirahamadi y col.). No se ha aclarado aún la causa de esta paradoja aparente. Desde un punto de vista práctico, F.S. inferiores a 40 ng/ml indican en los renales deficiencia de hierro y los pacientes deben ser sometidos a ferroterapia.

F.S. y procesos crónicos: en los procesos crónicos existirá una incapacidad del SRE para entregarle a la transferrina del suero hierro proveniente de la degradación de la hemoglobina, lo que lleva a la situación descrita como "Anemia de los Procesos Crónicos", caracterizada por anemia normo o hipocrómica, ferremia baja y aumento de los depósitos de hierro en SRE. En tales casos, la F.S. refleja la cuantía del hierro de depósito reticuloendotelial. Walsh

y Frederickson demostraron la utilidad de la determinación de F.S. para individualizar las anemias debidas a procesos crónicos y las causadas por deficiencia de hierro, dentro del conjunto de "anemias hiposiderémicas".

Nosotros, de un total de 29 mujeres adultas hiposiderémicas pudimos separar 20 casos con deficiencia de Fe pura (F.S. entre 2,0 y 8,9 ng/ml; promedio = $4,28 \pm 2,32$), de 9 pacientes con saturación de transferrina menor que 20% cuyos diagnósticos comprendían pancreatitis aguda o crónica, colecistitis aguda o crónica, sepsis generalizada, EES y PTI, en quienes la F.S. varió entre 54 y 572 ng/ml, siendo en todos los casos superior al promedio + 2DS, de un grupo de mujeres sanas, veinte, que sirvieron de control ($\bar{x} = 28,63 \pm 6,64$ ng/ml). En tal sentido, la F.S. se mostro útil para la interpretación de hiposideremias aún en cuadros agudos. (Ver más adelante "F.S. e inflamación").

F.S. y Hemocromatosis: a) en pacientes con la enfermedad bien establecida se han comunicado cifras de F.S. altas, generalmente superiores a 1000 ng/ml.

b) Durante las sangrías terapéuticas, la F.S. tiende a bajar, aunque al comienzo puede presentar oscilaciones, al acercarse a la deficiencia de hierro tisular, cae progresivamente hasta cifras de 10 ng/ml. Índice de eficacia del programa de sangrías efectuado es el mantenimiento de la F.S. entre 10 y 20 ng/ml.

Se ha sugerido que las oscilaciones iniciales en el nivel de la F.S. al efectuar sangrías podrían deberse a mayor síntesis de ferritina estimulada por las sangrías en sí, o a cambios en los perfiles de isoferritinas con modificación de las características inmunológicas de la F.S.

c) Cuando los pacientes reacumulan otra vez hierro, se produce un lento incremento de la F.S., a diferencia de la ferremia, el % de saturación y el hierro quelable, que aumentan rápida y precozmente.

Esto se debería a una desproporción entre el incremento del pool de hierro de la transferrina y el del hierro quelable, por un lado, y el total de hierro del organismo, por otro. En esta situación la F.S. refleja el total del hierro de la economía, opinión sostenida por Beemish y col.

d) El aspecto que mayor interés (y esperanzas) suscitó la determinación de F.S. en relación a la hemocromatosis idiopática, fué establecer su valor en el estado pre-cirrótico de la afección, o sea, en la detección precoz de los pacientes afectados. En un comienzo se creyó que la F.S. resultaba la prueba más simple e inocua a tal fin. Se hallaron niveles de F.S. altos en parientes de pacientes con hemocromatosis idiopática, estudiados en un total de 43 familias (Halliday y col.). Luego se demostró que por sí sola, la F.S. no basta para detectar la enfermedad precozmente (Cartwright y col. citado por Halliday). La bp. hepática es la que en definitiva asegura el diagnóstico. Se aconseja realizarla si el

rastreo con ferremia, % de saturación y F.S. da uno más índices de probable compromiso (Finch, 1980).

Nosotros hallamos en esta patología: en un paciente sin tratar la F.S. fué de 830 ng/ml; un varón sangrado en 30 litros tuvo F.S. de 1.400 ng/ml, con ferremia y % de saturación normales. De 4 sujetos hijos de pacientes afectados, dos tuvieron F.S. significativamente elevada; uno, próxima al rango superior normal, y la restante, embarazada de cinco meses y con antecedentes de metrorragias, F.S. en cifras de deficiencia de hierro.

F.S. o Inflamación: El nivel de F.S. puede aumentar durante el curso de inflamaciones agudas, o como vimos antes, crónicas. Es interesante el trabajo de Elin, Wolff y Finch, donde se demostró elevación significativa de la F.S. acompañada por disminución de la ferremia, durante respuestas febriles controladas, a endotoxina bacteriana o a etiocolanolona i.m. Se demostró que un sólo episodio febril puede inducir en el hombre cambios rápidos y prolongados (hasta 10 días) en la F.S. y la ferremia. Konijn y col. demostraron un aumento rápido pero pasajero en la síntesis de ferritina en hígado y bazo de ratas en quienes se produjo inflamación por inyección de turpentina. Esto indica similitud entre la ferritina (tisular) y las proteínas de la fase aguda.

F.S. y Ferroterapia: Al dar Fe. oral en dosis altas (400 mg Fe/día) durante tres semanas, se hallaron niveles de F.S. de hasta 25 ng/ml durante el lapso de administración del hierro. (Charlton y col.). Esto se debería a que la absorción intestinal de hierro en exceso supera la capacidad de la M. ósea roja para aceptar todo el hierro absorbido y se produce así incremento en la síntesis de ferritina.

Al dar Fe. parenteral se ha visto que una dosis de 500 mg. i.m. produce incrementos en la F.S. de hasta 5 o 10 veces el valor inicial, y que la ferremia también se eleva. El nivel alto de F.S. puede mantenerse hasta tres semanas, por síntesis de ferritina incrementada, y sin que refleje con fidelidad el hierro de depósito (Birgegård y col.). La FS desciende luego a cifras bajas si no hay hierro teñible en M.O.

Kaltwasser y Werner comunicaron en 1980 que consideran útil la F.S. para monitorear los depósitos de hierro en la ferroterapia oral. En este estudio evaluaron F.S. antes y 4 semanas después de la administración oral de hierro durante 4 a 7 meses. Cinco sujetos recibieron 100 mg Fe/día y otros cinco, 200 mg Fe/día. Correlacionaron F.S. con absorción intestinal de hierro y con determinación histoquímica de hierro en M.O. Los 10 sujetos estudiados fueron voluntarios sangrados hasta depleción total de sus depósitos, y en dos de ellos se pudo calcular el hierro reaccumulado en los depósitos mediante la ferroterapia, por medio de flebotomías cuantitativas subsiguientes.

De estos resultados surge, para la práctica, que al monitorear la ferroterapia oral a dosis altas, el médico debe asegurarse que la F.S. se mantiene normal una vez suspendido el hierro por boca. En ca-

so de ferroterapia parenteral, esperar por lo menos tres semanas antes de determinar F.S. para evaluar los depósitos con fidelidad.

F.S. y Afecciones malignas: La implicación clínica de la determinación de F.S. para el serodiagnóstico del cáncer ha merecido gran interés en los últimos años. Se ha demostrado niveles altos de F.S. tanto en tumores sólidos como en procesos leucémicos. A veces, el efectuar determinaciones seriadas pareció ser útil para monitorear eficacia de tratamiento y pronóstico. Pero ya se dijo que puede haber aumento del nivel de F.S. en patología no maligna (inflamación, hepatopatía, cronicidad, hemocromatosis, diseritropoyesis).

Se ha demostrado que en su comportamiento isoeléctrico, las ferritinas del hígado y del bazo son "más básicas" que las ferritinas "más ácidas" del músculo cardíaco, riñón, placenta y las de las células HeLa. Asimismo, existe evidencia que la ferritina de células tumorales es más ácida que la ferritina del tejido normal correspondiente.

Se han comunicado ensayos inmunoradiométricos (IRM) específicos para las iso-ferritinas "más básicas" (de hígado o bazo normal) y para las iso-ferritinas "más ácidas" (de corazón y de células HeLa). Hazard y Drysdale sugirieron que el ensayo para iso-ferritinas más ácidas puede resultar valioso para detectar afecciones malignas. Sin embargo, trabajos posteriores demostraron que si bien esos ensayos específicos para iso-ferritinas más básicas o más ácidas son extraordinariamente específicos en sus reacciones con ferritinas tisulares, los ensayos para ferritinas de corazón y de células HeLa aplicados al siero demuestran que la F.S. se parece inmunológicamente a la ferritina de hígado o de bazo no sólo en los normales sino en pacientes con cáncer (Worwood, 1980).

Se ha comunicado que la determinación combinada de alfa-feto-proteína sérica y de F.S. aumenta la especificidad del serodiagnóstico de hepatomas (Linkesch y col., 1980).

Utilizando un kit comercial que emplea anticuerpo para hígado humano, de un total de 55 determinaciones de F.S. en casos con carcinomas de distinta localización, obtuvimos resultados elevados en el 71% de las determinaciones y normales en el 25%. El 4% de resultados con cifras subnormales se hallaron en pacientes que acusaban hemorragias importantes. (sin publicar).

F.S. y Control de Calidad de los Ensayos: Los resultados preliminares de un estudio en el que colaboran 22 laboratorios: seis muestras de suero dieron valores promedio concordantes intra e inter-ensayo. Pero las muestras de baja (5 ng/ml o menor) o alta (400 ng/ml o mayor) dieron coeficientes de variación inter-ensayos altos. Epidemiológicamente, es primordial la precisión para medir muestras de suero cuya concentración en ferritina sea baja (deficiencia de hierro), o alta (sobrecarga de hierro). A fines de 1980 se han comunicado resultados contradictorios en cuanto a precisión y reproducibilidad de la determinación con diferentes kits comer-

ciales (Lipshitz, Heilmann y col.; Maroschal y col.).

Resumen: la determinación de F.S. por métodos inmunorradiométricos permite la medición directa de un segmento del pool de ferritina corporal. Su concentración puede ser patológica en dos grandes grupos de circunstancias: I) Modificaciones del hierro de los depósitos (sobrecarga, depleción) y II) Síntesis de ferritina aumentada. Si no concurren ciertas condiciones (inflamación, infección, eritropoyesis inefectiva, hepatopatía, malignidad) es un buen índice del hierro de los depósitos. Asegurada la calidad del ensayo, su valor como índice de los depósitos es incontrovertible cuando resultan concentraciones subnormales. Esto la hace especialmente indicada en estudios de campo (epidemiología de la deficiencia de hierro), para un número grande de sujetos. La determinación combinada de α_2 -Fetoproteína sérica y de F.S. aumenta la especificidad del serodiagnóstico de hepatoma.

Notas: 1) Los resultados propios referidos fueron hechos en colaboración con la Dra. N.B.D. de Domingo y el Dr. A. Lazarowski.

2) Trabajo subvencionado en parte por la "Fundación Alberto J. Roemmers".

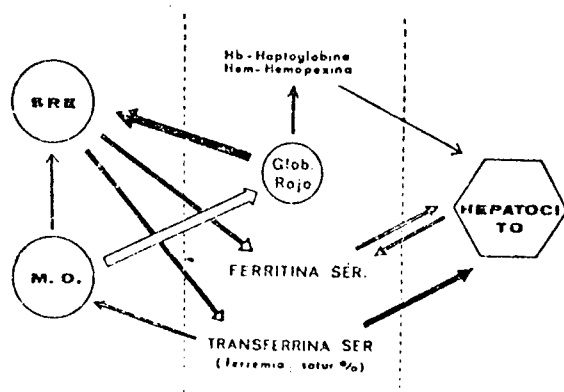


FIGURA 1

BIBLIOGRAFIA

- 1) - ADDISON, G.M. y col. J.Clin.Pathol. 25:326, 1972
- 2) - JACOBS, A. y col. Brit.Med.Jour. 4:206, 1972
- 3) - COOK, J.D. y col. Am.J.Clin.Nutr. 27:681, 1974
- 4) - FINCH, C.A. "Iron Metabolism" Ciba Symposium 51 New Series, p.201,
- 5) - SIMES, M.A. y col. Brit.J.Haemat. 28:7, 1974 1977
- 6) - CRICHTON, R.R. "Iron Metabolism and its Disorders" Workshop Conf.
Hoechst, vol.3:81, 1975
- 7) - HARRISON, P.M. y col. "Iron Metabolism" Ciba Symp. 51:19, 1977
- 8) - HALLIDAY, J.W. y col. "Progress in Hematology" vol.XI Ed.Elmer
B.Brown, Grune & Stratton, N.York, p.229, 1979
- 9) - PRIETO, J. y col. Gastroenterology 68:525, 1975
- 10) - EASTHAM, E.J. y col. Br.Med.J. 1:750, 1976
- 11) - JACOBS, A. y col. Br.J.Cancer 34:162, 1976
- 12) - MARCUS, D.M. y col. J.Natl.Cancer Inst. 55:791, 1975
- 13) - KEW?M.C. y col. Gut. 19:294, 1978
- 14) - HAZARD, J.T. y col. Nature 205:755, 1977
- 15) - ROCHNA VIOLA, E.M. y col. Rev.Biol.Med.Nucl. 11:51, 1979
- 16) - ROCHNA VIOLA, E.M. y col. Rev.Biol.Med.Nucl. 11:50, 1979
- 17) - LIPSCHITZ, D.A. y col. N.Engl.J.Med. 290:1213, 1974
- 18) - BENTLEY, D.P. y col. J.Clin.Path. 27:786, 1974
- 19) - ALI, M.A.M. y col. Can.Med.Assoc.J. 118:945, 1978
- 20) - SMITH, R.J. y col. J.Rheumatol. 4:389, 1977
- 21) - CRASWILL, P. y col. Austr.NZ J.Med. 8:38, 1978
- 22) - HUSSEIN, S. y col. Br.Med.J. 1:546, 1975
- 23) - HALLIDAY, J.W. y col. Lancet 2:621, 1977
- 24) - LEYLAND, M.J. y col. Lancet 2:1030, 1977
- 25) - BEAMISH, M.R. y col. Br.J.Haemat. 27:219, 1974
- 26) - CARTWRIGHT, G.E. y col. J.Assoc.Am.Phys., 1979 (citado ref.8)
- 27) - FINCH, C.A. y col. "Teaching Program del 18th Congr.Int.Soc.Hem.
y 16th Congr.Int.Soc.Blood Transf., Montreal, Quebec, Canada,
Agosto 1980 (pag.1)
- 28) - WALSH, J.R. y col. Am.J.Med.Sci. 273:193, 1977
- 29) - LIPSCHITZ, D.A. Abstracts del XVIII Congr.Soc.Int.Hem. y XVI
Congr.Soc.Int.Transf.Sang., Montreal, Quebec, Canada, Ag.1980 (p.228)
- 30) - HEILMANNY y col. Abstracts XVIII Congr.Int.Hem.Canada 1980 (p.114)
- 31) - MAKESCHAL, J.C. y col. Abstracts del XVIII Congr.Int.Hem.Canada
1980 (pag.114)
- 32) - ROCHNA VIOLA, E.M. y col. (sin publicar)