

Influencia de la sobrecarga corporal de hierro adquirida en diálisis sobre la frecuencia de infecciones después del trasplante renal

M. Pérez Fontán, J. Moncalián, J. Oliver, C. F. Rivera, J. F. Daza y F. Valdés

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña

RESUMEN

La sobrecarga de hierro constituye un conocido factor de riesgo para el desarrollo de procesos infecciosos en pacientes en diálisis, pero no se ha establecido si este riesgo persiste después del trasplante renal. Estudiamos un grupo de pacientes trasplantados con alto riesgo de sobrecarga de hierro (grupo I: n = 23; 36 ± 9 transfusiones sanguíneas en sesenta y siete \pm treinta y siete meses en diálisis; ferritina sérica elevada, no pérdidas sanguíneas marcadas), comparando su tasa de infecciones bacterianas y fúngicas con la de un grupo control (grupo II) con bajo riesgo de sobrecarga de hierro (n = 51; 6 ± 2 transfusiones en veinticuatro \pm veintitrés meses en diálisis; no aporte parenteral prolongado de hierro). Ambos grupos eran comparables en cuanto a la incidencia de otros factores predisponentes a infección (rechazos agudos, inmunosupresión, rechazo crónico, citomegalovirus y complicaciones quirúrgicas del trasplante, entre otras).

Si bien la tasa de infecciones con confirmación bacteriológica, sobre todo en ausencia de factor predisponente, fue ligeramente superior en el grupo I, la incidencia de cuadros febriles, infecciones documentadas y, particularmente, procesos sépticos no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

Los pacientes trasplantados con sobrecarga de hierro adquirida en diálisis no presentan un riesgo particularmente alto de procesos infecciosos en general, y sépticos en particular, después del trasplante. El riesgo relativo para pacientes con sobrecarga masiva de hierro requiere ulterior evaluación.

Palabras clave: *Trasplante renal. Sobrecarga de hierro. Transfusiones sanguíneas. Infección bacteriana-fúngica. Sepsis.*

IMPACT OF DIALYSIS-ACQUIRED IRON OVERLOAD ON THE RATE OF BACTERIAL AND FUNGAL INFECTION AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Iron overload is a well-known risk factor for the development of infectious processes in patients on dialysis, but the possibility that this risk persists after renal transplantation has not been fully evaluated. We have studied a group of transplanted patients with high risk of iron overload (group I, n = 23, 36 ± 9 units

Recibido: 25-8-88.

En versión definitiva: 28-10-88.

Aceptado: 21-12-88.

Correspondencia: Dr. M. Pérez Fontán.
Servicio de Nefrología.
Xubias de Arriba, 84.
15006 A Coruña.

of blood over 67 months on dialysis, high serum ferritin, no protracted blood loss), comparing its rate of bacterial and fungal infectious processes with that of a control group (group II) with low risk of iron overload (n = 51, 6 ± 2 blood units over 24 months on dialysis, no parenteral iron on a long term basis). Both groups were comparable as to the incidence of other factors predisposing to infection (acute and chronic rejection, type of immunosuppression, cytomegalovirus infection and surgical complications, among others).

Although the rate of infections with bacteriological confirmation, in particular in the absence of a predisposing factor, was marginally higher in group I, the incidence of febrile episodes, bacteriologically documented infections and sepsis was not significantly different between both groups.

Transplanted patients with dialysis-acquired iron overload do not seem to present a high risk of infectious processes, particularly sepsis. The relative risk for patients with massive iron overload merits further evaluation.

Key words: Renal transplantation. Iron overload. Blood transfusions. Bacterial and fungal infection. Sepsis.

Introducción

El evidente efecto negativo de la anemia sobre la calidad de vida del urémico¹ y la incidencia positiva de las transfusiones sanguíneas sobre la ulterior supervivencia del trasplante renal² han conducido a una política liberal de transfusión del paciente en diálisis en el pasado. Algunos de los riesgos derivados de la politransfusión sanguínea en estos enfermos, como la hemosiderosis o la hepatitis postransfusional, son bien conocidos³⁻⁹. Por otra parte, en los últimos años se ha venido llamando la atención sobre el posible papel de la sobrecarga de hierro (Fe) (inducida por politransfusión o por un uso poco juicioso de suplementos parenterales de Fe) como factor predisponente a determinadas infecciones bacterianas y fúngicas^{8, 10-13}.

Se sabe que el paciente trasplantado que fue politransfundido en diálisis comparte con el paciente en diálisis los riesgos de hepatopatía crónica y hemosiderosis^{7, 14, 15}. Sin embargo, el posible efecto de la sobrecarga crónica de Fe sobre la tasa de infecciones bacterianas postrasplante renal no ha sido evaluado en profundidad. Ciertamente, la tendencia actual a una política transfusional más restrictiva, en especial como preparación para el trasplante renal², obvia en parte el problema, pero, con frecuencia, anemizaciones continuadas pueden obligar a transfundir repetidamente al paciente en diálisis.

En base a lo expuesto nos propusimos definir el riesgo relativo de infecciones bacterianas y fúngicas, en especial procesos sépticos, en pacientes trasplantados renales que hubieran recibido múltiples transfusiones sanguíneas durante su permanencia en programa de diálisis.

Material y métodos

De un total de 210 trasplantes renales realizados en nuestro centro entre 1982 y 1987 se seleccionaron aquellos pacientes que hubieran recibido un mínimo de 30 unidades de sangre durante su permanencia en diálisis, así como aquellos que hubieran recibido entre 20 y 30 unidades de sangre en un período de tiempo inferior a cinco años antes del trasplante; fueron excluidos aquellos casos en los que la politransfusión era atribuible a sangrado profuso y/o persistente (digestivo, menstrual), o con ferritina sérica inferior a 700 ng/ml (tres veces el límite superior de la normalidad en varones), cuando se dispuso de este parámetro de sobrecarga de hierro. Estos pacientes constituyeron el grupo I (G.-I).

Sirvieron como controles (grupo II, G.-II) los pacientes que recibieron menos de 10 transfusiones sanguíneas durante su permanencia en diálisis, que no recibieron suplementos parenterales de Fe en forma prolongada, y con valores de ferritina sérica dentro de límites normales (en ausencia de hepatopatía) cuando se dispuso de este parámetro.

Nuestro protocolo transfusional era de 10 transfusiones basales, más otra semestral pretrasplante hasta 1986, y de cinco transfusiones basales más otra anual desde entonces; en ambos períodos un gran número de pacientes fue trasplantado sin completar el protocolo transfusional. Los criterios de transfusión sanguínea por anemia siguieron indicaciones clásicas en diálisis¹, con ligeras variaciones entre los diferentes centros beneficiarios de nuestro programa de trasplante.

Hasta enero de 1987 se utilizó inmunosupresión convencional, con prednisona a dosis iniciales altas

Tabla I. Población

	Grupo I	Grupo II	Unidades
Número	23	51	
Edad	37 ± 13	36 ± 15	Años
Sexo *	12/11	39/12	Varones/mujeres
Permanencia en diálisis &	67 ± 37	25 ± 18	Meses
Seguimiento postrasplante	21 ± 18	27 ± 24	Meses
Presencia de algún alelo de hemocromatosis (HLA A3, B7, B14)	17	23	%
Compatibilidad locus HLA A + B	1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,0	Identidades
Compatibilidad HLA DR	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,3	Identidades
Inmunosupresión (convencional/ciclosporina A)	78/22	78/22	%
Transfusiones pretrasplante &	36 ± 9	6 ± 2	Unidades
Lapso entre transfusiones *	2 ± 1	4 ± 3	Meses
Ferritina sérica \$Ø	1.920 ± 1.115 (n = 13)	169 ± 98 (n = 29)	ng/ml
Sideremia Ø	148 ± 91 (n = 14)	89 ± 55 (n = 35)	mcg/dl
Saturación de transferrina &	56 ± 31 (n = 14)	29 ± 19 (n = 35)	%

* p < 0,05.

& p < 0,001.

\$ En el grupo II no se incluyen los pacientes con hepatitis crónica postransfusional.

Ø p < 0,01.

Resto no significativo.

(1 mg/kg/día) + azatioprina (Aza) a dosis de 2-3 mg/kg/día. Desde la fecha citada se utiliza ciclosporina A (CsA) a dosis convencionales (14 mg/kg/día inicial) + prednisona a dosis bajas (20 mg/día inicial). Los episodios de rechazo se tratan con bolos i.v. de 250 ó 500 mg de metilprednisolona (MP) durante tres a cuatro días, añadiendo globulina antitrombocítica (GAT) y, en algún caso, plasmáferesis (PF) según evolución.

En ambos grupos de pacientes se recogieron: edad, sexo, seguimiento pre y postrasplante, grado de compatibilidad HLA, tipo de inmunosupresión, número y frecuencia de transfusiones sanguíneas y, cuando se dispuso de ellos (tabla I), marcadores bioquímicos de depósitos de Fe (ferritina sérica, sideremia, saturación de transferrina). En el G-II no se consideraron para análisis de resultados los niveles de ferritina en pacientes con hepatitis crónica postransfusional, dada la evidente interferencia existente¹⁶. Se recogieron también aquellos factores que pudieran incidir en una mayor tasa de complicaciones infecciosas después del trasplante: reflujo vesicoureteral, hepatitis crónica, rechazos agudos, dosis totales de MP, GAT y PF, rechazo crónico con mala función renal, infección por citomegalovirus (CMV) y complicaciones quirúrgicas del trasplante (fístula urinaria, linfocele, sangrado de lecho quirúrgico y dehiscencia de sutura, entre otras). Por último, y para cada episodio de infección documentada bacteriológicamente, se recogieron aquellos factores que de forma inmediata hubieran podido favorecer o precipitar la infección (por ej., edema pulmonar para neumonía, sondaje vesical para infección urinaria, infección activa por

CMV o tratamiento antirrechazo para cualquier infección...).

La incidencia de procesos infecciosos bacterianos y fúngicos se recogió en forma estratificada. Se valoraron:

a) Número total de episodios de fiebre (más de 38 °C durante al menos dos días) de cualquier etiología.

b) Episodios de fiebre en los que se estableció un diagnóstico clínico, con o sin confirmación bacteriológica de infección bacteriana-fúngica.

c) Episodios de infección bacteriana o fúngica documentados bacteriológicamente, especialmente aquellos que se asociaron con síndrome febril: foco infeccioso, agente etiológico, presencia de factor precipitante inmediato, plazo postrasplante y evolución de la infección.

d) Episodios de sepsis o bacteriemia (fiebre + hemocultivos positivos).

El análisis estadístico se efectuó mediante el test de la *t* de Student para datos no pareados, y el test Chi².

Resultados

En la tabla I se recogen las características básicas de ambos grupos. Todas las diferencias significativas eran atribuibles a los criterios de segregación de los grupos. Un solo paciente politransfundido hubo de ser excluido del G-I por niveles no elevados de ferritina. No se observó diferencia significativa en cuanto a la incidencia de factores predisponentes a infección bacteriana (tabla II), y sólo tendencia (NS) a mayor

Tabla II. Factores predisponentes a infección

	Grupo I	Grupo II	Unidades
Hepatopatía crónica *	39 (13)	25 (6)	%
Reflujo vesicoureteral **	13	10	%
Rechazos agudos	0,74	0,65	N.º/paciente
Bolos de esteroides	1,57	1,25	N.º/paciente
Plasmaféresis	4	2	%
Globulina antitimocítica	8	14	%
Rechazo crónico ***	43	43	%
Complicaciones quirúrgicas del trasplante	0,48	0,45	N.º/paciente
Diabetes (siempre postrasplante)	9	8	%

* Entre paréntesis, porcentaje de pacientes Antígeno Australia positivo (siempre adquirido en diálisis).
 ** En un caso del grupo II al injerto. En el resto de los casos reflujo a riñones nativos (documentado antes del trasplante).
 *** Acompañado de insuficiencia renal, con creatinina plasmática superior a 3 mg/dl en algún momento a lo largo del periodo de seguimiento. Diferencias no significativas.

incidencia de hepatitis crónica en el G-I, un factor de reconocido impacto en la tasa de sepsis tardía postrasplante renal¹⁷.

El número total de episodios febriles por paciente (tabla III) fue ligeramente superior en el G-I (NS), al igual que la incidencia de cuadros febriles de origen supuesta o demostradamente infeccioso.

El 78 % de los pacientes del G-I y el 63 % del G-II (NS) presentó alguna infección documentada bacteriológicamente (tablas IV y V). La mayoría de los episodios febriles en general (94 % G-I y 87 % G-II), e infecciosos en particular (90 % G-I y 81 % G-II), se produjeron dentro del primer año postrasplante. La incidencia de infección confirmada fue de 1,4 episodios/paciente en el G-I, y de 1,0 en el G-II, siendo de 1,3 episodios/paciente en el primer año en el G-I, y de 0,9 en el G-II (NS). El espectro etiológico y los focos infecciosos no difirieron sensiblemente de lo descrito en la literatura¹⁸⁻²⁰. El curso de las infecciones fue hacia la resolución en un plazo normal en el 90 % de los casos en el G-I y en el 87 % en el G-II, tórpido en el 5 % del G-I y 11 % del G-II, siendo la infección letal en dos pacientes del G-I y uno del G-II. En el 56 % de las infecciones del G-I y el 35 % del G-II (NS) no se recogió ningún factor precipitante inmediato de infección, siendo la incidencia de infección no precipitada por ningún factor aparente de 0,7 episodios por paciente en el G-I, y de 0,5 en el G-II (NS) a lo largo del periodo de seguimiento.

No se observó ninguna diferencia cuando se clasificaron las infecciones confirmadas bacteriológicamente según foco (tabla IV) o agente etiológico (tabla V). La incidencia, origen y agente etiológico de los episodios de sepsis-bacteriemia, así como la incidencia de sepsis espontánea (40 % G-I vs 36 % G-II), fue superponible en ambos grupos.

Tabla III. Episodios de fiebre postrasplante *

	Grupo I	Grupo II
Número total &	38 (1,6)	72 (1,4)
Rechazo agudo	10 (0,5)	28 (0,5)
Infección citomegalovirus	6 (0,3)	11 (0,2)
Otros §	3 (0,1)	1 (0,1)
Infección bacteriana-fúngica **	19 (0,8)	32 (0,6)

* En casos con más de una causa posible se atribuye el episodio a la que clínicamente se consideró más activa.
 & Entre paréntesis el número de episodios por paciente.
 § Hematoma no infectado (n = 1), fiebre por drogas (n = 1) y origen incierto (n = 2).
 ** Se incluyen seis episodios en cada grupo con importante evidencia clínica de infección, pero en los que no se obtuvo confirmación bacteriológica. Diferencias no significativas.

Tabla IV. Infecciones bacterianas o fúngicas documentadas

Foco infeccioso	Grupo I			Grupo II		
	A	B	C	A	B	C
Orina *	24	8	1	38	11	2
Catéteres-origen incierto	2	2	2	8	8	8
Pulmón	2	2	1	4	4	2
Herida quirúrgica	3	1	1	3	1	0
Intestino	1	0	0	1	0	0
Otros	1	0	0	1	2	0
Total	33	13	5	56	26	12

* Todas las cifras expresan número total de episodios.
 CLAVES: En cada Grupo la columna A expresa el número total de episodios infecciosos documentados; la columna B, los episodios infecciosos documentados que se acompañaron de síndrome febril, y la columna C, aquellos de los anteriores en los que se documentó bacteriemia. Diferencias no significativas.

Tabla V. Agente etiológico en las infecciones documentadas

	Grupo I			Grupo II		
	A	B	C	A	B	C
Estafilococo dorado *	4	3	1	4	1	1
Otros grampositivos	5	1	0	5	2	0
Bacilos gramnegativos	20	8	3	36	16	7
Salmonella sp.	1	1	1	2	2	2
Listeria monocytogenes	0	0	0	2	2	2
Hongos (cand.-asperg.)	1	0	0	2	1	0
Mycobacterias	0	0	0	1	1	0
Otros más de un germen	2	0	0	4	1	0
Total	33	13	5	56	26	12

* Todas las cifras expresan número total de episodios.
 CLAVES: En cada Grupo, la columna A expresa el número total de infecciones documentadas bacteriológicamente; la columna B, las infecciones de entre las anteriores que se acompañaron de síndrome febril, y la columna C, los episodios infecciosos en los que se documentó bacteriemia. Diferencias no significativas.

Discusión

Los riesgos de la politransfusión en diálisis⁸, la evidencia incipiente de que las transfusiones pretransplante podrían ser superfluas en la era de la CsA², y los prometedores resultados de la eritropoyetina recombinante²¹ son factores que, presumiblemente, restringirán al máximo las transfusiones sanguíneas en unidades de diálisis en el futuro. Sin embargo, en la actualidad son frecuentes los pacientes en diálisis que precisan transfundirse con frecuencia para mantener una calidad de vida aceptable. Este factor, junto con el uso prolongado de suplementos parenterales de Fe, constituye la fuente básica de sobrecarga de Fe en el paciente en diálisis^{22, 23}.

El riesgo de infecciones bacterianas, particularmente sepsis, en el paciente con sobrecarga de Fe parece bien definido²⁴ y el paciente en diálisis no escapa a este riesgo^{12, 13}. El mecanismo de sensibilización a las infecciones parece doble: capacidad de determinados gérmenes para crecer mejor en medios ricos en Fe²⁵, e interferencia de los depósitos altos de Fe con la función fagocitaria^{10, 11, 26}. El tratamiento con desferroxamina (DFX) parece potenciar el riesgo de sepsis, actuando como sideróforo para los gérmenes²⁷⁻³⁰, si bien algunos autores¹³ niegan que este efecto negativo de la DFX tenga trascendencia real.

El riesgo relativo de procesos infecciosos en pacientes trasplantados con sobrecarga de Fe adquirida en diálisis no ha sido definido adecuadamente, a pesar de la importancia básica de las infecciones como causa de mortalidad y morbilidad en el trasplante¹⁵. En nuestro estudio, el grupo problema y el de controles resultaron comparables en cuanto a sus parámetros básicos y a la incidencia de otros factores potencialmente predisponentes a infección (tabla II), siendo notable la prevalencia de hepatopatías crónicas, adquiridas casi siempre en diálisis, especialmente en el G-I, en clara relación con el número de transfusiones. No pudimos utilizar los niveles de ferritina sérica como método único de segregación de los grupos de estudio ya que disponíamos de este parámetro en un número limitado de casos (tabla I); por ello hubimos de recurrir a la tasa de transfusiones pretrasplante, usando criterios muy estrictos de segregación dada la menor capacidad de discriminación de este parámetro; la excelente correlación obtenida con los niveles de ferritina (un solo paciente politransfundido con ferritina normal) avala el carácter discriminativo del método de selección. Por otra parte, si bien los niveles de ferritina sérica reflejan adecuadamente los depósitos corporales de Fe³¹⁻³⁵, parecen más útiles como marcadores de déficit que de sobrecarga de Fe³⁵, ya que tienden a elevarse de forma errática en estados inflamatorios y en presencia de hepatopatía¹⁶, situaciones ambas frecuentes en

diálisis y tras el trasplante; por ello, prescindimos de los niveles de ferritina en los pacientes del G-II con hepatopatía crónica, tras constatar que algunos de ellos, muy poco transfundidos, presentaban ferritinemias artefactualmente elevadas. Por último, los niveles de ferritina se obtuvieron en casi la mitad de nuestros pacientes en los meses siguientes al trasplante; si bien se considera a la ferritina como buen marcador de depósitos de Fe después del trasplante^{7, 14}, en nuestra opinión, este aspecto no ha sido suficientemente contrastado.

No hemos podido demostrar una mayor incidencia de episodios febriles, infecciones bacterianas supuestas o documentadas o episodios de sepsis en el grupo de pacientes politransfundidos, si bien la tasa de infecciones, en particular en ausencia de factores precipitantes, fue levemente superior en este grupo. Tampoco estos pacientes mostraron predisposición especial a infecciones por gérmenes concretos o de origen en determinados focos. Dos motivos podrían explicar la ausencia de un efecto claro de la sobrecarga de Fe en nuestros pacientes trasplantados:

— La predisposición a procesos sépticos en diálisis ha sido referida, en general, en pacientes más politransfundidos y, por tanto, con sobrecarga de Fe mayor que los de nuestro estudio¹¹⁻¹³. Sin embargo, consideramos que los mecanismos patogénicos de la sobrecarga de Fe deben ser operativos desde el momento en que ésta existe, como ocurre en los pacientes del G-I. A pesar de ello, consideramos que el riesgo relativo de infección en pacientes trasplantados con sobrecarga masiva de Fe (multitransfusión extrema, presencia de hemosiderosis manifiesta) no puede ser valorado a partir de este estudio.

— El trasplante renal configura un estado clínico (cirugía mayor, inmunosupresión) que en sí mismo predispone a infección, y la sobrecarga de Fe no añadiría un riesgo significativo a esta situación. No cabe asumir que la corrección del trastorno inmunitario de la uremia anularía el efecto pernicioso de la sobrecarga de Fe ya que éste no depende de la existencia de insuficiencia renal²⁴, y la inmunosupresión farmacológica contrarrestaría la mejoría en la función inmune tras el trasplante. Tampoco cabe asumir que a corto plazo se pueda producir un aclaramiento de los depósitos de Fe tras el trasplante, ya que la información disponible indica que esto no sucede^{7, 14}.

En conclusión, los pacientes portadores de un injerto renal funcionante que fueron politransfundidos en diálisis, y presentan por ello sobrecarga corporal de Fe, no presentan un mayor riesgo de procesos infecciosos bacterianos en general, y sépticos en particular, que sus correspondientes controles sin sobrecarga de Fe. Un eventual efecto en este sentido inducido por sobrecarga masiva de Fe requiere ulterior evaluación.

Bibliografía

1. Anagnostou A, y Kurtzman NA: Hematological consequences of renal failure. En *The Kidney*. Ed. por Brenner BM y Rector FC. Saunders, Philadelphia, 1987, 1631-1656.
2. Norman DJ y Opelz G: Blood transfusions in transplantation. En *Renal transplantation*. Ed. por Garovoy MR y Guttmann RD. Churchill Livingstone, New York, 1986, 177-208.
3. Ali M, Fayemi O, Rigolosi R, Frascino J, Marsden T y Malcolm D: Hemosiderosis in hemodialysis patients. *JAMA* 244:343-345, 1980.
4. Milman N, Christensen TE, Pedersen NS y Visfeldt J: Serum ferritin and bone marrow iron in non-dialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients with chronic renal failure. *Acta Med Scand* 207:201-205, 1980.
5. Pitts TO y Barbour GL: Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 22:316-321, 1978.
6. Taccone-Gallucci M, Di Nucci G, Meloni C, Mariani G, Valeri M, Piazza A, Elia L, Torromeo C, Mandelli F y Casciani CU: Risk of iron overload and hemochromatosis allele(s) in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 7:28-32, 1987.
7. Halma C, Paul LC y Hermans J: Iron stores in renal patients before and after kidney transplantation. *Nephrol, Dial & Transp* 2:279-282, 1987.
8. Goldman M y Vanherweghem JL: Multiple blood transfusions and iron overload in patients receiving hemodialysis. *Nephrol Dial & Transplant* 2:205-207, 1987.
9. Polakoff S: Dialysis associated hepatitis. En *Replacement of renal function by dialysis*. Ed. por Drukker W, Parsons FM, Maher JF y Nijhoff M, Boston, 1983, 659-678.
10. Bartelot Y, Cantinieaux B, Hariga-Muller Ch, De Maertelaere-Laurent E, Vanherweghem JL y Fondou P: Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving hemodialysis: the critical role of iron overload. *Br Med J* 291:501-504, 1985.
11. Flament J, Goldman M, Wartelot Y, Dupont E, Wybran J y Vanherweghem JL: Impairment of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients with iron overload. *Clin Nephrol* 25:227-230, 1986.
12. Mossey RT y Sondheimer J: Listeriosis in patients with long-term hemodialysis and transfusional iron overload. *Am J Med* 79:397-400, 1985.
13. Seifert A, Von Herrath D y Schaefer K: Iron overload, but not treatment with desferrioxamine favours the development of septicemia in patients on chronic hemodialysis. *Quart J Med* 65:015-1024, 1987.
14. Rao KV y Anderson WR: Hemosiderosis and hemochromatosis in renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 5:419-430, 1985.
15. Winearls CG, Lane DJ y Kurtz J: Infectious complications after renal transplantation. En: *Kidney Transplantation*. Ed. por Morris PJ. Grune & Stratton, London, 1984, 427-467.
16. Lipschitz DA, Cook JD y Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl J Med* 290:1213-1216, 1974.
17. Weir MR, Kirkman RL, Strom TB y Tilney NL: Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int* 28:839-844, 1985.
18. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, y Tolkoff-Rubin NE: Infections in the renal transplant recipient. *Am J Med* 70:405-411, 1981.
19. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS, Balfour HH, Rynasiewicz J y Simmons RL: Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients: A prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 61:360-372, 1982.
20. Marcén E, Escobar EM, Teruel JL, Hernández RM, Quereda C, Tallada M y Ortuño J: Infecciones no virales postrasplante renal. *Nefrología* 3:295-300, 1983.
21. Bommer J, Alexiou C, Müller-Bühl U, Eifert J y Ritz E: Recombinant erythropoietin therapy in hemodialysis patients: Dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial & Transplant* 2:238-242, 1987.
22. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH y Finch CA: Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 87:710-713, 1977.
23. Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender STE, Ledingham JGC y Olier DO: Iron metabolism in hemodialysis patients. *Quart J Med* 48:369-391, 1979.
24. Murray MJ, Murray AB, Murray MB y Murray CJ: The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 2:1113-1115, 1978.
25. Payne SM, y Finkelstein RA: The critical role of iron in host-bacterial interactions. *J Clin Invest* 61:1428-1440, 1978.
26. Sweder B, Marx JM, Struyvenberg A, Henny J y Verhoef J: Effect of iron in the presence of various ligands on the phagocytic and metabolic activity of human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 132:851-856, 1984.
27. Melby K, Slørdahl S, Gutteberg TJ y Nordbø SA: Septicaemia due to Yersinia enterocolitica after oral overdoses of iron. *Br Med J* 285:467-468, 1982.
28. Robbins-Browne RM y Prpic JK: Desferrioxamine and systemic yersiniosis. *Lancet* ii:1372, 1983.
29. Gallant T, Freedman MH, Vellend H y Francombe WH: Yersinia sepsis in patients with iron overload treated with deferoxamine. *New Engl J Med* 314:1643, 1985.
30. Chiu HY, Flynn DM, Hoffbrand AV, Politis D: Infection with yersinia enterocolitica in patients with iron overload. *Br Med J* 292:97, 1986.
31. Lynn KL, Mitchell TR y Shepperd J: Serum ferritin concentration in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 14:124-127, 1980.
32. Milman N, Christensen TE, Pedersen NS, y Visfeldt J: Serum ferritin and bone marrow iron in non-dialysis and hemodialysis patients with chronic renal failure. *Acta Med Scand* 207:201-205, 1980.
33. Finch CA: The detection of iron overload. *New Engl J Med* 307:1702-1704, 1982.
34. Moreb J, Popovtzer MM, Friedlander MM, Konijn AM, y Herschko C: Evaluation of iron stores 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.
35. Van de Vyver FL, Vanheule AA, Majelyne WM, D'Haese P, Blockx PP, Bekaert AB, Buysens N, De Keersmaecker W y De Broe ME: Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 26:451-458, 1984.