

EDITORIALES

Historia natural de la anemia en hemodiálisis

C. Quereda, L. Escribano *, R. Matesanz, L. Orofino, J. L. Teruel y J. Ortuño

Servicios de Nefrología y * Hematología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La anemia es uno de los elementos más frecuentes del síndrome urémico, encontrándose en forma constante en los enfermos en hemodiálisis (HD). En un trabajo que analiza 100.000 casos en HD de Estados Unidos, sólo el 3 % presentaban valores normales de hematócrito y hemoglobina¹. En nuestra experiencia, la incidencia es aún más baja: sólo el 1,5 % de los pacientes hemodializados no presentaban anemia².

Junto a su frecuencia, hay que destacar la importancia clínica del problema, responsable de buena parte de la morbilidad del enfermo dializado. La anemia es un componente patogénico fundamental de síntomas como la astenia, anorexia o sensación de frialdad, y su presencia agrava la situación cardiovascular, lo que obliga a realizar transfusiones reiteradas, principal determinante epidemiológico de la alta incidencia de hepatitis y otros problemas infecciosos en esta población³⁻⁵.

Está firmemente establecido que la causa fundamental de la anemia en la insuficiencia renal crónica (IRC) es una insuficiencia medular relativa, producida al disminuir la síntesis de eritropoyetina por el riñón enfermo^{4, 5}, hipótesis que se confirma plenamente por el éxito terapéutico de la eritropoyetina recombinante^{5, 6}. Sin embargo, no hay que olvidar que la anemia está determinada por múltiples factores, cuya diversa incidencia explicaría tanto la variabilidad individual como entre diferentes centros de HD y pautas de tratamiento^{7, 8}. El propio papel central del déficit de eritropoyetina, unido al artefacto producido por la terapéutica y la falta de estudios prospectivos y sistemáticos, hace que la importancia clínica del resto de los elementos determinantes de anemia en la IRC sea poco conocida.

Desde el inicio de nuestro programa de HD y hasta el comienzo de la era eritropoyética, hemos seguido un protocolo prospectivo para el control y tratamiento de la anemia, lo que nos ha permitido estudiar la importancia relativa de algunos de estos facto-

res. El propósito de este trabajo es resumir nuestra experiencia en este campo y su contraste con la referida en la literatura, en base al análisis realizado en un total de 127 enfermos durante cinco años de evolución^{2, 9-12}.

Estudios en médula ósea

La médula ósea del enfermo en HD se caracteriza por su pobreza semiológica y los pocos cambios experimentados con el tiempo.

La tabla I muestra el resultado del estudio evolutivo en aspirados medulares de nuestros pacientes en HD. El porcentaje relativo de elementos de la serie roja se encuentra habitualmente dentro de límites normales; mostrando un adecuado gradiente madurativo. Pero en un tercio de los casos existían rasgos diseritropoyéticos (defectos de tinción, desflecamientos, puentes intercitoplasmáticos, etc.), probablemente indicativos de defectos en la hemoglobinización. La presencia de células con características megaloblásticas es infrecuente en nuestra serie (inferior al 2 %) y los niveles de ácido fólico sérico e intraeritrocitario y de vitamina B₁₂ eran normales o altos¹² en todos los enfermos estudiados. Al contrario de lo que sucede con el patrón citológico —muy estable—, la evolución de los depósitos de hierro experimenta grandes cambios en HD. El porcentaje acumulativo de casos con disminución de los depósitos férricos va incrementándose con el tiempo, representando el 71 % del total de casos. Los sideroblastos se encuentran con frecuencia disminuidos y se correlacionan con los depósitos de hierro ($r = 0,31$; $p < 0,01$). Sin embargo, la asociación entre ambos elementos es muy pobre y carente de utilidad para el diagnóstico de ferropenia. En algunos estudios medulares coexistía un descenso del porcentaje de sideroblastos con depósitos de hemosiderina normales o elevados y con alteraciones citológicas sugestivas de defectos de hemoglobinización. Este patrón ha sido observado por otros autores^{13, 14, 17, 25}, interpretándose como un signo de mala incorporación del hierro a los eritroblastos, como sucede en otros procesos con alteración del metabolismo del hierro.

Un tema clave para el estudio de la anemia en si-

Correspondencia: Dr. C. Quereda.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

Tabla 1. Hemodiálisis. Estudio evolutivo de serie roja y depósitos de hierro en aspirados medulares

Tiempo de hemodiálisis		Basal	6 meses	1 año	2 años
Número de estudios	n =	107	78	64	38
— Serie roja (% CG)	$\bar{x} \pm DS$	25 \pm 8,6	27 \pm 8,2	25 \pm 5,2	27 \pm 10,1
— Relación mieloeritroide	\bar{x}	2,4/1	2,1/1	2,4/1	2,1/1
— Proeritroblastos (% CG)	$\bar{x} \pm DS$	1,2 \pm 1,8	1,1 \pm 0,9	0,9 \pm 0,9	1,0 \pm 1,2
— Eritroblastos:					
Basófilos (% CG)	$\bar{x} \pm DS$	2,4 \pm 1,8	2,1 \pm 2,5	2,0 \pm 2,3	2,0 \pm 2,1
Policromatófilos (% CG)	$\bar{x} \pm DS$	11,6 \pm 4,7	11,2 \pm 4,7	11,5 \pm 4,1	12,0 \pm 5,0
Ortrocromáticos (% CG)	$\bar{x} \pm DS$	8,4 \pm 5,0	9,9 \pm 3,0	8,9 \pm 4,0	10 \pm 4,0
— Rasgos diseritropoyéticos	n (%)	32 (35)	25 (32)	16 (25)	13 (34)
— Sideroblastos disminuidos	n (%)	37 (39)	35 (45)	26 (41)	17 (45)
— Sideroblastos aumentados	n (%)	17 (16)	6 (8)	11 (17)	5 (13)
— Sideroblastos patológicos	n (%)	18 (17)	13 (19)	7 (11)	4 (10)
— Depósitos Fe disminuidos (1).	n (%)	25 (23)	34 (43)	41 (64)	27 (71)
— Depósitos Fe aumentados (1).	n (%)	8 (7)	5 (6)	6 (9)	4 (10)

(% CG) = % celularidad global. (1) Acumulativos.

tuación de IRC se refiere al valor que tienen los parámetros hematológicos tradicionales para estimar los depósitos medulares de hierro. En nuestro trabajo se objetiva una correlación significativa entre la hemosiderina medular y los valores de ferritina (Ft) ($r = 0,86$), transferrina ($r = -0,49$), índice de saturación de la transferrina ($r = 0,36$), sideremia ($r = 0,42$), TIBC ($r = 0,42$) y VCM ($r = 0,34$). Pero con excepción de la Ft, que presenta una estrecha asociación con el hierro medular, el resto de los parámetros muestra una gran superposición de sus valores individuales, de tal forma que en la práctica clínica la situación de los depósitos medulares en enfermos con IRC puede inferirse del nivel de Ft sérica, pero no del resto de los parámetros estudiados^{13-16, 18, 19, 23, 25}. Por otra parte, es importante destacar que los valores de referencia para Ft en la población urémica son diferentes a los encontrados en el resto de la población. Esto sucede especialmente en relación al límite de ferropenia que es más alto en enfermos con IRC^{15, 16, 18, 19}. De acuerdo con nuestros datos^{2, 10, 11}, en el enfermo en HD, éste se sitúa alrededor de 50 ng/ml, límite por debajo del cual puede considerarse que existe una disminución de las reservas corporales férricas.

Evolución de la anemia. Necesidades transfusionales

Se ha discutido si la HD tiene o no alguna incidencia por sí misma en la evolución de la anemia de la IRC. En este sentido sabemos que la adición de suero urémico en cultivos de médula ósea inhibe la eritropoyesis en presencia de factores estimulantes de la misma, incluida la eritropoyetina²⁰. Sin embargo, muchos autores discuten la especificidad de este fe-

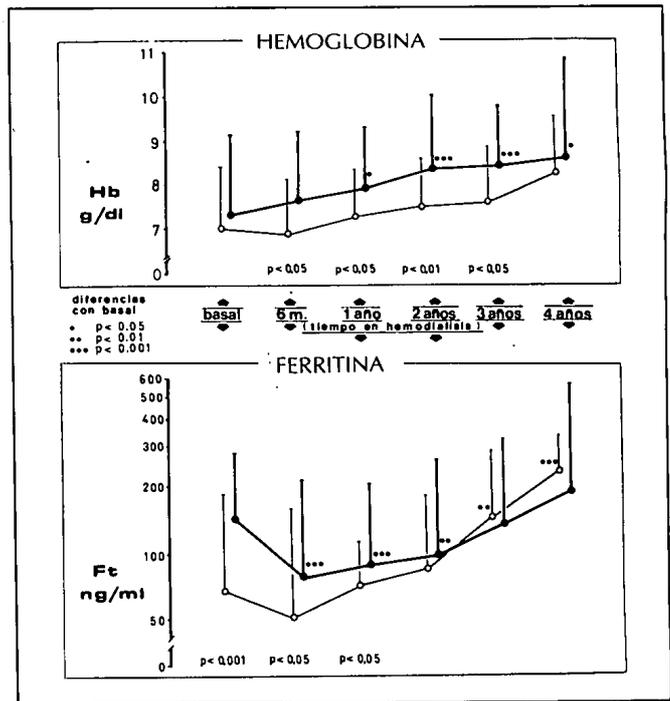


Fig. 1.—Evolución global de hemoglobina y ferritina en hemodiálisis en 81 varones (círculo negro) y 46 mujeres (círculo vacío). Las diferencias entre ambos sexos se indican en cifra. Las diferencias de cada momento evolutivo con la basal, con asteriscos: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

nómeno, en el que han sido implicados como inhibidores la PTH, spermína y ribonucleasa⁵. Por otra parte, disponemos de pocos trabajos controlados que permitan trasladar esta observación experimental a la clínica.

Las discrepancias sobre el tema se sustentan en la dificultad de analizarlo fuera del contexto de la influencia de factores terapéuticos o de otras circuns-

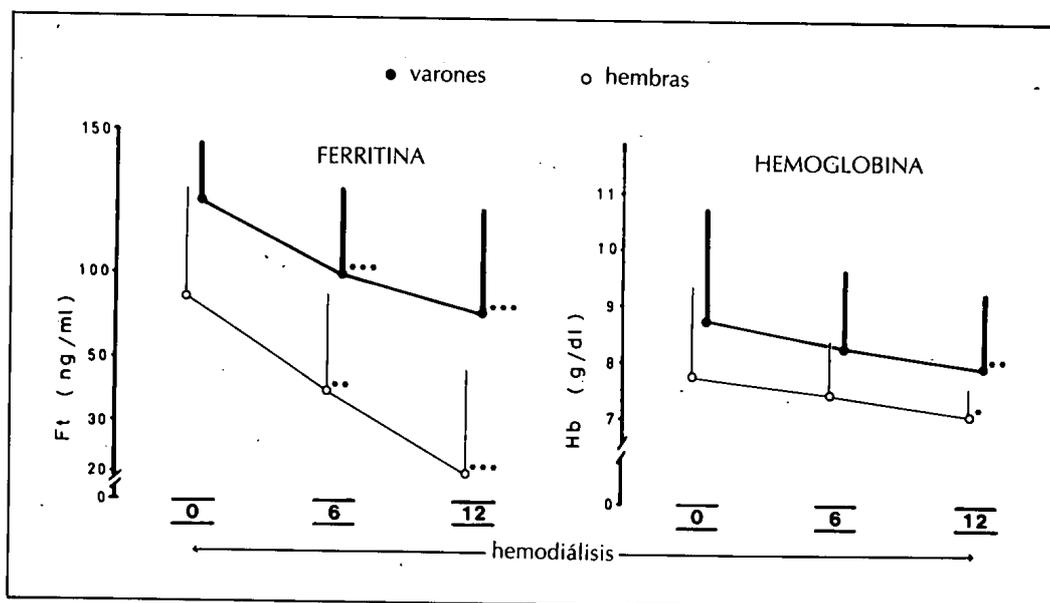


Fig. 2.—Evolución de ferritina y hemoglobina en 27 hombres (círculo negro) y 11 mujeres (círculo vacío) no tratados durante su primer año en HD. Se indican las diferencias con la basal: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

tancias relacionadas con las características fisicoquímicas del procedimiento. No obstante, a nuestro juicio, existe evidencia de que la diálisis insuficiente agrava la anemia de la IRC. En este sentido, el estudio cooperativo USA sobre la anemia en hemodiálisis⁷, mostraba que existía una relación inversa entre hemoglobina y urea prediálisis y también se han encontrado diferencias relacionadas con la modalidad y características del tratamiento dialítico^{7, 8, 20}.

En nuestra propia serie se pone de manifiesto la dificultad de este análisis. El conjunto de la pobla-

ción estudiada (fig. 1) experimenta un aumento en su concentración de hemoglobina (Hb), que ya es significativo al año de iniciado el tratamiento. A partir de este momento se mantiene estable en valores medios superiores a 8 g/dl ($8,4 \pm 1,2$ g/dl en enfermos con cuatro años de evolución). Pero si tenemos en cuenta exclusivamente a aquellos enfermos que no han recibido ningún tratamiento para su anemia ni transfusiones, la situación es distinta: estos casos desarrollan inevitablemente ferropenia y un empeoramiento de su anemia (fig. 2). La población en HD no tratada para su anemia tiende, pues, a adoptar una distribución bimodal. De un lado, enfermos ferropénicos; de otro, politransfundidos con tendencia a la hemosiderosis, y en ambos casos, como mostraremos más adelante, su nivel de Hb sería mejor, adoptando una política terapéutica adecuada.

Por otra parte, existe una considerable variabilidad individual en relación con la intensidad de la anemia. El 48 % de nuestros enfermos estables presentan valores de Hb entre 8 y 12 g/dl y el 42 % entre 6 y 8 g/dl, mientras que sólo en el 8 % la Hb era inferior a 6 g/dl y en el 2 % superior a 12 g/dl. En última instancia desconocemos la causa de estas diferencias, aunque pueden ponerse de manifiesto algunos condicionantes epidemiológicos, como la edad (los niños presentaban valores inferiores de Hb y Hto y mayores índices transfusionales), el sexo (las mujeres premenopáusicas eran más anémicas que los varones y que las mujeres posmenopáusicas) y la etiología de la IRC (los enfermos con poliquistosis renal son significativamente menos anémicos y sus necesidades transfusionales son menores^{2, 10}).

Otra forma de analizar la evolución de la anemia

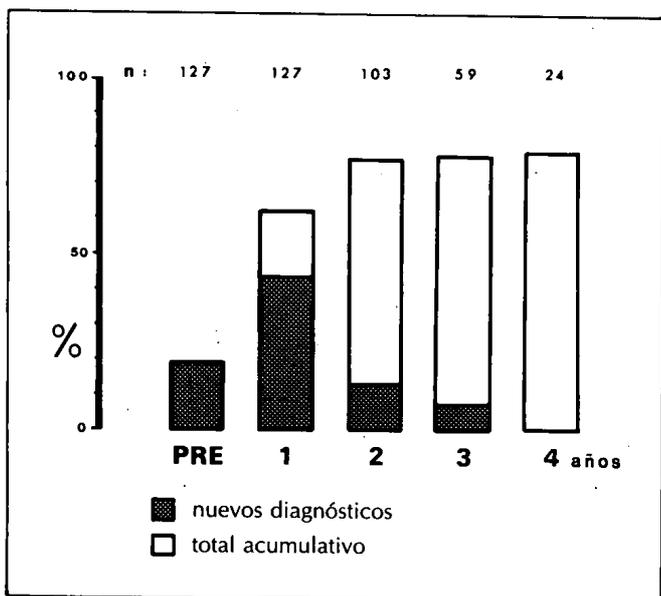


Fig. 3.—Desarrollo de ferropenia en hemodiálisis. Se indica el porcentaje de casos según el momento en el que se realiza el diagnóstico y el total acumulativo de los mismos.

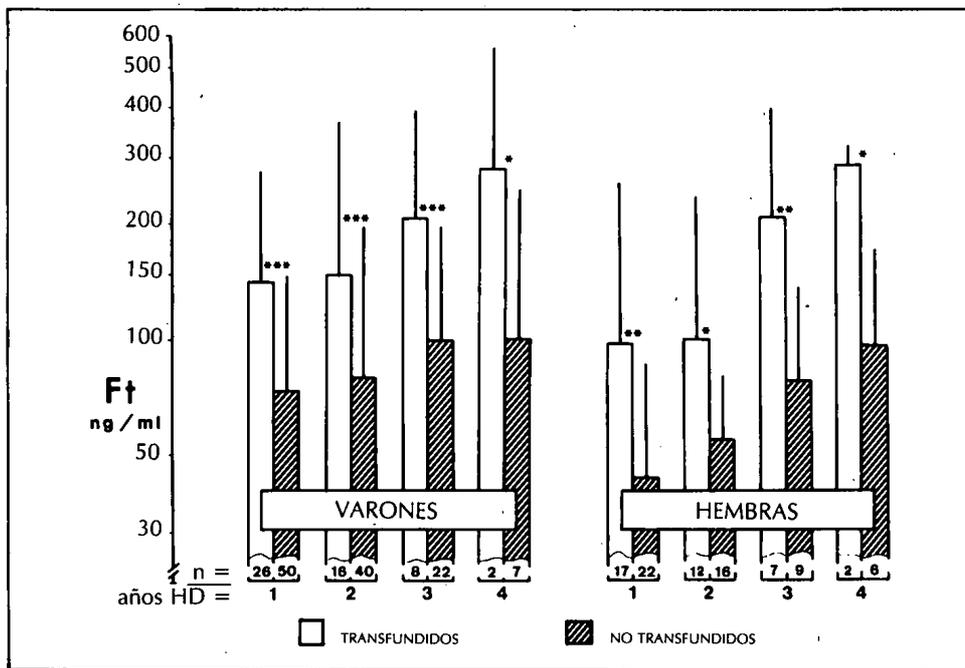


Fig. 4.—Comparación de los niveles de ferritina de enfermos en hemodiálisis en diferentes momentos evolutivos, según hubieran recibido o no transfusiones. Diferencias: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

en HD la constituye el análisis de las necesidades transfusionales. Estas fueron evaluadas en el conjunto de nuestros enfermos en 1,72 unidades enfermo-año, siendo mayores en mujeres que en hombres ($2,5 \pm 3,7$ vs $1,3 \pm 2,5$, $p < 0,05$), fundamentalmente porque las transfusiones por hemorragia son mayores en aquéllas ($1,3 \pm 3,1$ vs $0,6 \pm 0,9$, $p < 0,05$), debido a que las metrorragias constituyen una importante causa de pérdida sanguínea durante el primer año de HD. Sin embargo, la diferencia desaparece durante el segundo año y las indicaciones transfusionales por anemia sintomática son similares en ambos sexos. Por otra parte, los índices transfusionales fueron superiores en niños ($3,1 \pm 2,7$, $p < 0,001$) que en adultos.

Durante toda la evolución controlada recibieron transfusiones en alguna ocasión el 55 % de los enfermos. Las necesidades transfusionales disminuyen progresivamente con el tiempo en HD, y esto se manifiesta tanto en el porcentaje de enfermos transfundidos durante el año, que pasa del 37 % en el primer año al 18 % en el cuarto, como en los índices transfusionales, que pasan de 1,94 (un año) a 0,5 (cuatro años).

Podemos, pues, resumir todo lo expuesto diciendo que en el conjunto de nuestros enfermos las necesidades transfusionales —y, por tanto, la intensidad de la anemia— disminuyen. Esto no debe ser atribuido a un efecto en sí del procedimiento, sino a la conjunción de varios factores: adecuación del tratamiento y, por tanto, mejoría de los niveles de Hb y Hto,

disminución de las metrorragias en el grupo de mujeres premenopáusicas y, probablemente, mejor tolerancia individual a la anemia, lo que conlleva una disminución de las necesidades transfusionales y secundaria mejoría de la propia anemia²¹.

Desarrollo de ferropenia

El análisis del desarrollo de ferropenia en nuestra serie (fig. 3) pone de manifiesto la importancia cuantitativa del problema: un 76 % de los enfermos han alcanzado valores subnormales de Ft en algún momento de su evolución. Por otra parte, el fenómeno es muy precoz: la mayoría de los casos lo desarrollan durante el primer año de tratamiento. La incidencia de ferropenia es muy variable en las distintas series publicadas, oscilando entre el 9 y el 80 %^{2, 3, 9-11, 13, 16, 18, 19, 23, 24-26}, sin duda en relación con la estrategia terapéutica utilizada.

Sin duda uno de los principales condicionantes del déficit de hierro en estos enfermos es la sangría producida por la propia técnica hemodialítica, reconocida por todos los autores que se han ocupado del tema, aunque con notable variabilidad en la cuantía de la misma, que oscila entre 1.200 y 8.000 ml por enfermo-año. En un estudio realizado en nuestro servicio², la pérdida por este concepto (rotura o trombosis del dializador y líneas, pérdidas por venipunción, sangre para determinaciones analíticas, etc.) se estimó en 1.627 ml, con una gran variabilidad indivi-

dual (684-3.508 ml), lo que representa un balance negativo anual de 488 mg de hierro elemento (205-1.052 mg).

Otra causa de anemización la constituyen las hemorragias externas: casi un tercio de nuestros pacientes presentó algún episodio que requirió transfusión, siendo éstas más frecuentes en mujeres que en hombres debido a la alta incidencia de metrorragias.

La evolución de la Ft en pacientes no tratados durante el primer año de HD (fig. 2) demuestra también la importancia de la depleción férrica. El decremento anual medio en estos casos equivale a 123 (54-198) ng/ml en mujeres y a 84 (41-127) ng/ml en varones, explicándose esta diferencia por la pérdida menstrual y alta incidencia de metrorragias durante este período. Se estima que el descenso de 1 ng/ml de ferritina equivale a la pérdida de 8 mg de hierro-depósito²², lo que supone una disminución de las reservas férricas en nuestros pacientes de 984 mg (432-1.584) en mujeres y de 672 mg (328-1.016) en hombres. Es evidente que el hierro procedente de los alimentos no es suficiente para mantener el balance férrico en estos casos, lo que nos lleva a considerar la importancia de la profilaxis de la ferropenia en enfermos sometidos a tratamiento hemodialítico.

De nuestros estudios^{2, 9-11} se desprende que unos dos tercios de los enfermos en HD necesitan suplementos de hierro para evitar la ferropenia. El suplemento necesario puede ser muy variable en términos individuales. La dosis media calculada en nuestros enfermos no tratados es de 50 mg/día en hombres y 70 mg/día en mujeres, dosis similar a la recomendada por otros autores^{23, 24}. Estas dosis para la profilaxis de la ferropenia son, naturalmente, muy inferiores a las necesarias para el tratamiento de la depleción establecida, en la que aparte de compensar las pérdidas diarias, es necesario replecionar las reservas.

Por otra parte, existe una cierta relación entre la actividad eritropoyética y el desarrollo de ferropenia. Esto se debe a que la demanda medular de hierro aumenta con la producción eritrocítica y a que las transfusiones constituyen una fuente suplementaria de aporte férrico en los enfermos más anémicos. Ejemplos clínicos de este fenómeno lo constituyen el desarrollo de ferropenia en enfermos respondedores al tratamiento anabolizante³⁷, tras la mejoría de la anemia tratada con eritropoyetina⁵ y en la recuperación de la misma después de un trasplante renal³⁸.

Sobrecarga de hierro. Transfusiones y HLA

La mayor parte de los estudios realizados^{18, 23-25} encuentran un aumento de la Ft sérica con el tiempo en HD. Esto ha sido confirmado en nuestra serie^{2, 11}, en la que después de un descenso inicial (primer semestre) relacionado con la estrategia terapéutica, se

observa un progresivo incremento de ésta (fig. 1). Este aumento de la Ft se ha relacionado con el hierro administrado por vía parenteral^{13, 15, 18, 23, 25}. Nosotros encontramos que existe una correlación lineal entre Ft sérica e índice transfusional y los niveles de ésta son más altos en los enfermos transfundidos en todos los momentos evolutivos (fig. 4). Por otra parte, existía una clara relación individual entre los valores de Ft y las unidades de sangre recibida: sólo el 7 % de los casos con índices transfusionales inferiores a dos unidades enfermo-año presentaban valores supranormales de Ft, mientras que esto sucedía en el 88 % de los casos con índices superiores a cuatro unidades enfermo-año, y todos los casos con Ft superiores a 1.000 ng/ml habían recibido más de diez unidades transfusionales. Esta relación con el hierro parenteral explica la baja incidencia de casos con Ft elevada en nuestra serie (20 % de los enfermos al quinto año de HD, sólo el 4 % con niveles superiores a 1.000 ng/ml), a diferencia de la de otros grupos caracterizados por la administración iterativa de hierro i.v. o transfusiones^{13, 15, 18, 23}.

Pero aparte del aporte de hierro parenteral, se ha discutido que la incidencia de hemosiderosis en HD pudiera estar condicionada por factores genéticos. La hemosiderosis idiopática se asocia a los antígenos del sistema HLA A₃, B₇ y B₁₄²⁶ y Bregman y cols.²⁷ encuentran que los enfermos en HD con algunos de estos alelos presentan niveles de Ft más altos que los que no eran portadores de los mismos, junto con importante sobrecarga de hierro medular. Esta asociación entre «alelos de hemocromatosis» y niveles de Ft fue confirmada por otros²⁷⁻²⁹ y por nosotros mismos³⁰.

Otras circunstancias relacionadas con la anemia en HD

La intoxicación alumínica puede producir una anemia microcítica con agravamiento de la anemia³¹, habiéndose comprobado por nuestro grupo³³, al igual que otros³², que el tratamiento con dexferroxamina produce un aumento del volumen corpuscular medio, así como del hematócrito y hemoglobina de los enfermos tratados, produciéndose un descenso de la Ft y de las necesidades transfusionales paralelos a la mejoría de la anemia.

Al igual que en la intoxicación alumínica, otros factores relacionados con el líquido de diálisis han sido implicados en la génesis de la anemia en HD. Entre ellos los mejor conocidos son aquellos que actúan a través de un mecanismo hemolítico, como la concentración de cioraminas en el dializado, la temperatura del mismo o su tonicidad^{3-5, 34}.

Por otra parte, ha sido descrito que la incidencia de hepatopatía puede mejorar la anemia de los enfer-

mos en HD³⁹. Esta observación no coincide, sin embargo, con nuestra experiencia². En una serie de casos con hepatitis aguda seguidos por nosotros, la Ft sérica extraída en el momento en que se detecta la elevación de enzimas hepáticas, es superior a la basal inmediatamente anterior (180 vs 79, $p < 0,05$), descendiendo a partir de entonces de forma que no se encuentran diferencias significativas al tercero ni al sexto mes. No hemos encontrado, por el contrario, diferencias significativas en la concentración de Hb o Hto. Por otra parte, nuestros enfermos portadores de hepatitis crónica estaban más anémicos, habían recibido más transfusiones y presentaban niveles más altos de Ft que el resto del grupo.

Efecto de la terapéutica

Antes de la introducción de la eritropoyetina, el arsenal terapéutico de la anemia en HD quedaba en la práctica limitado a la ferroterapia, al uso de anabolizantes y a las transfusiones. La mayoría de los autores coinciden en señalar que el tratamiento con hierro en pacientes ferropénicos en HD produce una sustancial elevación de los niveles de Hb y Hto^{17,18,23,24}, aunque algunos consideran que esta mejoría es insignificante y carente de interés clínico. Por otra parte, se ha discutido cuál es el mejor procedimiento para la selección de casos a tratar sobre la vía de administración y sobre el control del tratamiento.

Nosotros hemos mostrado¹¹ que la terapéutica con hierro mejora la anemia de los enfermos ferropénicos en HD y que éstos presentan, en todos los momentos evolutivos, valores de Hb y Hto superiores a los de los ferropénicos no tratados. Sin embargo, el resultado terapéutico es muy variable. En aproximadamente la cuarta parte de los casos no se produce respuesta clínica significativa, independientemente de la forma terapéutica utilizada. En algo más de la mitad de los enfermos, el incremento de Hb es moderado, oscilando entre 1,1 y 3 gr/dl y, por último, en otra cuarta parte se observa una buena respuesta con incrementos superiores a 3 g/dl. En nuestra serie los resultados en relación a la anemia son similares al utilizar ferroterapia oral o intravenosa. Sin embargo, Parker y cols.³⁵ encuentran una peor evolución de la anemia en enfermos tratados con hierro i.v., lo que atribuyen a que parte del hierro-dextrano permanece atrapado en el SRE, no disponible para la eritropoyesis. Esto, junto a un mayor riesgo de desarrollar una hemosiderosis secundaria y otros efectos indeseables, justifica la tendencia mayoritaria de la literatura contraria a la utilización sistemática del hierro parenteral en las unidades de HD.

El valor de Ft, por encima del cual no se produce respuesta terapéutica, coincide aproximadamente, en nuestra experiencia y en la de otros^{23,24}, con el lí-

mite de ferropenia (entre 40 y 50 ng/ml), superior al descrito por Beallo y cols.¹⁸, 30 ng/ml, e inferior al referido por Mirahmadi y cols.¹⁶, 105 ng/ml.

Una vez corregidos los aspectos carenciales de la anemia, los anabolizantes han constituido tradicionalmente la única alternativa terapéutica de la anemia en HD. El decanoato de nandrolona, el enantato de testosterona y la fluoximesterona son los preparados más utilizados^{3,4}. En nuestra experiencia, el 63 % de los casos tratados con decanoato de nandrolona experimentan respuestas significativas, con incrementos de Hb superiores a 1 g/dl y un descenso de las necesidades transfusionales ($2 \pm 2,4$ vs $0,4 \pm 1$ unidades enfermo-año; $p < 0,01$), pero al contrario que otras series en las que se consiguen mejorías prolongadas³⁶, en nuestros casos los niveles de Hb vuelven a valores similares a los basales unos meses después de suspendido el tratamiento. En cualquier caso los anabolizantes forman ya parte, sin duda, de la historia del tratamiento de la anemia en HD, pues las indicaciones de su empleo desaparecen tras la introducción de la eritropoyetina.

Sin duda, hemos comenzado una nueva era para el conocimiento y para el manejo de la anemia de los enfermos en HD. Pero el hito que supone la irrupción de la eritropoyetina en el arsenal terapéutico no sólo no disminuye la importancia del conocimiento del resto de los determinantes de la anemia, sino que los revaloriza, al constituirse en protagonistas de una situación que antes ocupaba, casi en exclusiva, la hipoplasia medular causada por el déficit medular.

Bibliografía

1. Charles G, Lundin AP, Delano BG, Brown C y Friedman EA: Absence of anemia in maintenance hemodialysis. *Int. J Artif Organs* 4:277-279, 1981.
2. Quereda C: Estudio prospectivo de las reservas férricas en hemodiálisis y trasplante renal. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1984.
3. Fried W: Haematological complications of chronic renal failure. *Med Clin North Am* 62:1363-1369, 1978.
4. Esbach JW: The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effect of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-148, 1989.
5. Fischer JW: Mechanism of the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 25:106-111, 1980.
6. Winnearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2:1175-1178, 1986.
7. Santiago GC, Sreepada TK y Laird NM: Effect of dialysis therapy on the hematopoietic system. The National cooperative dialysis study. *Kidney Int* 13:S.95-S.100, 1983.
8. De Paepe MJB, Schelstraete KJH, Bengoir SMG y Lameire NH: Influence of continuous ambulatory peritoneal dialysis on the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 23:744-748, 1983.
9. Escribano L, Quereda C, Matesanz R, César JL, Orofino L, Losada M, Odriozola J y Ortuño J: Resultados preliminares

- de un programa terapéutico prospectivo de control de la anemia en una unidad de diálisis de nueva creación. *Sangre* 25:697-705, 1980.
10. Quereda C, Escribano L, Vila T, Marcén R, García J, Estébanez C, Matesanz R, Navarro JL y Ortuño J: Valor de la determinación de ferritina sérica para el diagnóstico de ferropenia en enfermos urémicos. *Sangre* 26:447-455, 1981.
 11. Quereda C, Matesanz R, Orofino L, Escribano L, Gallego N, Villa T, Villafruela J y Ortuño J: Estudio de la evolución de los depósitos de hierro en enfermos dializados. *Nefrología* 2:107-113, 1982.
 12. Matesanz R, Vila T, Quereda C, Avila J, Losada M, Navarro JL y Ortuño J: Folic acid supplements in hemodialysis patients. *Abst EDTA XVIII*:72, 1981.
 13. Hussein S, Prieto J, O'Shea AV, Hoffbrand RA, Baillaed RA y Moorhead JF: Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and hemodialysis. *Br Med J* 1:546-548, 1975.
 14. Tabernero JM, Rodríguez JL, Macías JF, Corbacho A, Bondía A, Sánchez S, Juanes A y Castro S: Metabolismo del hierro en la insuficiencia renal crónica. *Sangre* 25:657-664, 1980.
 15. Aljama P, Ward MK, Pierides AM, Eastham EJ, Ellis HA, Feest TG, Conceicao S y Kerr DNS: Serum ferritin concentration: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 10:101-104, 1978.
 16. Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL, Byer B, Borman JT y Rosen SM: Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *J Am Med Ass* 238:601-603, 1977.
 17. Escribano L y Sanz-Guajardo A: Hemodiálisis periódica, anemia y déficit de hierro. *Rev. Clin Esp* 168:83-85, 1983.
 18. Beallo R, Dallman PR, Schoenfeld PY y Humphreys MH: Serum ferritin and iron deficiency in patients on chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Organs* 22:73-77, 1975.
 19. Bell JD, Kinkaid WR, Morgan RG, Bruce H, Alperin JB, Sarles HE y Remmers AR: Serum ferritin assay and bone marrow iron stores in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Intern* 17:237-241, 1980.
 20. McGonigle RJS, Husserl F, Wallin JD y Fisher JW: Hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis effects on erythropoiesis in renal failure. *Kidney Int* 25:430-436, 1984.
 21. Eschbach JW, Adamson V y Cook JD: Disorders of red blood cell production in uremia. *Arch Inter Med* 126:812-815, 1970.
 22. Finch CA y Huebers H: Perspectives in iron metabolism. *New Eng J Med* 306:1520-1528, 1982.
 23. Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Ledingham JGG y Oliver DO: Iron metabolism in hemodialysis patients. *Quat J Med* 191:369-391, 1979.
 24. Lynn KL, Mitchel TR y Shepperd J: Serum ferritin concentration in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 14:124-127, 1980.
 25. Marco JE, Alarcón A, Morey C, Piza C, Bestard J, Maraita S, Galmes A y Dalmau M: Serum ferritin in hemodialysis. *Nephron* 32:57-59, 1982.
 26. Basset ML, Halliday JW, Powell LW y Doran T: Early detection of idiopathic hemochromatosis: relative value of serum ferritin and HLA typing. *Lancet* ii:4-7, 1979.
 27. Bregman H, Gelfand MC, Winchester JF, Manz HJ, Knepshield JH y Schreiner GE: Iron-overload associated myopathy in patients on maintenance hemodialysis: a histocompatibility-linked disorder. *Lancet* ii:882-885, 1980.
 28. Gómez E, Ortega F, Peces R, Gago E, Marín R y Alvarez J: Serum ferritin in hemodialysis patients: role of blood transfusions and «hemochromatosis» HLA A₃, B₇ and B₁₄. *Nephron* 36:106-110, 1984.
 29. Hakim R, Stivelman JC, Schulman JC, Fosburg M, Wolfe L, Imber M y Lazarus M: Iron overload and mobilization in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 4:293-299, 1987.
 30. Quereda C, Teruel JL, Lamas S, Marcén R, Matesanz R y Ortuño J: HLA Antigens and Serum Ferritin in Hemodialysis Patients. *Nephron* 45:104-110, 1987.
 31. Short AIK, Winney RJ y Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Trasplant Assoc* 17:226-233, 1980.
 32. Praga M, Andrés A, De la Serna J, Ruilope J, Nieto J, Estenoz VG, Millet F, Arnaiz F y Rodicio JL: Improvement of anaemia with dexferrioxamine in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2:243-247, 1987.
 33. Felipe C, Rivera M, Orofino L, Matesanz R y Ortuño J: Effect of desferrioxamine on anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 3:105-106, 1988.
 34. Botella J, Traver JA, Sanz D, Torres MT, Sanjuán I y Zabala P: Chloramines, and aggravating factor in the anemia of patients on regular dialysis treatment. *Proc Eur Dial Trasplant Assoc* 14:184-191, 1978.
 35. Parker PA, Izard MW y Maher JF: Therapy of iron deficiency anemia in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 23:181-185, 1979.
 36. Neff MS, Goldberg RT, Slifkin AR, Fiser AR, Calamia V, Kaplan M, Sáez A, Gupta S y Mattoo N: A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Eng J Med* 304:871-875, 1981.
 37. Teruel JL, Quereda C, Martín E, Orofino L, Liaño F y Ortuño J: Tratamiento de la anemia no ferropénica en hemodiálisis mediante anabolizantes. *Nefrología* 3:273-278, 1983.
 38. Teruel JL, Lamas S, Vila T, Martín R, Quereda C, Marcén R y Ortuño J: Serum ferritin levels after renal Transplantation. *Nephron* 51:462-465, 1989.
 39. López JM, González C, Luño J, Alles A, Rexano M, Junco E y Valderrábano F: Asociación entre hepatopatía y mejoría de la anemia de pacientes en hemodiálisis periódica. *Nefrología* 2:35-39, 1982.