

Metabolismo del hierro

A. M.^a Fernández Rodríguez

Servicio de Nefrología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

El organismo maneja el hierro de manera exquisitamente conservadora y en un adulto con función renal normal las escasas pérdidas digestivas son equivalentes a la absorción gastrointestinal. Esta última puede modificarse por diversos factores, entre los que se encuentra el contenido de hierro en la mucosa duodenal, de forma que un descenso en las reservas férricas del organismo aumenta su absorción y un exceso de hierro la disminuye. No obstante, si se ingieren grandes cantidades, este último mecanismo compensador puede ser fácilmente sobrepasado¹.

El 67 % del contenido total del hierro del organismo se encuentra en el interior de los hematíes, incorporado a la molécula de hemoglobina (Hb) (2.000 mg), y el hierro de depósito representa tan sólo el 27 % del total (1.000 mg)¹. Tanto la absorción como el transporte de hierro se realizan a través de la transferrina, que además parece modular su distribución en los tejidos, depositándolo preferentemente en aquellos cuyas células tienen mayor número de receptores para la transferrina².

Además, en las personas con función renal normal, otros factores inciden en la distribución tisular del hierro. Entre ellos, los de mayor trascendencia clínica son los factores genéticos y el déficit de ácido ascórbico³⁻⁵.

La hemocromatosis primaria es una enfermedad hereditaria, causada por un gen anormal localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y fuertemente ligado al locus HLA. Se manifiesta por un aumento de la absorción del hierro de la dieta, que origina aumento de la saturación de la transferrina, aumento de la ferritina y de los depósitos de hierro en las células parenquimatosas^{4,6}.

La hemocromatosis secundaria suele estar relacionada con transfusiones repetidas o con la ingestión de grandes cantidades de hierro. La que aparece en algunos pueblos africanos que toman grandes cantidades de hierro se ha relacionado recientemente con un factor genético no asociado al HLA^{4,6,7}.

Metabolismo del hierro en la uremia

En los pacientes con insuficiencia renal, algunos aspectos merecen especial mención.

Aunque los trabajos de Eschbach y Gokal han demostrado que en la uremia la absorción gastrointestinal de hierro es similar a la de personas con función renal normal, en ellos las pérdidas son sensiblemente superiores, puesto que a las habituales (1 mg/día) hay que añadir las derivadas de la técnica de diálisis, que han sido estimadas entre 312 y 3.900 mg anuales. Si a esto añadimos otras posibles pérdidas, es posible comprender que los pacientes urémicos fácilmente desarrollan ferropenia que no siempre es compensada por la administración oral de suplementos de hierro⁸⁻¹².

Por otra parte, antes de la introducción de la eritropoyetina (rHuEPO), las transfusiones eran imprescindibles en algunos pacientes. Como las transfusiones suprimen la secreción de EPO endógena, las necesidades transfusionales se acentuaban todavía más en estos pacientes¹³.

Así, en la mayoría de las unidades de diálisis se establecían dos poblaciones: por una parte, aquellos ferropénicos que necesitaban aporte de hierro, y por otra, los politransfundidos con hemosiderosis.

Para evaluar la situación de los depósitos de hierro se ha utilizado en las dos últimas décadas la ferritina sérica, que está ampliamente aceptada como el mejor marcador de los depósitos tisulares de hierro¹⁴⁻¹⁹.

Esta afirmación, aunque apoyada en numerosos estudios, requiere algunas matizaciones.

Los valores séricos de ferritina que se corresponden con depósitos normales de hierro son variables y oscilan entre 50 ng/ml, comunicado por Quereda, y 815 ng/ml, recientemente reportado por Nuwayri-Salti en pacientes con depósitos medulares normales. Parece, por tanto, que los valores normales en la uremia son superiores a los de las personas con función renal normal y no están todavía definitivamente establecidos²⁰⁻²².

Además, distintas situaciones pueden elevar la ferritina sérica, sin que esto necesariamente suponga un aumento en los depósitos tisulares de hierro. Las más frecuentes son los tumores hematológicos o de órganos sólidos, las infecciones agudas o crónicas y la hepatopatía²³⁻²⁵. La correlación entre ferritina sérica y depósitos parece ser logarítmica, por lo que Woorwood y cols. han sugerido que unos niveles superiores a 4.000 mcg/l pueden ser más in-

Correspondencia: Dra. Ana M.^a Fernández.
S. de Nefrología.
Hospital Ntra. Sra. del Pino.
Las Palmas de Gran Canaria.

dicativos de lesión hepática que de sobrecarga de hierro²⁶. Si consideramos estas limitaciones, la ferritina sérica es un marcador válido tanto en las situaciones de ferropenia como de sobrecarga de hierro.

Entre los factores que pueden condicionar la distribución del hierro en el organismo, el mejor estudiado en los pacientes urémicos es el genético. Los trabajos de Taccone-Gallucci y Quereda y cols. han demostrado que, a igualdad de aporte de hierro (transfusiones o hierro parenteral), la ferritina sérica es superior en los pacientes que poseen alguno de los antígenos ligados a la hemocromatosis primaria. Además se ha observado que la ferritina sérica no es diferente cuando el aporte de hierro fue oral, sugiriéndose que estos enfermos tienen alterada en alguna forma la absorción intestinal de hierro^{27, 28}.

Otros aspectos relacionados con el metabolismo del hierro han sido menos estudiados. La influencia de los factores nutricionales no es bien conocida en la uremia, aunque Rastogi y cols. han sugerido que la absorción gastrointestinal puede estar reducida en función de los grandes aportes de hidróxido de aluminio que se utilizan como quelantes del fósforo²⁹.

Recientemente está suscitando gran interés la interferencia existente entre el hierro y el aluminio en su unión a la transferrina. Esta interferencia implica que ambos iones compiten en alguna forma en la absorción gastrointestinal, lo que parece ya establecido a nivel experimental por los trabajos de Cannata y cols., realizados en ratas con ferropenia o hemosiderosis³⁰.

También podría existir interferencia en la utilización medular. Esta no ha sido establecida definitivamente, pero numerosas evidencias indirectas la avalan (anemia microcítica y elevación de la protoporfirina intraeritrocitaria en la intoxicación aluminica y otras)³¹⁻³³.

Finalmente, a los conocimientos clásicos del metabolismo del hierro en la uremia hay que añadir la introducción en el tratamiento de la anemia de la eritropoyetina humana recombinante. Este ha venido a clarificar muchos de los aspectos relacionados con la anemia, pero a la vez ha generado nuevas interrogantes, entre las que, sin duda, merecen especial atención las implicaciones del metabolismo del hierro en el tratamiento con EPO.

Material y método

Los parámetros básicos del metabolismo del hierro han sido estudiados en 116 pacientes (56 varones y 60 mujeres), con un tiempo medio de permanencia en diálisis de $4,3 \pm 3,4$ años. En ellos hemos analizado hemoglobina y hematocrito con un Counter Coulter modelo STKR, sideremia y capacidad de saturación de la transferrina con método colorimétrico usando ferrozina, índice de saturación de la transferrina (IST), ferritina mediante polarización fluorométrica y número de transfusiones. Los antígenos de histocompatibilidad HLA eran conocidos en 74 de estos pacientes.

Además, en 42 de ellos (27 varones y 15 mujeres), posteriormente tratados con eritropoyetina, se realizó estudio punción aspiración de médula ósea esternal, estudiando el material obtenido con las tinciones de May-Grunwald-Giemsa y Perls; y en 33 pacientes se realizó test de desferrioxamina (DFO), infundiendo 40 mg/kg de esta sustancia al finalizar la diálisis, determinando hierro y aluminio por espectrofotometría de absorción atómica antes de la infusión y a las 48 horas de la misma. Consideramos el test positivo para el Al cuando el incremento de este ion fue superior a 150 mcg/l y negativo y dudoso cuando no alcanzó estas cifras.

Finalmente estudiamos mensualmente en el período largo interdiálisis la evolución de los parámetros hematológicos básicos y del metabolismo del hierro en 45 pacientes estables en fase de mantenimiento de tratamiento con rHuEPO, que además recibieron hierro durante cuatro meses cuando el IST fue inferior al 20 %. Quince pacientes, 525 mg de sulfato ferroso vía oral dos veces al día, equivalentes a 6.150 mg de hierro elemento cada mes; 15 pacientes, un preparado de Fe-sorbitol i.m. que contenía 100 mg de hierro elemento (400 mg/mes), y otros 15 recibieron 3 ml después de cada diálisis de gluconato férrico, lo que suponía 450 mg de Fe elemento al mes.

Los análisis estadísticos aplicados fueron los siguientes: T de Student para muestras pareadas y no pareadas, análisis de regresión, análisis de correlación y de la varianza para uno y dos factores y análisis múltiple de regresión logística.

Resultados

En la figura 1 se muestra la distribución de los pacientes con IST inferior al 20 % en función de sus valores de ferritina sérica. En 15 la ferritina fue inferior a 50 ng/ml, en 41 se encontraba entre 50 y 300, en 36 entre 300 y 800 ng/ml y en 24 superó esta última cifra.

El 33,7 % de los 77 pacientes con ferritina entre 50 y 800 ng/ml tenían un IST inferior al 20 %, sin que hubiese ningún paciente con ferritina superior a 800 ng/ml en esta situación.

El 9,4 % de los pacientes poseían dos antígenos de hemocromatosis primaria. A pesar de que el número de unidades de sangre recibidas por ellos no era significativamente distinto, tenían una ferritina sérica mayor, con similares valores de la sideremia y del IST (tabla I).

Entre los pacientes no ferropénicos (ferritina sérica > 50 ng/ml), el porcentaje de pacientes con IST inferior al 20 % no fue significativamente diferente entre los que poseían antígenos de hemocromatosis primaria y los que no (fig. 2).

Los datos del test de DFO se muestran en la tabla II. Resaltamos que los 12 pacientes con test positivo tenían menos incremento de la sideremia a igualdad de ferritina

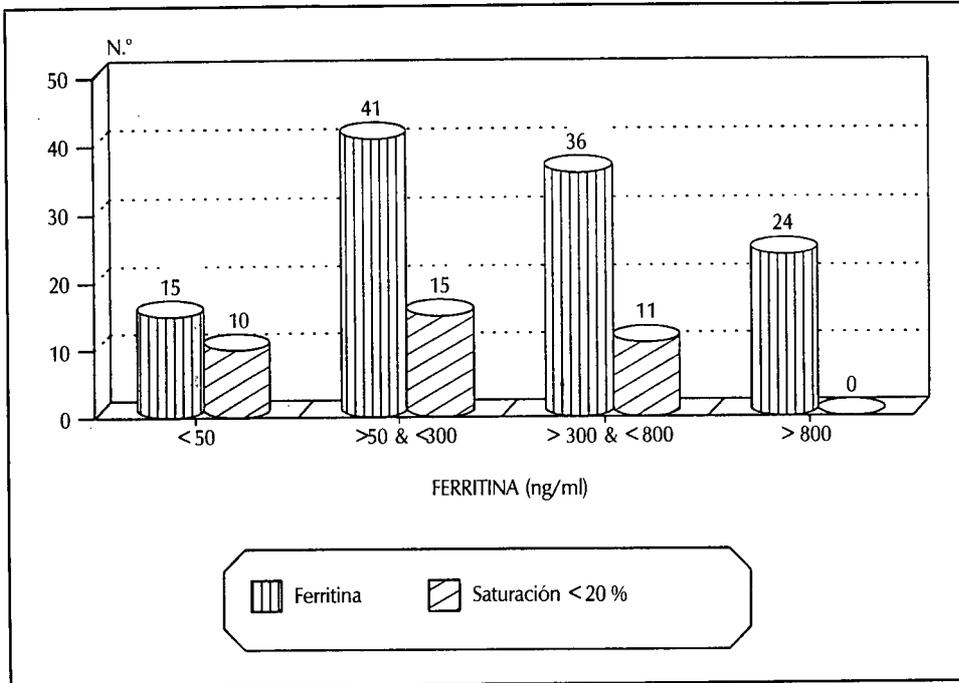


Fig. 1.—Patrones de hierro en situación basal.

Tabla I. Metabolismo del hierro y antígenos de hemocromatosis

	Cero n = 49	Uno n = 18	Dos n = 7
Transfusiones	2,8 ± 2,5	3,7 ± 3,5	4 ± 3,6
Sideremia	74,5 ± 50,5	78,2 ± 43,8	125 ± 50
Saturación	34,5 ± 25,1	36,8 ± 22,9	46 ± 36,6
Ferritina	433 ± 694	706 ± 759	1.693 ± 2.166*

* p < 0,01.

sérica que aquellos cuyo test fue valorado como dudoso o negativo para el aluminio.

En 20 de estos 33 pacientes se conocían los antígenos HLA. El incremento del hierro después del test de DFO se muestra en la figura 3. Las diferencias obtenidas no son significativas, tal vez por la dispersión de los datos y el escaso número de pacientes en cada uno de los grupos. No obstante, parece evidente que, a pesar de que los pacientes que poseen dos antígenos de hemocromatosis primaria tienen mayores valores de ferritina sérica, liberan

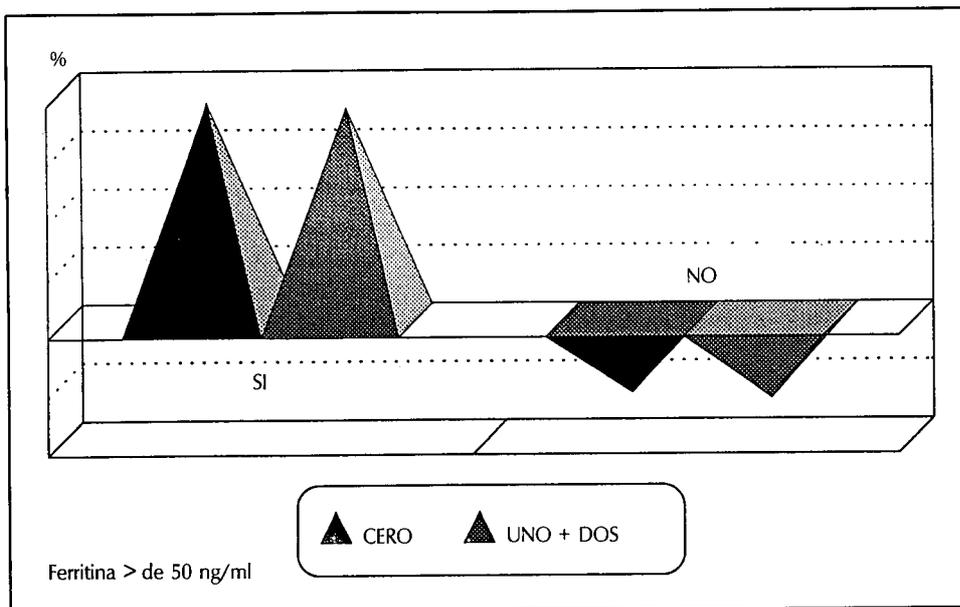


Fig. 2.—Déficit funcional de Fe y antígenos de hemocromatosis.

Tabla II. Test de DFO

DFO n = 33	Positivo n = 12	Dudoso/negativo n = 21
Hb (g/dl)	8,4 ± 1,3	7,4 ± 0,92
Fe (mcg/dl)	98,1 ± 59,2	106,8 ± 45,9
Al (mcg/l)	90,0 ± 42	46,1 ± 28,4
Saturación (%)	47,5 ± 32,7	49,1 ± 24,7
Ferritina (ng/ml)	1.452 ± 1.633	1.274 ± 929
Inc Fe	12,5 ± 18 *	46,3 ± 71
Inc Al	211,9 ± 92 **	84,2 ± 41,5

* p < 0,05; ** p < 0,01.

menos cantidad de hierro después del estímulo con DFO, puesto que los valores medios del incremento de hierro fueron de 52,8 ± 93,3 mcg/dl en los pacientes sin antígenos de hemocromatosis y de 8,33 ± 12,66 mcg/dl en los que poseían dos.

En la tabla III mostramos los datos de 42 pacientes politransfundidos tratados con rHuEPO. Durante el período de incremento de la hemoglobina, que tuvo una duración media de 11,3 ± 5,5 semanas, 25 pacientes tuvieron un IST inferior al 20 % con ferritina normal o alta (déficit funcional de hierro). Estos pacientes recibieron suplementos de hierro; no obstante, necesitaron para alcanzar la hemoglobina diana más tiempo y dosis acumulativas mayores que el resto de los pacientes tratados.

Para evaluar la capacidad predictora de cada uno de los parámetros del metabolismo del hierro estudiados, analizamos mediante regresión logística las siguientes variables basales: ferritina, capacidad de saturación de la transferrina, IST, sideremia y porcentaje de sideroblastos medulares. Encontramos que únicamente el índice de saturación de la transferrina tiene capacidad predictora de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Probabilidad} = \frac{e^{(3,1769 - (0,053 \times \text{IST}))}}{1 + e^{(3,1769 - (0,053 \times \text{IST}))}} \quad (p < 0,01)$$

En las figuras 4, 5 y 6 mostramos la evolución de la hemoglobina (g/ml), ferritina sérica (ng/ml), IST (%) y dosis semanal de EPO (U/kg/semana) durante los cuatro meses de tratamiento con hierro en cada una de sus modalidades: oral, intramuscular o intravenosa.

Cuando los pacientes recibieron hierro oral, ni la hemoglobina ni la dosis semanal de eritropoyetina se modificaron significativamente. El IST pasó de 18,8 ± 10,8 % al comienzo del tratamiento a 21 ± 18,2 % al final del mismo y la ferritina sérica descendió levemente desde 322,75 ± 172,3 ng/ml a 267,7 ± 159,17 ng/ml.

Con la administración de hierro i.m. la Hb aumentó desde 8,4 ± 1,3 g/dl al comienzo del tratamiento a 10,06 ± 1,3 g/dl después de cuatro meses y la dosis de eritropoyetina descendió desde 130,3 ± 61,2 cuando se comenzó el tratamiento a 102,5 ± 56 U/kg/semana al finalizarlo. La sideremia y el IST se elevaron significativamente ya en el primer mes de tratamiento, pasando de 32,6 ± 17,8 mcg/dl a 83 ± 67,19 mcg/dl (p < 0,05) y de 15,2 ± 9,7 % a 36,07 ± 25,8 % (p < 0,05), respectivamente.

Cuando administramos 3 ml postdiálisis de gluconato férrico durante cuatro meses (dosis total de Fe administrada, 1.800 mg), los valores de hemoglobina se mantuvieron estables (10,6 ± 0,9 g/dl al comienzo y 9,4 ± 0,9 g/dl al final) y las dosis de EPO semanales tendieron a disminuir, aunque no se modificaron significativamente. La sideremia tampoco se elevó de modo significativo y, en consecuencia, el IST no cambió. La ferritina sérica prácticamente se duplicó, pasando de 384,07 ng/ml ± 208 a 658,08 ± 282 ng/ml después de cuatro meses de tratamiento (p < 0,05).

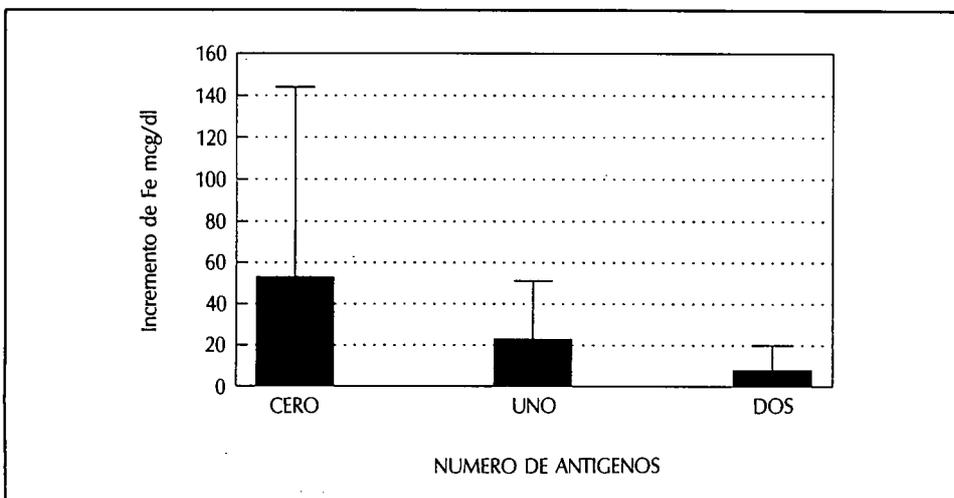


Fig. 3.—Incremento de hierro tras DFO y antígenos de hemocromatosis primaria.

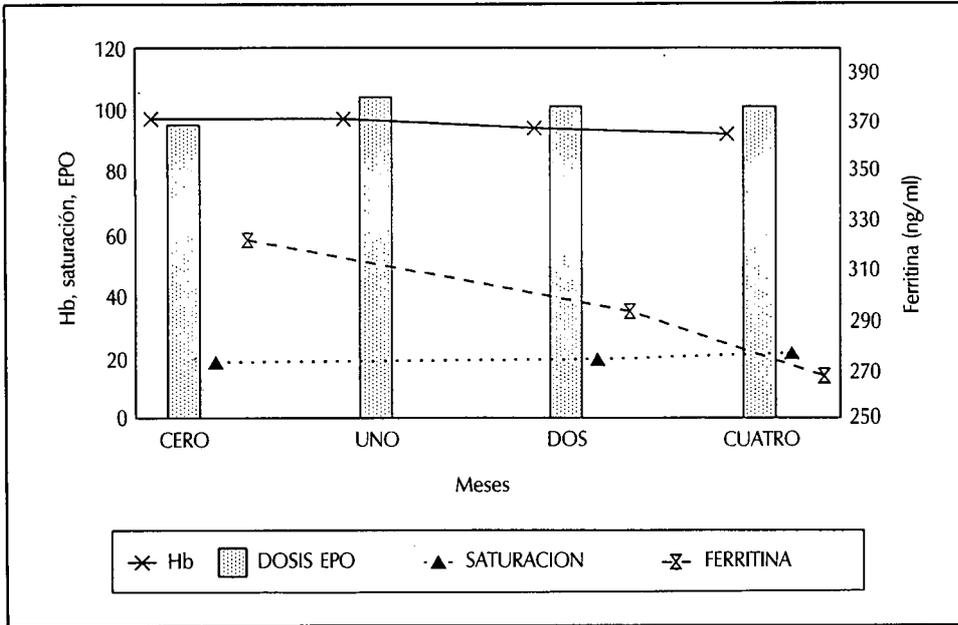


Fig. 4.—Tratamiento Fe oral. Evolución de Hb, saturación, ferritina y dosis EPO.

Discusión

Desde que se dispone de eritropoyetina humana recombinante, el tratamiento de la anemia de los pacientes en diálisis ha experimentado cambios importantes. Después de casi cinco años de experiencia, muchos interrogantes continúan abiertas en este campo, y entre ellas los aspectos relacionados con el metabolismo del hierro juegan un papel preponderante.

Clásicamente se ha considerado que la sideremia, la capacidad de saturación de la transferrina y su índice de sa-

turación, que son parámetros útiles para el diagnóstico de ferropenia en pacientes con función renal normal, no son válidos para este fin en los urémicos, puesto que tienen una mala correlación con el hierro de reserva^{15,34}.

La ferritina sérica ha mostrado excelente correlación con los depósitos medulares y hepáticos de hierro, por lo que es ampliamente aceptada como su marcador más adecuado.

En el primer ensayo clínico publicado con rHuEPO, Eschbach comentaba la aparición de lo que él denominó «déficit funcional de hierro». En esta situación, la ferritina

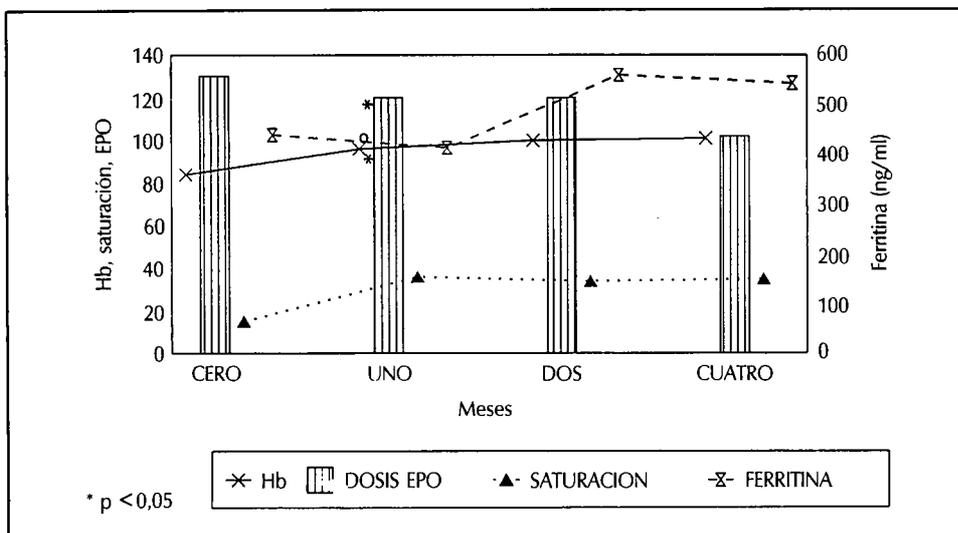


Fig. 5.—Tratamiento Fe i.m. Evolución de Hb, saturación, ferritina y dosis EPO.

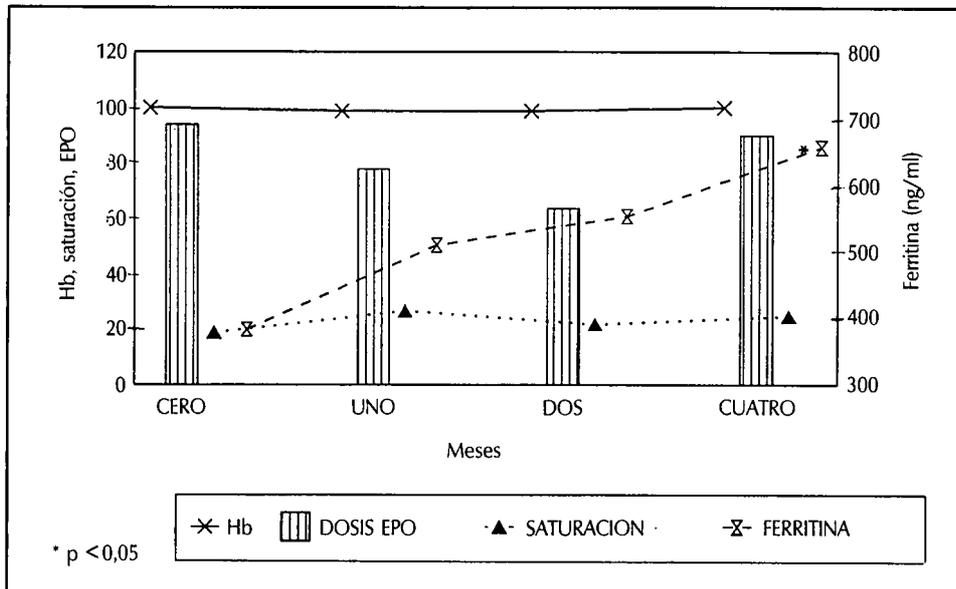


Fig. 6.—Tratamiento Fe i.v. Evolución de Hb, saturación, ferritina y dosis EPO.

sérica es normal, traduciendo depósitos normales, pero la sidemia y el IST son bajos³⁵. Esto indicaría un bloqueo del hierro en el sistema mononuclear fagocítico con dificultad para liberarlo de sus depósitos, que sería similar a la situación conocida en la anemia de los trastornos crónicos.

Según nuestros datos, aparece en un porcentaje importante de pacientes con ferritina normal o alta no tratados con rHuEPO, indicando que es una situación propia de la anemia de la insuficiencia renal, que la utilización de la rHuEPO ha puesto en evidencia al aumentar los requerimientos habituales de hierro.

Los factores que inciden en el bloqueo del hierro en el SMF en la uremia son desconocidos. Los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad ligados a la hemocromatosis primaria podrían tener alguna importancia. En nuestro estudio, los pacientes que poseen dos de estos antígenos tienen más alta la ferritina sérica que el resto de los pacientes, a pesar de que han recibido igual número de transfusiones. Este dato está de acuerdo con lo previamente comunicado por Quereda y Taccone-Gallucci. Más aún, según los datos que hemos obtenido con el test de DFO, cuando los pacientes con dos antígenos de hemocromatosis reciben 40 mg/kg de esta sustancia, liberan menos cantidad de hierro que los que no los tienen. Parece, por tanto, que a pesar de que el hierro de reserva es mayor, existe dificultad para liberarlo.

En la anemia de la artritis reumatoide, el bloqueo del hierro en el sistema mononuclear fagocítico se ha relacionado con el aumento de interleuquina 1, sustancia que también puede estar aumentada en los pacientes en diálisis. No obstante, la importancia de este y otros posibles factores en la uremia no ha sido estudiada^{36, 37}.

Las implicaciones del déficit funcional del hierro en el

tratamiento con rHuEPO tampoco son bien conocidas. Desde que se introdujo el tratamiento con esta hormona fue evidente que algunos pacientes con ferritina normal no respondían adecuadamente y que la respuesta era mejor cuando se administraban suplementos de hierro. En nuestro estudio, el déficit funcional apareció en el 62 % de 42 pacientes politransfundidos con ferritina sérica basal elevada. Estos pacientes respondieron peor a la rHuEPO, precisando mayor dosis acumulativa y más tiempo para alcanzar la hemoglobina diana. Parece, por tanto, evidente que el bloqueo funcional del hierro incide en la respuesta a la rHuEPO.

Hemos analizado la evolución de la hemoglobina, de los requerimientos semanales de eritropoyetina y de los parámetros del metabolismo del hierro en pacientes estables tratados con Fe y rHuEPO.

Con los suplementos de hierro oral, las necesidades de rHuEPO no cambiaron, la ferritina descendió levemente y el IST no se modificó. Esta vía de administración parece idónea para mantener los depósitos de Fe en pacientes no ferropénicos que no tienen déficit funcional.

Con las formas de administración parenterales, los requerimientos de EPO tienen a descender, e incluso con la administración de Fe i.m. aumenta la concentración de Hb. El comportamiento de la ferritina y del IST fue llamativamente diferente entre la administración de Fe i.v. e i.m.. Con la vía i.m., el IST se eleva rápidamente y la ferritina asciende progresivamente y de forma no significativa. Con la administración i.v. el IST no cambia; sin embargo, la ferritina sérica prácticamente se duplica.

Granolleras y cols. han comunicado un notable incremento en la concentración de Hb en pacientes tratados con rHuEPO que recibieron 560 mg de Fe i.v. en dos meses y partían de unos niveles séricos de ferritina próximos

a 400 ng/ml. Una respuesta similar fue observada por Pascual y cols. en pacientes con ferritina sérica inferior. En los dos casos, la elevación de la ferritina fue notable^{38, 39}.

La administración de hierro parenteral exige cuidadosos controles clínicos, analizando no sólo la ferritina, sino también el IST. Ambos parámetros deben ser tenidos en cuenta, buscando un equilibrio entre el riesgo de sobrecarga y la respuesta de rHuEPO.

Si elegimos la ferritina sérica y administramos suplementos de hierro en función de ella, posiblemente los pacientes no responderán óptimamente. Si tomamos el IST, buscando una óptima respuesta a la rHuEPO, tenemos riesgos no despreciables de sobrecarga férrica.

Bibliografía

1. Faibanks VF y Beutler E: Iron metabolism. En *Hematology*, 3.^a edición. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds.). Mc Graw Hill Book Company. New York, pp. 300-310, 1983.
2. Aisen P: The role of transferrin in iron transport. *Brit J Haematology*, 26:159-163, 1974.
3. Cartwright GE, Edwards CQ, Kravitz K, Skolnick M, Amos DB, Johnson A y Buskjaer L: Hereditary hemochromatosis. *New Engl J Med*, 301:175-179, 1979.
4. Simon M, Alexandre J, Bourel M, Le Marec B y Scodia C: Hereditary idiopathic hemochromatosis: a study of 106 families. *Clin Genet*, 11:327-341, 1977.
5. Charlton RW y Bothwell TH: Iron, ascorbic acid and thalassemia. En *Iron Metabolism and Thalassemia: Birth Defects Original Article Series XII*. Bergsma D, Ceramy A, Peterson CM, Graziano JH (eds.). New York, pp. 63-79, 1976.
6. Bacon BR: Causes of Iron Overload. *N Eng J Med*, 326:126-127, 1992.
7. Gordeuk V, Mukhbi J, Hasstedt S y cols.: Iron overload in Africa. *N Eng J Med*, 326:95-100, 1992.
8. Eschbach JW, Cook J, Scribner B y Finch CA: Iron Balance in Hemodialysis Patients. *Ann Intern Med*, 87:710-713, 1977.
9. Lindsay RM, Burton JA, Dargie HJ, Prentice CRM y Kennedy AC: Dialyzer blood loss. *Clin Nephrol*, 1:24-29, 1973.
10. Eschbach JW: Hematological problems of dialysis patients. En: *Replacement of renal function by dialysis*. Maher (ed.). Kluwer Academic Publishers, 3th edition, pp. 851-865, 1989.
11. Quereda C, Escribano L, Matesanz R, Orofino L, Teruel JL y Ortuño J: Historia natural de la anemia en hemodiálisis. *Nefrología*, X(2):2-8, 1990.
12. Eschbach JW: Erythropoietin 1991. An overview. *Am J Kidney Dis*, 8:3-9, 1991.
13. Valle AJ, Wong GY, Clemon GK, García JF y Niedermayer: Erythropoietin-hematocrit Feedback Circuit in the Anemia of End-stage Renal Disease. *Kidney Intern*, 31:1205-1209, 1987.
14. Van der Vyver FL, Vanhuele AA, Majelyne WM y cols.: Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 26:451-457, 1984.
15. Taberner JN, Rodríguez JC, Macías JF y cols.: Metabolismo del Hierro en la Insuficiencia Renal Crónica. *Sangre*, 25:657-664, 1980.
16. Beallo R, Dallman PR, Schoenfeld PY y Humphreys MH: Serum Ferritin and Iron Deficiency in Patients on Chronic Hemodialysis Patients. *Kidney Int*, 26:451-458, 1984.
17. Aljama P, Ward MK, Pierides AM y cols.: Serum Ferritin Concentration: a Reliable Guide to Iron Overload in Uremic and Hemodialyzed Patients. *Clin Nephrol*, 10:101-104, 1978.
18. Pitts OT y Barbour: Hemosiderosis Secondary to Chronic Parenteral Iron Therapy in Maintenance Hemodialysis Patients. *Nephron*, 22:316-321, 1978.
19. Woorwood M: Ferritin in Human Tissues and Serum. *Clinics in Hematology*, 11:275-306, 1982.
20. Quereda C: Estudio prospectivo de las reservas férricas en hemodiálisis y trasplante renal. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1984.
21. Nuwayri-Salti N, Jabre F, Saab G, Daouk M y Salem Z: Blood Leucocyte Contribution to Serum Ferritin Levels in Patients on Chronic Hemodialysis. *Nephron*, 57:144-148, 1991.
22. Moreb J, Popovtzer MM, Friedlander MM, Konijn AM y Heshko C: Evaluation of iron status in patients on chronic hemodialysis. Relative usefulness of bone marrow hemosiderin, serum ferritin, transferrin saturation, mean corpuscular volume and red cell protoporphyrin. *Nephron*, 35:196-200, 1983.
23. Coombes R, Powles TJ, Gazet JC, Ford HT y cols.: Screening for metastases in breast cancer: an assessment of biological and physical methods. *Cancer*, 48:310-315, 1981.
24. Bently DP y Williams P.: Serum ferritin concentrations as an index of storage iron in rheumatoid arthritis. *J Clin Pathol*, 27:786-788, 1974.
25. Prieto J, Barry M y Sherlock S: Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 68:525-533, 1975.
26. Woorwood M: Serum Ferritin. En *Methods in Hematology*, vol. 1. Cook JD (ed.). New York: Churchill-Livingstone, 1980.
27. 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.
28. Taccone-Gallucci M, Di Nucci G, Meloni C y cols.: Risk of Iron Overload and «Hemochromatosis Allele(s)» in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Am J Nephrol*, 7:28-32, 1987.
29. Rastogi SP, Padilla F y Boyd CM: Effect of aluminium hydroxide on iron absorption (abstract). Meeting of the American Society of Nephrology, Washington, DC., 21, 1975.
30. Cannata JB y Drüeke T: Absorción gastrointestinal de aluminio: Análisis de factores implicados. *Nefrología*, VI:79-86, 1986.
31. Seibert FB y Wells HG: The effect of Aluminium on Mammalian Blood and Tissues. *Arch Pathol*, 8:230-261, 1929.
32. O'Hare JA y Dermot JM: Reversal of Aluminium induced Hemodialysis Anemia by a Low-aluminium Dialysate. *N Engl J Med*, 306:654-656, 1982.
33. Drüeke TB, Lacour B, Touam M, Juckel JP, Plachot JJ, Coumot-Witmer G y Galle P: Effect of Aluminium on Hematopoiesis. *Kidney Int*, 29 (suppl. 18):S45-S48, 1986.
34. Cook JD: Clinical Evaluation of Iron Deficiency. *Semin Haematol*, 19:6-18, 1982.
35. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the Anemia of End Stage Renal Disease with Recombinant Human Erythropoietin. Results of Phase I and Phase II clinical Trial. *N Eng J Med*, 310:73-78, 1987.
36. Dinarello CA: Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Eng J Med*, 311:1159-1161, 1984.
37. Bommer J, Weinreich T, Lovett DH, Bouillon R, Ritz E y Gema D: Particles from dialysis tubing stimulate interleukin-1 secretion by macrophages. *Nephrol Dial Transplant*, 5:208-213, 1990.
38. Granolleras C, Oulès R, Shaldon S, Pollock M, Baldamus CA, Nonast Daniel B y Koch KM: The benefit of continuous iv iron with erythropoietin therapy (EPO) in haemodialysis patients. XXVIII Congress EDTA. Rimini. ABS, 153, 1991.
39. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Sureda A y Ortuño J: Intravenous Ferric Gluconate-Na for Iron-Deficient patients on hemodialysis. *Nephron*, 60:121, 1992.