

Estudio sistemático y tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis crónica

D. Mazzolenis*, R. Scuteri, A. Blasetti*, L. Sivak, P. Rendo*, N. Cavalli, O. López Blanco y J. C. Sánchez Avalos*
Servicios de Hematología* y Nefrología Sanatorio Güemes, Buenos Aires (Argentina).

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue estudiar las causas que agravan la anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes hemodializados y, mediante su tratamiento, intentar disminuir el requerimiento transfusional. Se incluyeron 23 pacientes con hematócrito 25% o menor y/o requerimiento transfusional > 150 ml de glóbulos rojos/mes. Se realizaron hemograma, reticulocitos, índice de producción reticulocitaria (IPR), sideremia, capacidad de saturación de la transferrina (TIBC), porcentaje de saturación de la transferrina, ferritina sérica, haptoglobina, parathormona, punción aspiración y biopsia de médula ósea; en estas últimas se estudió celularidad, depósito de hierro y aluminio. En pacientes con haptoglobina descendida se dosó láctico deshidrogenasa, hemoglobina libre en plasma, reacción de Coombs y búsqueda de anticuerpos anti «N-símil».

Todos los pacientes tenían IPR < 1%. Trece de los 22 pacientes tenían hemosiderina en médula ósea disminuida y siete aumentada. La sideremia, TIBC y saturación de la transferrina no fueron útiles para evaluar el depósito de hierro en 11/22 pacientes. La ferritina sérica predijo estos depósitos en 14 de 22 pacientes; en el rango 110-350 ng/ml y cuando se asoció a hepatopatía y/o signos de inflamación sistemática no resultó útil. Once de 22 pacientes tuvieron haptoglobina disminuida como único marcador de hemólisis. En la citología de médula ósea se observaron cambios magaloblastoides (17/22) e hipoplasia eritroide (12/22); la histología mostró fibrosis grado 2 o mayor en 11/21 y depósitos de aluminio en 19/23. En 16 pacientes se pudo evaluar respuesta al tratamiento con sulfato ferroso oral, B₁₂ y folatos intramusculares y/o decanoato de nandrolona intramuscular según el caso (seguimiento promedio, once meses): siete dejaron de necesitar transfusiones y alcanzaron hematócrito > 25% (ascenso respecto al inicial > 5 puntos) y ocho se consideraron no respondedores.

En conclusión, los estudios propuestos resultaron útiles para detectar causas adicionales de anemia en la IRC. Un tratamiento adecuado a los resultados obtenidos permitió disminuir el requerimiento transfusional en la mitad de los pacientes y este protocolo delimitó un grupo de pacientes no respondedores con indicación de tratamiento con eritropoyetina.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Anemia. Hemodiálisis.**

STUDY AND TREATMENT OF THE ANEMIA ON CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

The aim of this study was to characterize causes aggravating anemia in hemodialyzed chronic renal failure patients and to reduce their transfusional requirements by providing an adequate treatment. 23 patients receiving hemodialysis at our institution were chosen for having hematocrit (Htc) levels under 25 % and/or transfusional requirements > 150 ml red blood cells/month. They were 17 men and 6 women (mean age 48 years, mean hemodialysis time 55.6 months). Assays performed included complete blood counts, reticulocytes and reticulocyte production index (RPI), serum iron, total iron binding capacity (TIBC) and transferrin saturation; serum ferritin, haptoglobin, parathormone, BUN and creatinin. Bone marrow aspiration and percutaneous biopsy were done on each patient for cytologic, histologic, cytochemical analysis of iron deposits and bone histomorphometry including aluminium deposits. In those patients with abnormally low levels of haptoglobin we measured lactate deshydrogenase (LDH), bilirubin, free plasma hemoglobin, Coombs tests (direct and indirect), and searched for anti «N-like» antibodies.

All patients had RPI < 1 %. In 13/22 patients iron stores were depleted, while 7 had excess iron (bone marrow cytochemical staining). Serum iron, TIBC and transferrin saturation did not predict iron stores in 11/22 patients, while serum ferritin correlated well with bone marrow iron in 14/22 patients. By the contrary, in the 110-350 ng/ml range and when liver or inflammatory disease were present serum ferritin was not predictive of iron stores. 11/22 patients had lowered levels of haptoglobin, none had abnormal bilirubin, LDH or free hemoglobin. An immune cause was demonstrated in 3 (2 of them anti «N-like» antibodies). Bone marrow exam showed «megaloblastoid» features in 17 and erythroid hypoplasia in 12 of 22 cytology specimens. Histological findings included fibrosis (11/21 grade 2 or greater) and aluminium deposits in 19/23 patients.

16 patients received evaluable treatment during a mean of 11 months with ferrous sulfate, vitamins B₁₂ and folic acid, and/or nandrolone decanoate, according to each patient's diagnosis. 7 of them (47 %) had a rise in Htc of more than 5 points, final Htc of 25 % or greater, and need no further transfusions; 1 diminished her transfusional requirements by more than 75 %, and 8 were considered nonresponders.

We conclude that: 1) proposed studies were useful to detect a high prevalence of «additional» causes of anemia in hemodialysis patients; 2) treatment matched to this findings could suppress need for transfusions in half of our patients; 3) we circumscribed a group of patients needing erythropoietin treatment.

Key words: **Chronic renal failure. Hemodialysis. Anemia.**

Introducción

La asociación de la anemia con la insuficiencia renal ha sido reconocida hace más de cien años y fue Richard Bright quien la describió como manifestación de insuficiencia renal crónica (IRC). Sin embargo, en la década de los cincuenta, al demostrarse que la eritropoyetina (EPO) es producida fundamentalmente por el riñón, se relacionó el déficit relativo de esta hormona con la anemia¹. Esta última es de tipo hipoproliferativo, por inadecuada producción de eritropoyetina y por retención de metabolitos inhibidores de la eritropoyesis, existiendo además acortamiento de la vida media eritrocitaria. Es conocida la coexistencia de causas agregadas como la ferropenia —pér-

didias sanguíneas vinculables a hemodiálisis, alteración funcional plaquetaria, pérdida crónica por tubo digestivo—, déficit de folatos y vitamina B₁₂, hiperparatiroidismo, intoxicación aluminica e hiperesplenismo y otras causas de hemólisis vinculables al procedimiento dialítico.

Más del 75 % de la población mundial en diálisis tiene anemia de grado moderado a severo, con hematócrito (Hto) inferior al 30 %, y más de la mitad requiere transfusiones periódicas para prevenir las consecuencias de la hipoxia severa².

El propósito de este trabajo fue disminuir el número de transfusiones en una población de pacientes hemodializados con alto requerimiento transfusional mediante el tratamiento de las causas que agravan esta anemia.

Material y métodos

Se incluyeron los pacientes en hemodiálisis durante más de seis meses en el Servicio de Nefrología del Sanatorio Güemes, con Hto < 25 % y/o requerimiento transfusional en los meses previos > 150 ml de glóbulos rojos por mes. Se estudiaron en total 23 pacientes, 17 varones y seis mujeres, cuyas edades oscilaban entre veinte y sesenta y siete años (media = 48 años), con un tiempo de hemodiálisis entre siete y ciento cuarenta y cuatro meses (media = 55,6 meses) (tabla I). Todos realizaban diálisis tres veces/semana con sesiones de cuatro horas cada una. Se utilizó baño de acetato estándar, preparado con agua filtrada y ósmosis inversa, filtros capilares de cuprophane y heparinización con 1.000 U/10 kg de peso corporal (heparina sódica). La práctica habitual consistía hasta el inicio de este trabajo en administrar a algunos pacientes folatos orales diariamente y suplementar con hierro a los pacientes en quienes se sospechaba ferropenia, por lo que los pacientes descritos aquí recibieron dicho tratamiento durante el período de hemodiálisis previo al inicio de este estudio.

Las causas de insuficiencia renal en este grupo eran las habituales (tabla II).

Los estudios iniciales incluyeron hemograma, sideremia, capacidad de saturación de la transferrina (TIBC), ferritina, haptoglobina, punción aspiración de médula ósea y biopsia con aguja de Jamshidi. En el material aspirado se determinó el hierro de depósito por la técnica de

Perls³, y en los cortes histológicos mediante la técnica del azul de Prusia. En el material de biopsia ósea se cuantificó depósito de aluminio en el frente de osificación por histomorfometría (técnica de integración de puntos), previa tinción por el método del ácido tricarbólico-aurina⁴, y se expresó como porcentaje del osteoide total cubierto por aluminio. En los pacientes con haptoglobina < 150 mg/dl (valor normal [VN]: 150-300 mg/dl) se dosó lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobina libre en plasma, reacción de Coombs y se buscaron anticuerpos anti-N-símil. Se calcularon el volumen corpuscular medio (VCM) ($VCM[fl] = Hto/recuento\ de\ eritrocitos\ [millones] \cdot 10$), la saturación de la transferrina (sideremia/TIBC) y el índice de producción reticulocitaria (IPR), calculado según la siguiente fórmula:

$$IPR = (\% \text{ reticulocitos} \times Hto) / (Hto \text{ teórico} \times \text{ tiempo de maduración})$$

Se dosó parathormona (PTH) por radioinmunoensayo contra el extremo carboxilo terminal de la molécula.

De acuerdo con los hallazgos en cada paciente se indicó tratamiento (sulfato ferroso: 180 mg de hierro elemental/día, vía oral; ácido fólico: 10 mg/día, vía oral; vitamina B₁₂, 1.000 µg tres veces/semana vía intramuscular). Los pacientes con hipoplasia eritroide o quienes no respondieron al tratamiento con hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico recibieron andrógenos (decanoato de nandrolona 100 mg intramuscular cada quince días).

Tabla I. Diagnósticos y respuesta

Paciente	Sexo	Edad (años)	Tiempo HD (m)	Ferropenia	Hipoplasia	C. megal.	Hemólisis	Respuesta
1	M	60	126			*	*	RC
2	M	37	30		*	*		NR
3	M	42	34	*		*	*	NE
4	M	55	7		*	*	*	RC
5	M	55	57	*			*	RC
6	F	29	62	*	*		*	NR
7	M	60	36	*		*		NE
8	M	20	15			*		NR
9	M	22	11	*	*	*		NE
10	F	46	58	*	*	*		NR
11	M	67	69	*	*	*	*	RC
12	M	67	13		*	*		RP
13	M	20	33	*	*			NR
14	F	59	105	*		*		NR
15	F	58	10		*			NR
16	M	63	144	*		*	*	RC
17	M	61	14	*		*	*	RC
18	M	40	130	*		*	*	NE
19	F	41	135	x	x	x	*	NE
20	M	59	48			*	*	NE
21	F	22	10	*	*	*	*	NE
22	M	59	38		*	*	*	RC
23	M	64	96			*	*	NE

NE: Tratamiento no evaluable (menor de tres meses al cierre de este análisis).

NR: No respondedor (ver texto).

RC: Respuesta completa.

RP: Respuesta parcial.

x: médula ósea sumamente hipocelular por osteítis fibrosa, no evaluable para esos parámetros.

Tabla II. Causas de insuficiencia renal crónica

Diabetes mellitus.....	5
Glomerulonefritis crónica.....	4
Pielonefritis crónica.....	2*
Hipertensión arterial.....	2
Poliquistosis renal.....	1
Glomerulonefritis a cambios mínimos.....	1
Síndrome de Alport.....	1
Púrpura de Schönlein-Henoch.....	1
Desconocida.....	6

* Un paciente nefrectomizado bilateralmente.

Se evaluó la respuesta al tratamiento cada dos meses con hemograma y recuento de reticulocitos a lo largo de todo el periodo de seguimiento (5-15 meses, X = 11 meses). Al final del mismo se repitieron todos los estudios iniciales excepto la punción de médula ósea. Se definió como respuesta completa el cese de las transfusiones, con un Hto final > 25 % y un ascenso > 5 puntos respecto al Hto inicial; respuesta parcial, una disminución del requerimiento transfusional del 75 % respecto del promedio de los últimos meses. Los valores hallados se expresaron como media ± desvío estándar.

Resultados

1. Estudio hematológico inicial

a) Hemograma:

Del hemograma inicial se destaca la presencia de macrocitos (VCM > 95 fl) en 10 de los 23 pacientes y microcitos (VCM < 80 fl) en tres pacientes.

Todos los pacientes tuvieron IPR menor al 1 % (valores de reticulocitos entre 0,4 y 3,5 %; media, 1,8 %).

Como por definición los pacientes eran dependientes de transfusiones frecuentes (promedio del grupo, una unidad de glóbulos rojos por paciente y por mes), los datos de Hto (20,3 ± 2,4 %) y hemoglobina (Hb) (6,61 ± 0,7 g/dl) responden en distinto grado a eritrocitos transfundidos.

b) Hierro de depósito, sideremia, saturación de la transferrina y ferritina sérica:

Para la evaluación de los depósitos de hierro en médula ósea se tomó como método patrón su evaluación citológica por tres observadores en una escala de cuatro grados (ausente, disminuido, normal o aumentado). De los 23 pacientes, 13 tenían depósitos ausentes o disminuidos, siete aumentados y sólo dos tenían depósitos normales. En una paciente (paciente 19), que presentaba severa osteítis fibrosa por hiperparatiroidismo secundario, el hierro de depósito no fue evaluable debido a la ausencia de material hemopoyético en las muestras de médula ósea.

Cinco pacientes tenían sideremia disminuida (40,8 ± 16,3 µg/dl) (VN: 60-130 µg/dl), con saturación de

la transferrina disminuida (12 ± 6 %) (VN: 20-45 %), y 11 pacientes sideremia aumentada (188 ± 45,9 µg/dl), ocho de los cuales tenían saturación de la transferrina aumentada (76,1 ± 14,4 %). Siete pacientes tenían sideremia normal, con saturación de la transferrina normal en todos ellos (28,8 ± 8,8 %).

No hubo relación significativa entre sideremia o saturación de la transferrina y hemosiderina en médula ósea.

Los valores de ferritina sérica presentaron una gran dispersión (790,6 ± 1.113,8; rango, 2-2.375 ng/ml).

Todos los pacientes con ferritina < 50 ng/ml (n = 7) tenían depósitos de hierro disminuidos en médula ósea; los siete pacientes con depósitos aumentados en el estudio citológico tenían valores de ferritina sérica elevados (> 700 ng/ml) (fig. 1).

En seis pacientes, cuatro de los cuales tenían hepatopatía activa o evidencias bioquímicas de inflamación sistémica (pacientes 6, 10, 11 y 21), el valor de ferritina estaba en rango normal o elevado, mientras que los depósitos de hierro en médula ósea estaban disminuidos.

c) Parámetros de hemólisis:

Once pacientes tenían haptoglobina disminuida (< 150 mg/dl) (rango < 20-145, media 83,8 ± 48,4). Ninguno tenía elevación de bilirrubina ni de LDH. Cuatro de ellos tenían hiperplasia eritroblástica en la aspiración de médula ósea.

De los ocho pacientes en quienes se pudo investigar todos los parámetros de hemólisis propuestos, en cuatro sólo era anormal la haptoglobina (no se estudió sobrevida eritrocitaria); tres tenían hiperplasia eritroide en médula ósea (pacientes 3, 5 y 23); dos de ellos (pacientes 3 y 5), con haptoglobina de 135 y 110 mg/dl, tenían ferropenia severa como causa principal de su anemia. Tres pacientes tuvieron demostración de mecanismos inmune: uno estaba sensibilizado a antígenos del sistema Kell (paciente 23, quien presentaba también hiperplasia eritroide)

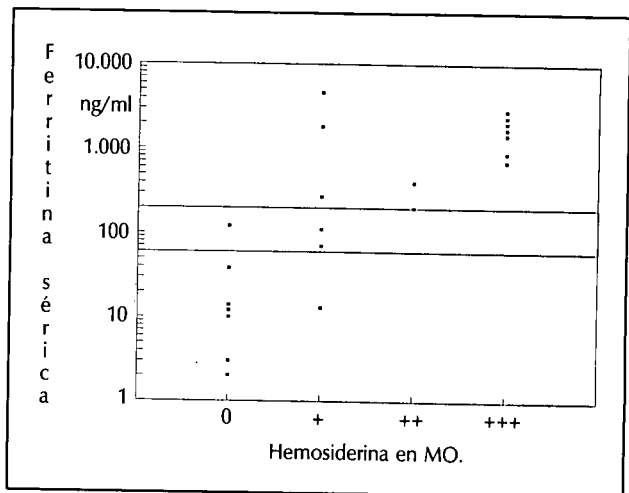


Fig. 1.—Correlación ferritina/hemosiderina MO.

y dos tenían anticuerpos anti-«N-símil»^{5,6}, vinculables con la exposición de los hematíes a formaldehído durante la diálisis. No hubo evidencias morfológicas sugestivas de hemólisis microangiopática en el extendido de sangre periférica.

d) Estudio citológico e histológico de médula ósea:

La médula ósea obtenida por aspiración fue globalmente hipocelular en 10 pacientes e hiperceular en dos. La serie eritroblástica estaba disminuida en 12 y aumentada en cinco. De los 23 pacientes, 17 tenían cambios megalo-blastoides.

Del estudio histológico de médula ósea se destaca la presencia de fibrosis en casi todos los pacientes (evaluada en una escala de 4 grados: 0 a 3), que fue de grado 2 o mayor en 11 de 21 pacientes; y la presencia de depósitos de aluminio en el frente de osificación en 19 de los 23 pacientes (9,4 ± 7,1 % de la superficie total del osteoide; rango: 2-26 %) (VN: ausente). Sólo dos pacientes (pacientes 1 y 19) tuvieron depósitos de aluminio mayores del 25 % e ingresaron a tratamiento quelante⁷.

e) Otros datos:

Los valores prediálisis (a mitad de semana) de uremia (159 ± 45,6 mg/dl) y creatinemia (9,34 ± 3,65 mg/dl) se mantuvieron dentro de lo habitual durante todo el período del estudio.

Todos los pacientes tuvieron valores de parathormona (PTH) elevados (505,6 ± 420 µg/ml) (VN: 15-90 µg/ml). No hubo relación significativa entre el grado de fibrosis y el nivel de PTH sérico ni entre el hiperparatiroidismo secundario (osteítis fibrosa y/o niveles de PTH) y la respuesta al tratamiento.

f) Diagnósticos realizados:

Como se observa en la tabla I, en un número significativo de pacientes coexistían varias causas de anemia.

2. Tratamiento

Los pacientes recibieron tratamiento como se detalla en «Métodos», según los hallazgos de los estudios descritos. La duración promedio del tratamiento fue de once meses (rango 5-15 meses).

Siete pacientes no fueron evaluables: cuatro no habían completado dos meses de tratamiento al momento de este análisis (dos por haber sido derivados a otra institución y otro por haber fallecido por hemorragia digestiva masiva). Tres pacientes fueron excluidos de esta parte del estudio por no haber cumplido adecuadamente el tratamiento prescrito.

El único efecto adverso observado fue intolerancia digestiva a la preparación de hierro oral en uno de los diez pacientes que recibieron dicha medicación. Esta paciente recibió en consecuencia sulfato ferroso intramuscular (total, 2 g), sin otras complicaciones.

Siete de los 16 pacientes evaluables dejaron de necesitar transfusiones, alcanzando respuestas completas. El Hto promedio de este grupo al momento de la evaluación fue del 32,8 % (rango, 25-44); cinco pacientes tenían Hto del 32 % o mayor. En todos los pacientes que respondieron hubo elevación del Hto > de 3 puntos en la primera evaluación posterior al inicio del tratamiento (sesenta días).

Un paciente tuvo respuesta parcial, con disminución del requerimiento transfusional del 87 % y Hto al momento de la evaluación del 26 %.

Ocho pacientes fueron calificados como no respondedores.

Discusión

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis de mantenimiento tienen variados grados de anemia, en general importante, que determina requerimiento transfusional. Las causas de esta anemia suelen ser múltiples, reconociéndose tres mecanismos fundamentales⁸:

- a) Disminución de la producción eritrocitaria: por déficit relativo de eritropoyetina^{9,10}, inhibidores de la eritropoyesis¹¹⁻¹⁵ y osteítis fibrosa secundaria a hiperparatiroidismo¹⁶⁻²¹.
- b) Sobrevida eritrocitaria acortada²².
- c) Pérdidas sanguíneas²³⁻²⁴.

A estos mecanismos se agregan complicaciones inherentes al tratamiento dialítico^{16,24-26}, intoxicación aluminica, déficit de vitaminas del grupo B, hiperesplenismo, hemólisis mediada por anticuerpos anti-«N-símil»^{5,6} y hemólisis aguda intradiálisis. Cabe señalar, sin embargo el que la inadecuada producción de eritropoyetina es la causa más importante y que dosis farmacológicas de esta hormona anulan los mecanismos inhibidores propuestos en la literatura²⁷.

El estudio de las causas de anemia agregadas a este mecanismo fundamental tiene utilidad para adecuar el tratamiento convencional al diagnóstico efectuado.

En la población estudiada se detectó una alta prevalencia de ferropenia (57 %) asociada en todos los casos a otra causa de anemia. Siete de 23 pacientes presentaron hierro de depósito aumentado en médula ósea. Si bien se observó una tendencia a que los pacientes más transfundidos tuvieran mayor cantidad de hierro de depósito, se observaron pacientes con escasas transfusiones y depósitos aumentados y pacientes con numerosas transfusiones y depósitos ausentes.

Habitualmente se considera que los requerimientos de folatos y vitamina B₁₂ en los pacientes en hemodiálisis de mantenimiento están aumentados debido a la pérdida dialítica. Sin embargo, casi toda la evidencia clínica publicada no demuestra esta afirmación²⁸⁻³⁰. En nuestra población fue muy frecuente el hallazgo de cambios megaloblastoides.

blastoides en la citología de médula ósea, lo que plantea la necesidad futura de efectuar dosaje de ácido fólico sérico e intraeritrocitario y de vitamina B₁₂ sérica para correlacionar los datos citológicos y la cuantificación de las vitaminas. Una posible explicación alternativa de este hecho sería la existencia de cambios megaloblastoides por efecto del aluminio en la hemopoyesis³¹. Pese a la frecuencia de depósitos de aluminio hallados, no encontramos casos de anemia microcítica en ausencia de ferropenia que permitieran diagnosticar anemia vinculada con intoxicación aluminica³²⁻³⁴.

Es conocido clásicamente el acortamiento de la vida media eritrocitaria en la insuficiencia renal crónica, así como que este fenómeno es debido a factores extracorporales²². Dado que la sobrevida eritrocitaria no mejora con los tratamientos dialíticos, se considera que estos «factores» serían no dializables. En nuestros pacientes tomamos el nivel de haptoglobina sérica como parámetro indirecto de hemólisis³⁵. Los otros parámetros habituales de hemólisis resultan en general poco útiles debido al carácter hipoproliferativo de esta anemia. Los estudios de sobrevida eritrocitaria son de difícil realización e interpretación por la pérdida de glóbulos rojos asociada a cada diálisis³⁶⁻³⁷. Por todo esto, la contribución de la hemólisis a las otras causas de anemia es difícil de determinar.

El nivel sérico de hierro y el porcentaje de saturación de la transferrina no reflejaron el hierro de depósito evaluado como hemosiderina en médula ósea. Esto se debe a los múltiples factores en juego: hemólisis, pérdidas, transfusiones, etc. En cambio, los dosajes de ferritina sérica menores de 50 ng/ml se asociaron siempre a depósitos disminuidos o ausentes. Valores mayores de 50 ng/ml no permitieron predecir el nivel de hierro de depósito. Todo esto concuerda con lo reportado por otros autores en pacientes hemodializados^{38,39}.

Un tratamiento adecuado a los resultados de los estudios realizados permitió suspender las transfusiones en siete pacientes (47 %); cinco de ellos alcanzaron Hto final del 30 % o mayor. Por tanto, en casi la mitad de los pacientes se logró una mejoría de la anemia con las consecuentes ventajas en cuanto a la calidad de vida y disminución de la exposición a transfusiones. Los pacientes no respondedores tuvieron indicación de tratamiento con eritropoyetina recombinante humana (EPO-rh).

Planteado desde el punto de vista económico cabe resaltar que el ahorro por unidades de sangre no transfundidas a los pacientes respondedores fue mayor que el costo de los estudios realizados a todos los pacientes.

En conclusión, sugerimos la utilización de este protocolo de estudio en todo paciente con IRC y alto requerimiento transfusional por que:

A. Permite delimitar un grupo de pacientes en el cual las causas agregadas de anemia pueden ser detectadas y corregidas, no teniendo indicación de tratamiento con EPO-rh.

B. En el grupo de pacientes que debe eventualmente recibir EPO-rh este protocolo también es útil por permitir el hallazgo de factores que pueden ser causales de resistencia al tratamiento con dicha hormona (ferropenia, intoxicación por aluminio, fibrosis, etc.).

Agradecimientos

Queremos agradecer la invaluable colaboración de la Dra. Nidia de Georgis, de la Cátedra de Patología, Facultad de Odontología, UBA, y la Dra. Anahí Vijnovich, del Servicio de Patología del Sanatorio Güemes, quienes efectuaron los estudios de histomorfometría ósea e histopatología, respectivamente.

Bibliografía

1. Jacobson L, Goldwasser E, Fried W y Pizak L: Role of the Kidney in Erythropoiesis. *Nature*, 179:633-634, 1957.
2. Crowley JP, Nealey TA, Metzger J, Pono L y Chazan JA: Transfusion and long term hemodialysis. *Archives of Internal Medicine*, 147:1925-1928, 1987.
3. Dacie JV y Lewis SM: *Practical Haematology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, p. 115, 1991.
4. Buchanan MRC, Ihle BU y Dunn CM: Haemodialysis related osteomalacia: a staining method to demonstrate aluminium. *J Clin Pathol*, 34:1352-1354, 1981.
5. White WL, Miller GE y Kaehny WD: Formaldehyde in the Pathogenesis of Hemodialysis-related Anti-N Antibodies. *Transfusion*, 17:443-447, 1977.
6. Miller GE, Kaehny WD y White WL: Relationship between dialyzer reuse and the presence of anti-N-like antibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 12:59-65, 1977.
7. Andress DL, Maloney NA, Endres DB y Sherrard DJ: Aluminium-associated bone disease in chronic renal failure: High prevalence in a long-term dialysis population. *J of Bone and Mineral Res*, 1:391-397, 1986.
8. Eschbach JW y Adamson JW: Anemia of end stage renal disease. *Kidney International*, 28:1-5, 1985.
9. Segal GM, Eschbach JW, Egrie JC, Stueve T y Adamson JW: The anemia of end-stage renal disease: Hematopoietic progenitor cell response. *Kidney Int*, 33:983-988, 1988.
10. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T y Erslev AJ: Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med*, 93:449-458, 1979.
11. Wallner SF y Vautrin R: Evidence that inhibition of erythropoiesis is important in the anemia of chronic renal failure. *J Lab Clin Med*, 97:170-178, 1981.
12. Freedman MH, Catran DC y Saunders EF: Anemia of chronic renal failure: Inhibition of erythropoiesis by uremic serum. *Nephron*, 35:15-19, 1983.
13. McGonigles RJS, Wallin John D, Shaddock RK y Fisher JW: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int*, 25:437-444, 1984.
14. Saito A, Suzuki I, Chung TG, Okamoto T y Hotta T: Separation of an inhibitor of erythropoiesis in «middle molecules» from hemodialysate from patients with chronic renal failure. *Clin Chem*, 32:1938-1941, 1986.
15. McGonigle RJS, Wallin John D, Huserl F, Deftos LJ, Rice JC, O'Neill WJ Jr. y Fisher JW: Potential role of parathyroid hormone as an inhibitor of erythropoiesis in the anemia of chronic renal failure. *J Lab Clin Med*, 104:1016-1026, 1984.
16. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney International*, 35:134-148, 1989.
17. Malette LE: Anemia in Hypercalcemic Hyperparathyroidism. *Arch Int Med*, 137:572-573, 1977.

18. Boxer M, Ilman L, Geller R y Wang CA: Anemia in Primary Hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 137:588-590, 1977.
19. Zingraff J, Drüeke T, Marie P, Man NK, Jungers P y Bordier P: Anemia in Secondary Hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 138:1650-1652, 1978.
20. Podjamy Rathaus M, Korzets Z, Blum Zevin D y Bernheim J: Is Anemia of Chronic Renal Failure Related to Secondary Hyperparathyroidism? *Arch Intern Med*, 141:453-455, 1981.
21. Andress DL, Endres DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn Jack W y Sherrard DJ: Comparison of Parathyroid Hormone Assays with Bone Histomorphometry in Renal Osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 63:1163-1169, 1986.
22. Akmal M, Telfer N, Ansari A y Massry S: Erythrocyte Survival in Chronic Renal Failure. *J Clin Invest*, 76:1695-1698, 1985.
23. Mekos D: Evaluation and Management of Anemia in the Dialysis Patient. *Dialysis and Transplantation*, 9:456-457, 1980.
24. Lewis S: Hematological Problems of Chronic Renal Failure. *Dialysis and Transplantation*, 11:531-534, 1982.
25. Fried W: Anemia of Uremia. En: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE. *Clinical Dialysis*, pp. 395-438, 1984.
26. Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser A, Calamia V, Kaplan M, Baez A, Gupta S y Mattoo N: Anemia in chronic renal failure. *Acta Endocrinologica*, S271:S80-S86, 1985.
27. Haley NR, Adamson JW, Schneider GL y Eschbach JW: There are no uremic inhibitors to erythropoietin (EPO) in chronic renal failure. *Kidney Int*, 37:507, 1990.
28. Cunningham J, Sharman VL, Goodwin FJ y Marsh FP: Do patients receiving haemodialysis need folic acid supplements? *Br Med J*, 282:1482, 1981.
29. Sharman VL, Cunningham J, Goodwin FJ y Marsh FP: Do patients receiving regular haemodialysis need folic acid supplements? *Br Med J*, 285:96-97, 1982.
30. Ramirez G, Chen Marianne, Boyce HW Jr, Fuller S, Butcher DE y Brueggemeyer CD: The Plasma and Red Cell Vitamin B Levels of Chronic Hemodialysis Patient: A Longitudinal Study. *Nephron*, 42:41-46, 1986.
31. Drüeke TB, Lacour B, Touan M, Jucquel JP, Pachot JJ, Coumot-Witmer G y Galle P: Effect of Aluminium on Hematopoiesis. *Kidney Int*, 29(S 18):S45-S48, 1986.
32. Wills MR y Savory J: Aluminium poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia and anemia. *The Lancet*, II:29-33, 1983.
33. McGonigle RJ y Parsons V: Aluminium induced anemia in hemodialysis patients. *Nephron*, 39:1-9, 1985.
34. Swartz R, Dombrowski J, Bumatowska-Hledin M y Mayor G: Microcytic Anemia in Dialysis Patients: Reversible marker of Aluminium Toxicity. *Am J Kidney Dis*, 9:217-223, 1987.
35. Wintrobe M: *Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 743, 1981.
36. Hendler ED y Solomon LR: Androgen therapy in hemodialysis patients: I. Effects on red cell oxygen transport. *Kidney Int*, 31:100-106, 1987.
37. Solomon LR y Hendler ED: Prospective controlled study of androgen therapy in the anemia of chronic renal disease: Effects on iron kinetics. *Acta Haematol (Basel)*, 79:12-19, 1988.
38. Gokal OR, Millard PR, Weatherall DJ, Callender STE, Ledingham JG G y Oliver DO: Iron metabolism in hemodialysis patients. *Q J Med*, 48:369-391, 1979.
39. Hussein S, Prieto J, O'Shea M, Hoffbrand AV, Baillod RA y Moorhead JF: Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and hemodialysis. *Br Med J*, 1(546-548), 1975.