

Estudio de anemia mal tolerada en hemodiálisis

I. UBEDA ARANDA*, F. MATA FUENTES***, M. VARELA MORALES**, J. OUTEIRIÑO HERNANZ**, S. CASADO PEREZ* y L. HERNANDO AVENDAÑO*.

RESUMEN

Se estudian 12 enfermos en hemodiálisis periódica (HDP), divididos en dos grupos: A: con grandes necesidades transfusionales (más de 1 al mes), B: con anemia bien tolerada con escasos requerimientos hemáticos. Se determinan diversos parámetros hematológicos en un intento de dilucidar factores patogénicos en la anemia grave de la insuficiencia renal crónica (IRC); se valoran el recuento periférico de las tres series hemáticas y de reticulocitos, características de los hematíes, sideremia, capacidad e índice de saturación, ferritina, estudio isotópico con Cr^{51} para determinar vida media de los hematíes y captaciones esplénica y hepática y punción de médula ósea, con especial consideración a los depósitos férricos en la misma.

Del estudio se deduce que la anemia de estos pacientes obedece a múltiples causas, destacando una más evidente disminución de la vida media de los hematíes en el grupo con grandes necesidades transfusionales, sin que ello se correlacione con una hipercaptación esplénica, lo que indirectamente señala hacia la existencia de una hemólisis periférica como factor importante. La determinación de la ferritina es de valor similar a la de la sideremia, y en nuestros enfermos no se correlaciona con los depósitos férricos en el sistema reticulo-endotelial (SRE) de la médula ósea.

Palabras clave: Anemia. Ferritina. Hierro. Vida media de los hematíes. Hipersplenismo. Hemólisis periférica. Hemodiálisis.

SUMMARY

Twelve patients on maintenance hemodialysis are studied; cases fall into two main groups: A: with a severe anemia, requiring more than 1 transfusion per month, B: with well tolerated anemia and much less need of blood transfusions. Different hematologic parameters are evaluated in an attempt to clarify the pathogenesis of anemia in chronic renal failure. In all our cases, the anemia is multifactorial. Red cell half-survival time measured by Cr^{51} ($Cr^{51} T/2$) is reduced in all patients, significantly more in group A. No correlation was found between the reduction of $Cr^{51} T/2$ and an increased splenic uptake of red cells verified by external counting with scintigraphy. Serum ferritin levels correlate with serum iron and are not related to bone marrow iron storage levels in our patients. In all cases, bone marrow aspiration shows a relative suppression of erythropoiesis, identical in the two groups.

We conclude that the anemia in hemodialyzed patients may be ascribed to several factors with a significant reduction in red blood cells survival with no correlation with hypersplenism. This result implies a extracorporeal haemolysis, not localised to any specific organ, as a leading factor. This increased destruction of red blood cells is more important in group A.

Key words: Anemia. Hemodialysis. Iron. Erythrocytes half-life. Hypersplenism. Hemolysis.

INTRODUCCION

El empleo de la hemodiálisis periódica (HDP) conlleva la mejoría de una serie de parámetros clínicos y bioquímicos,

aunque también pueden persistir más o menos modificados otros, e incluso se puede asistir a complicaciones derivadas del método o de lo que se ha dado en llamar la uremia sobrepasada.

La anemia constituye sin duda un buen ejemplo como complicación inherente a la uremia, que en ocasiones mejora, pero que también puede ser empeorada a lo largo del tratamiento con diálisis, constituyendo uno de los

* Servicios de Nefrología.

** Hematología.

*** Medicina nuclear.

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

factores fundamentales responsables de la mala rehabilitación de parte de estos pacientes.

En la patogenia de esta anemia intervienen múltiples factores ¹, dependientes unos del déficit de la función endocrina (eritropoyetina) y otros de la función exocrina (acúmulo de sustancias tóxicas a distintos niveles). A éstos se suman el déficit de vitaminas y hierro, las pérdidas hemáticas (analíticas, hemorrágicas y en dializadores) y la posibilidad de un hiperesplenismo.

Muchos de los mecanismos mencionados son aún motivo de amplias controversias, tanto en cuanto a su existencia como en relación a su cuantificación. Ello conduce a una multiplicidad de actitudes terapéuticas con resultados no siempre suficientemente claros.

La hemodiálisis periódica, en la mayoría de los enfermos, conlleva un grado de anemia bien tolerada. En otros se acompaña de una continua necesidad de transfusiones para mantener al enfermo asintomático, con los riesgos consiguientes de hemosiderosis, transmisiones víricas y desarrollo de anticuerpos citotóxicos que dificultan la obtención de un riñón para trasplante.

Nuestro estudio se basa en el análisis de un grupo de enfermos con grandes necesidades transfusionales, intentando dilucidar el papel de algunos de los factores patogénicos arriba mencionados que nos pueda ayudar en la toma de posibles actitudes terapéuticas.

MATERIAL Y METODOS

Incluimos 12 enfermos de nuestra unidad, que recibían tratamiento con HDP entre 12 y 15 horas por semana divididas en tres sesiones, con bobinas de cuprofán de 1-1,3 m² de superficie. La dieta era prácticamente libre en cuanto a contenido proteico y estaba restringida en sodio y potasio. Todos recibían suplementos de hierro y complejos vitamínicos con B₁₂, C y fólico. La investigación periódica del antígeno de superficie de la hepatitis B fue negativa en todos los casos. Los distintos parámetros de la bioquímica hepática fueron normales en todos los pacientes. Ninguno había sido sometido a esplenectomía.

Los enfermos fueron divididos en dos grupos, según el número de transfusiones que precisaban, administrándose las mismas cuando aparecía sintomatología atribuible a la anemia:

Grupo A.—Con grandes necesidades transfusionales, más de una unidad al mes; formado por 8 pacientes cuyas características clínicas básicas están especificadas en la tabla I. Se trataba de 6 mujeres y 2 hombres, con edad media de 22,7 años.

La enfermedad de base era glomerular en 4 casos, túbulo-intersticial en otros 3 y en 1 no filiada. El tiempo de permanencia en HDP oscilaba de 6 a 71 meses, con una media de 26,8 ± 26,8 meses. En dos casos se había practicado nefrectomía bilateral. Cinco pacientes se dializaban en dos centros satélites de nuestro servicio hospitalario localizados en Madrid, y los otros 3 lo hacían en su domicilio, también en Madrid.

Grupo B.—Con anemia bien tolerada, necesitando menos de una transfusión al mes; incluye 4 enfermos (tabla II). Se trataba de 3 hombres y una mujer, con edad media de 32,7 años. La causa de la insuficiencia renal crónica era glomerular en 3 y en uno nefroangioesclerosis. Estaban sometidos a HDP desde 9 a 25 meses antes, con una media de 18,5 ± 6,95 meses. En ningún caso se había hecho nefrectomía bilateral. Todos los pacientes se dializaban en los centros satélites.

La analítica y demás exploraciones se han hecho tras 4 semanas sin recibir transfusiones, suplementos vitamínicos ni de hierro, practicándose las extracciones sanguíneas prehemodiálisis. Los parámetros hematológicos en sangre periférica fueron determinados por métodos electrónicos; se ha valorado el hierro medular calculando el tanto por cien de sideroblastos y el estado de los depósitos del metal en las células del sistema reticulo-endotelial (SRE), estableciendo para esto último una gradación: 0 = ausente, + = depósitos algo disminuidos, ++ = normales, +++ = aumentados. La sideremia, capacidad de saturación e índice de saturación se estudiaron por método colorimétrico (Petterson). La dosificación de ferritina se realizó por radioinmunoensayo con Kitt (GammadabTM I¹²⁵ Ferritin). El estudio de la vida media de los hematíes marcados con Cr⁵¹ y captaciones transcutáneas de radiactividad en áreas esplénica, hepática y precordial se realizó según técnica previamente recomendada por el ICSH (International Committee for Standardization in Hematology, técnica C) ², manteniendo a los enfermos sin transfundir durante otras 4 semanas que dura el estudio isotópico. Se determinó el índice de JANDL ³, tanto hepático como esplénico, para dilucidar la posible presencia de una secuestración de hematíes en esas áreas.

RESULTADOS

En la tabla III se recogen los parámetros analíticos en sangre periférica de los dos grupos de enfermos.

La anemia, como es lógico, es mucho más evidente en el grupo con grandes necesidades transfusionales, con un Htc. medio de 16,38 ± 2,41 y una hemoglobina (Hb.) de 5,18 ± 0,62 g% frente al grupo con anemia bien tolerada, que tenía un Hto. de 29,85 ± 7,74 y una Hb. de 9,67 ± 2,33. Los hematíes eran normocíticos en todos los casos, salvo en un enfermo (C. C.) perteneciente al grupo B, que mostraba un volumen corpuscular ligera-

TABLA I

GRUPO A. GRANDES NECESIDADES TRANSFUSIONALES

Enfermo	Edad	Sexo	Enfermedad de base	Tiempo en HDP (meses)	Nefrectomía bilateral
T. S.	18	H	Nefropatía túbulo-intersticial	18	—
C. M.	22	H	Nefropatía túbulo-intersticial	71	+
M. M.	31	H	Glomerulonefritis no filiada	68	+
C. I. M.	17	H	GN mesangio-capilar	8	—
P. L.	26	H	Hialinosis focal	7	—
A. R.	29	V	Nefropatía túbulo-intersticial	6	—
J. L.	18	V	Nefropatía no filiada	21	—
F. G.	21	H	GN endo-extracapilar	16	—

TABLA II

GRUPO B. ANEMIA BIEN TOLERADA

Enfermo	Edad	Sexo	Enfermedad de base	Tiempo en HDP (meses)	Nefrectomía bilateral
C. C.	33	V	GN hipocomplementémica	18	—
J. C. M.	30	V	GN hipocomplementémica	22	—
B. M.	27	H	GN mesangiocapilar	9	—
G. G.	41	V	Nefroangioesclerosis	25	—

TABLA III

DATOS ANALITICOS EN SANGRE PERIFERICA

Enfermo	Htc.	Hb. g %	VCM μ^3	HbCM $\mu\text{g.}$	Reticulo-locitos por mm^3	Leucocitos por mm^3	Plaquetas por mm^3	Sideremia $\gamma\%$	Capacidad fijación $\gamma\%$	Indice sat. %	Ferritina ng/ml.
<i>Grupo A:</i>											
T. S.	18,4	5,5	89	27,8	23.760	5.100	217.800	150	240	62,5	1.500
C. M.	12,3	5,4	90	32	9.900	4.400	330.000	287	357	80	3.500
M. M.	16,5	5,3	89	29,4	21.120	6.800	264.000	225	390	60	4.750
C. I. M.	16,9	5,4	93	31,4	3.480	4.400	200.000	70	270	26	1.900
P. L.	16	4,8	94	30	85.000	5.300	276.375	122	264	46	1.100
A. R.	19,7	5,8	96	28,9	66.300	4.100	351.000	114	171	66	3.800
J. L.	13,7	3,8	95	27,5	9.520	5.600	16.320	187	275	68	1.600
F. G.	17,6	5,5	93	30	39.600	5.200	162.000	160	215	74	900
$\bar{X} \pm$	16,3	5,18	92,3	29,6	32.420	5.112	227.180	164,3	272,7	60,3	2.381
DS	2,41	0,6	2,7	1,5	29.570	859	106.380	68,3	71,4	17,1	1.430
<i>Grupo B:</i>											
C. C.	32,6	10,4	70	23	18.200	5.800	200.000	70	300	23	22
J. C. M.	20,9	7,3	106	38,5	19.300	3.200	200.000	145	200	72,5	1.700
B. M.	26,9	8,4	82	25,7	47.400	7.000	290.720	10	333	10	80
G. G.	39	12,6	83	27,1	60.320	7.800	696.000	118	412	28	40
$\bar{X} \pm$	29,8	9,6	85,2	28,5	36.300	5.950	346.670	85,7	311,2	33,3	460
DS	7,7	2,3	1,5	6,8	20.940	2.009	236.770	59,2	87,8	27,1	826
p <	0,005	0,0025	NS	NS	NS	NS	NS	0,05	NS	0,05	0,01

Htc = hematocrito, Hb. = hemoglobina, VCM = volumen corpuscular medio, HbCM = hemoglobina corpuscular media.

mente disminuido, y otro del mismo grupo (J. C. M.) con un volumen algo aumentado. La anemia era normocrómica en todos los casos, salvo en 2 del grupo B, que presentaban hematíes hipocrómicos y se acompañaban de cifras bajas de sideremia y ferritina, por lo que se pueden considerar como casos de anemia ferropénica; los datos de médula ósea apoyaron esta idea.

El número de reticulocitos por mm^3 estaba disminuido en 5 de los enfermos del grupo A y en 2 del grupo B, sin que existiera diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos. Hemos de señalar que en relación al grado de anemia, dichos valores eran francamente bajos en todos los casos.

Se detectó leucopenia en 3 pacientes del grupo A y en uno del B, con una cifra media de $5.112/\text{mm}^3$ y de $5.950/\text{mm}^3$, respectivamente para los dos grupos, sin que existiera diferencia significativa entre ambos valores.

Las plaquetas estaban normales o aumentadas en número en todos los enfermos, salvo en uno del grupo A (J. L.).

La sideremia alcanzaba niveles elevados en 5 pacientes del grupo más transfundido, estando dentro de valores normales en los restantes enfermos con anemia grave; entre los pacientes con buena tolerancia de la anemia, sólo un caso tenía una cifra ligeramente alta y en otro disminuida (B. M.); existió una diferencia ligeramente significativa entre las medias de ambos grupos. En 4 enfermos del grupo A y en uno del B la capacidad de fijación del hierro, medida indirecta de la transferrina, estaba disminuida y el índice de saturación estaba aumentado en todos los casos con necesidades transfusionales importantes, menos en uno, y de los casos del grupo B sólo uno tenía una cifra superior a la normalidad.

La ferritina estaba muy por encima de los valores normales ($135 \pm 4,7 \text{ mg/ml.}$) en el grupo A y en un caso de los enfermos del B, destacando en este último tres valores inferiores a la normalidad; entre las cifras medias de ambos colectivos existía una diferencia significativa. En la figura 1 representamos la línea de correlación entre los valores de ferritina y sideremia, que es positiva, con una

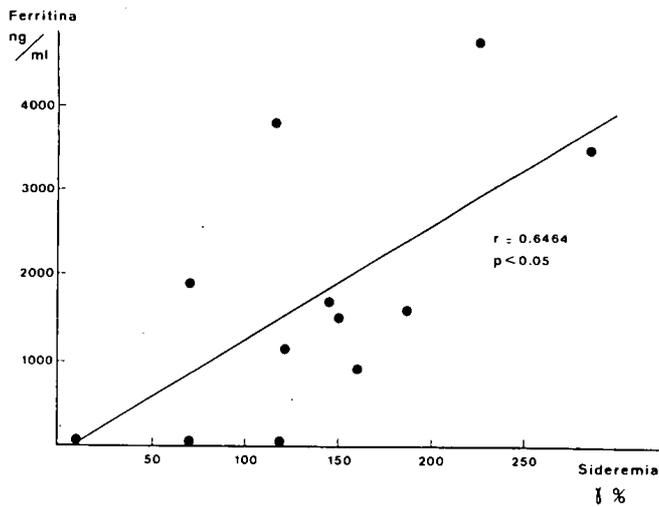


Fig. 1
Correlación ferritina-sideremia.

$r = 0,6464$ que determina una $p < 0,05$, en el límite de la significación.

En la punción esternal, en todos los casos el hueso era de consistencia media, obteniéndose sin dificultad un material medular en forma de escasos copos finos, salvo en un caso (C. I. M.) en que era abundante; en 2 enfermos del grupo A no se obtuvo suficiente material para ser valorado. La celularidad global era en general bastante buena, salvo en dos casos, uno de cada grupo (J. C. M. y T. S.), en que era pobre. La serie granulocítica y los megacariocitos fueron normales en todos los casos, cuantitativa y cualitativamente, y en ningún estudio se ha objetivado infiltración linfoplasmocitaria. La serie roja aparecía algo hipoplásica en 3 enfermos del grupo A (M. M., J. L. y F. G.) y en 2 del B (J. C. M. y C. C.); en los restantes la respuesta medular era más normal en relación al grado de anemia, exhibiendo una moderada hipoplasia roja.

En la tabla IV se recoge el estado de los depósitos de hierro medular en ambos grupos; destacaba en general un acúmulo del metal, mayor en los enfermos más transfundidos, con valores superiores a lo normal en 4 de los 6 estudios valorables, a nivel de las células del SRE, y también en forma de sideroblastos, con cifras altas en 3 de los 6 casos valorados. Por su parte, en el grupo con menos transfusiones, el hierro del SRE estaba normal o disminuido y las cifras de sideroblastos eran bajas en todos los casos. No existía correlación significativa entre los valores de ferritina en sangre periférica y los depósitos de hierro a nivel del SRE medular ($r = 0,321$).

El estudio con Cr^{51} (tabla V) ha mostrado una disminución en la vida media de los hematíes en todos los enfermos, con una media de $12,7 \pm 2,8$ días en el grupo A y de $20,5 \pm 2,4$ en el grupo B, existiendo entre ambos datos una diferencia claramente significativa. El índice de secuestración de JANDL, que es la diferencia entre la radiactividad expresada como porcentaje de la del precordio, en zona hepática o esplénica en el momento de la

TABLA IV

ESTUDIO DEL HIERRO EN MEDULA OSEA

Enfermo	Depósitos en SRE	Sideroblastos (%)
<i>Grupo A:</i>		
T. S.	No valorable	No valorable
C. M.	+	20
M. M.	+++	63
C. I. M.	++	40
P. L.	No valorable	No valorable
A. R.	+++	74
J. L.	+++	84*
F. G.	+++	34
<i>Grupo B:</i>		
C. C.	++	30
J. C. M.	+	28
B. M.	0	14
G. G.	++	32

SRE = sistema retículo-endotelial.
Depósitos en SRE: 0 = ausentes, + = disminuidos, ++ = normales, +++ = aumentados.
Sideroblastos: normal = 40-60 %
* Un 14 % de sideroblastos son en anillo.

TABLA V

ESTUDIO CON Cr^{51}

Enfermo	Vida media	Índice de Jandl	
	(días)	Hígado	Bazo
<i>Grupo A:</i>			
T. S.	13,8	16	92
C. M.	18,1	8	20
M. M.	14,5	-6	12
C. I. M.	9,4	4	70
P. L.	13,7	-11	14
A. R.	11	18	52
J. L.	11	14	40
F. G.	10,5	8	88
$\bar{X} \pm DS$	$12,7 \pm 2,8$		$48,5 \pm 32,3$
<i>Grupo B:</i>			
C. C.	21,4	34	50
J. C. M.	21,2	22	30
B. M.	17	14	58
G. G.	22,7	-16	4
$\bar{X} \pm DS$	$20,5 \pm 2,4$		$35,5 \pm 24,07$
P	$< 0,0005$		$< 0,0005$

vida media de los hematíes y la radiactividad en las mismas zonas en el momento cero tras la inyección del isótopo, era en el caso del hígado normal o subnormal en todos los pacientes, y en cuanto al bazo sólo en 3 casos mostró de ligera a moderada secuestración esplénica (T. S., C. I. M., F. G.), pertenecientes todos al grupo con grandes necesidades transfusionales; la diferencia entre las medias de ambos índices de JANDL era claramente significativa, pero no existía correlación entre la vida media de los hematíes y dicho índice.

DISCUSION

Hemos intentado analizar los distintos factores que mantienen una anemia severa, invalidante, en un grupo de enfermos en HDP y su importancia relativa. Aunque se trata de un número reducido de pacientes, creemos que podemos obtener algunas conclusiones válidas.

La presencia de leucopenia y plaquetopenia no es habitual en los enfermos en HDP y su incidencia en los casos con hiperesplenismo para algún autor es constante⁴ y para otros no^{5,6}, aunque sí están de acuerdo en que la esplenectomía lleva en todos los casos a un aumento significativo de las cifras. En los 3 enfermos con discreto hiperesplenismo, según el índice de JANDL, no encontramos cifras de leucocitos y plaquetas en sangre periférica significativamente inferiores a las del resto de los enfermos.

En todos nuestros pacientes la vida media de los hematíes está disminuida, hecho ya resaltado en otros trabajos, aunque con incidencia variable que alcanza desde el 100 % de los enfermos⁵ a casi el 0 %⁷, habiéndose relacionado con la calidad de la hemodiálisis y el arrastre de toxinas dializables que ello comporta⁸. Por otra parte, la esplenectomía en los casos con hiperesplenismo mejora de forma evidente la anemia y sólo a veces la vida media de los hematíes, pero prácticamente nunca llega a normalizar esta última, hecho que apoya la existencia de otros factores de hemólisis extracorpúscular. Resaltamos que en estudios repetidos no se han detectado cloraminas en el agua que utilizamos, factor implicado en una hemólisis más o menos aguda¹¹.

La detección de un hiperesplenismo se basa en captaciones cutáneas de Cr⁵¹ fundamentalmente a nivel de tres áreas: esplénica, hepática y precordial, habiéndose utilizado múltiples índices de interrelación para definirlo⁹; usando el índice de JANDL³, en ninguno de nuestros enfermos existe acúmulo hepático y sólo 3 casos del grupo A presentan una ligera-moderada secuestación esplénica, de acuerdo con las cifras recomendadas por el autor (30-60: normal, 60-100: ligera o moderada, 100: moderada o severa). Aunque entre los dos grupos de enfermos existen diferencias muy significativas entre la vida media por una parte y entre los índices de JANDL por otra, no existe una correlación significativa entre ambas determinaciones, lo que nos hace plantear que en la disminución de la vida media de los hematíes intervendría la secuestación esplénica, pero no como único factor responsable.

Es de resaltar la alta incidencia de esplenomegalia en las necropsias de los enfermos urémicos, que alcanza hasta un 50 %¹⁰; en nuestra serie estudiada, sólo en un caso se detecta esplenomegalia clínica (C. I. M.) en el que coinciden un estudio de secuestación esplénica positivo y el Cr⁵¹ T/2 más reducido de todos los casos: 9,4 días.

Desde que en 1975 se mostró la buena correlación entre la cifra de ferritina y el estado de los depósitos férricos

en médula ósea¹² la mayoría de autores han coincidido en este hecho, desplazando así la dosificación de ferritina a la de la sideremia, por ser más fiable aquella como valoración de los depósitos de hierro¹³ y manteniendo algunos autores la ausencia de correlación entre las cifras de ferritina y las de hierro sérico¹⁴. De nuestros resultados obtenemos una correlación positiva en el límite de la significación entre la ferritina y la sideremia, aunque esta baja significación junto al número reducido de pacientes puede traslucir un hecho falso. El número de estudios aún se reduce más cuando consideramos los depósitos medulares de hierro, ya que sólo disponemos de 10 punciones esternas valorables; a pesar de esta premisa, destacamos la ausencia de correlación entre la cifra de ferritina en sangre periférica y el estado de los depósitos férricos en médula ósea, en contra de lo que han hallado la mayoría de los demás autores, salvo alguna excepción¹⁵. Existe un paciente (J. L.) del grupo A que presenta hasta un 14 % de sideroblastos en anillo, demostrando un defecto complejo en la incorporación del hierro en los hematíes, equiparable a lo que puede considerarse una anemia sideroblástica, habiéndose descartado la ingesta de drogas como los tuberculostáticos que pudieran justificarlo. Es importante resaltar que otros autores han encontrado un defecto a nivel del SRE, con atesoramiento del hierro impidiendo una transferencia normal del mismo para su utilización en la síntesis del hemo¹⁶. Ninguno de nuestros enfermos padecía clínicamente una hepatopatía que pudiera justificar cifras falsamente elevadas de ferritina²⁰.

Del resto del estudio de la médula ósea, destaca en la mayoría la escasez del material obtenido y una celularidad global que, con su normalidad, traducen la escasa reactividad de estas médulas ante la situación de anemia; en algunos casos aparece una ligera hiperplasia que sólo en un enfermo coincide con hipersecuestación esplénica; estos hallazgos son similares a los de otros autores⁷. Nuestros datos sugieren un defecto regenerativo como fundamental en la patogenia de esta anemia¹⁷, pero sin que ello permita diferenciar los dos grupos de nuestros pacientes. El factor hemolítico, que determinaría una médula hiperplásica en respuesta al aumento de destrucción de las células rojas, parece menos importante. De acuerdo con otros autores⁷, no encontramos alteraciones en la serie blanca ni en los megacariocitos.

Finalmente, comentar que los 2 pacientes binefrectomizados, incluidos en el grupo con grandes necesidades transfusionales, corroboran el beneficio de la conservación de los riñones en cuanto a la anemia¹⁸. De los datos analizados, no existen diferencias claras entre estos 2 pacientes y los demás enfermos, destacando el que no aparezca una eritroblastopenia más manifiesta como cabría esperar¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. ERSLEV, A. J., y SHAPIRO, S. S.: «Hematologic aspects of renal failure. Strauss and Welt's diseases of the kidney». Little Brown and Company. Boston, 1979.

I. UBEDA ARANDA, F. MATA FUENTES

2. ICSH: «Recommended methods for radioisotope red-cell survival studies». *Br. J. Hematol.*, 21: 241, 1971.
3. JANDL, J. H.; GREENBERG, M. S.; YONEMOTO, N. H., y CASTLE, W. B.: «Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias». *J. Clin. Invest.*, 35: 842, 1956.
4. BISCHEL, M. D.; NEIMAN, R. S.; BERNE, T. V.; TELFER, N.; LUKES, R. J., y BARBOUR, B. H.: «Hypersplenism in the uremic hemodialyzed patients. The effect of splenectomy. Effect on transplantation and proposed mechanisms». *Nephron.*, 9: 146, 1972.
5. BENGMARK, S.; HENRIKSON, H.; LINDHOLM, T.; NAWERSTEN, Y.; THYSELL, H., y WHITE, T.: «Effect of splenectomy on anemia in patients on regular dialysis treatment». *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 10: 63, 1976.
6. HARTLEY, L. C. J.; MORGAN, T. O.; INNIS, M. D., y CLUNIE, G. J. A.: «Splenectomy for anaemia in patients on regular hemodialysis». *Lancet*, 1343, 1971.
7. CALCAGNO, E. J.; KEMENCHUZKY, S.; QUIROGA MICHEO, E.; ROCHNA VIOLA, E. M.; FEIERSTEIN, J. N., y MIATELLO, V. R.: «Evaluación de los mecanismos etiopatogénicos de la anemia de la insuficiencia renal crónica». *Sangre*, 23: 823, 1978.
8. VON HARTITZSCH, B.; CARR, D.; KJELLSTRAND, C. M., y KERR, N. S.: «Normal red cell survival in well dialyzed patients». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 19, 1973.
9. SZUR, L.: «Surface counting in the assessment of sites of red cell destruction». *Br. J. Hematol.*, 18: 591, 1970.
10. BISCHEL, M. D.; NEIMAN, R.; BERNE, T. V.; TELFER, N.; LUKES, R. J., y BARBOUR, B. H.: «The elimination by splenectomy of blood transfusion requirements, leukopaenia and trombocytopenia in the patients on RDT». *Proc. EDTA*, 8: 81, 1971.
11. EATON, J. W.; KOLPIN, C. F.; SWOFFORD, H. S., y KJELLSTRAND, C. M.: «Chlorinated urban water: a cause of dialysis induced hemolytic anemia». *Science*, 181: 463, 1973.
12. HUSSEIN, S.; PRIETO, J.; O'SHEA, M.; HOFFBRAND, A. V.; BAILLOD, R. A., y MOORHEAD, J. F.: «Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and hemodialysis». *Br. Med. J.*, 1: 546, 1975.
13. BELL, J. D.; KINCAID, W. R.; MORGAN, R. G.; BUNCE, H.; ALPERIN, J. B.; SARLES, H. E., y REMMERS, A. R.: «Serum ferritin assay and bone-marrow iron stores in patients on maintenance hemodialysis». *Kidney Int.*, 17: 237, 1980.
14. ESCHBACH, J. W.; COOK, J. D.; SCHIBNER, B. H., y FINCH, C. A.: «Iron balance in hemodialysis patients». *Ann. Intern. Med.*, 87: 710, 1977.
15. TABERNERO ROMO, J. M.; RODRIGUEZ COMES, J. L.; SANCHEZ MARTIN, S.; MACIAS NUÑEZ, J. F.; RODRIGUEZ PEREZ, J.; BONDIA, A., y CASTRO DEL POZO, S.: «Estudio de los depósitos de hierro en la insuficiencia renal crónica». *Rev. Clín. Esp.*, 147: 2, 1977.
16. BEAMISH, M. R.; DAVIES, A. G.; EAKINS, J. D.; JACOBS, A., y TREVETT, D.: «The measurement of reticulo-endothelial iron release using iron-dextran». *Br. J. Hematol.*, 21: 617, 1971.
17. DESFORGES, J. F.: «Anemia in uremia». *Arch. Intern. Med.*, 126: 808, 1970.
18. VAN YPERSELE DE STRIHOU, y STRAGIER: «Effect of bilateral nephrectomy on transfusion requirements of patients undergoing chronic dialysis». *Proc. EDTA*, 6: 185, 1969.
19. ORTEGA, J. A.; MALEKZADEH, M. H.; DUKES, P. P.; PENNISI, A. V.; FINE, R. N.; MA, A., y SHORE, N. A.: «A beneficial effect of the in situ kidney on in vitro marrow erythropoiesis in chronic renal failure». *Nephron.*, 23: 169, 1979.
20. LIPSCHITZ, D. A.; COOK, J. D., y FINCH, C. A.: «A clonical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores». *N. Engl. J. Med.*, 290: 1212, 1974.