

Evaluación de la eficacia de dosis bajas y constantes de rHuEPO en los pacientes en hemodiálisis; metabolismo férrico y efectos secundarios

L. Bolaños, L. Mesa, C. Vázquez, J. Lavilla, P. Errasti y A. Purroy

Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Se describe la respuesta a la administración de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en 15 pacientes con anemia en programa de hemodiálisis. La dosis fue de 20 U/kg, tres veces a la semana por vía endovenosa, después de cada sesión de diálisis, y se evaluaron tanto parámetros hematológicos como del metabolismo férrico. La muestra se dividió en dos grupos de acuerdo con los niveles de Hb inicial (grupo I, < 7,5; grupo II, \geq 7,5).

Después de cinco meses de seguimiento, la Hb y el Hto experimentaron un incremento lento y gradual, mayor proporcionalmente en aquellos pacientes cuya Hb inicial estaba por debajo de 7,5 g/dl. Tanto la ferritina como el porcentaje de saturación de transferrina experimentaron un descenso significativo a partir del cuarto y segundo mes respectivamente. El principal efecto secundario fue la hipertensión (grupo I: 33%; grupo II: 55%), sin que se produjese ningún episodio de encefalopatía hipertensiva.

Estos resultados muestran que dosis bajas iniciales de rHuEPO (20 U/kg/tres veces), administradas por vía endovenosa, son seguras y eficaces para los pacientes en programa de hemodiálisis, permitiendo ascensos lentos y graduales de la hemoglobina y el hematócrito.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Hemodiálisis. Anemia.**

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF CONSTANT LOW DOSES OF rHuEPO IN HEMODIALYSIS PATIENTS; IRON METABOLISM AND SECONDARY EFFECTS

SUMMARY

We administered recombinant human erythropoietin (rHuEPO) to 15 anemic patients on hemodialysis. 20 U/kg of rHuEPO were given intravenously three times weekly at the end of each hemodialysis, and haematological and iron parameters were monitored. This population was divided into two groups according to initial hemoglobin level (group I: < 7.5 g/dl; group II: \geq 7.5 g/dl).

In five months, both hemoglobin and hematocrit suffered a slow and gradual increment, proportionally greater for those patients whose initial hemoglobin level was below 7.5 g/dl. Both ferritin and transferrin saturation suffered a significant decrease at fourth

and second month respectively. The main secondary effect was hypertension (group I: 33%; group II: 55%); no episodes of hypertensive encephalopathy were observed.

These results show that intravenous low-initial doses of rHuEPO (20 U/kg/three times a week) are both effective and safe for those anemic patients on hemodialysis, leading to an slow and progresive hemoglobin and hematocrit increment.

Key words: **Erythropoietin. Haemodialysis. Anaemia.**

Introducción

En la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis se han implicado factores que afectan tanto a la eritropoyesis como a la vida media del hematie, así como en menor medida a las pérdidas hemáticas repetitivas. De todos ellos, el defecto en la síntesis de eritropoyetina endógena ha sido considerado como el más importante¹.

Diversos ensayos clínicos han refrendado tanto la eficacia como la seguridad de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) a la hora de conseguir elevaciones de la Hb y Hto suficientes para mejorar la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis^{2,4}. Se han señalado, sin embargo, varios efectos secundarios relacionados con la utilización de esta hormona: hipertensión, encefalopatía hipertensiva con cuadro convulsivo, tendencia a la coagulación de la fístula arteriovenosa, entre otros^{2,5}.

Desde que Eschbach y cols.³ demostraron una acción dosis-dependiente de la rHuEPO por vía endovenosa, en un rango comprendido entre 15 y 500 unidades por kg, tres veces a la semana, no ha habido acuerdo acerca de cuáles deben ser la dosis iniciales a administrar, así como la manera en que debe ser incrementada. Existe, sin embargo, actualmente una tendencia a utilizar dosis notablemente más bajas que en los primeros ensayos clínicos⁵.

Se han descrito varios factores que pueden limitar el efecto terapéutico de la rHuEPO: depleción de hierro, enfermedad metabólica ósea, procesos infecciosos o inflamatorios, toxicidad por aluminio e hiperparatiroidismo^{6,7}. Deben, por tanto, evitarse, o al menos paliarse, estos factores antes de iniciar un tratamiento con rHuEPO, con el objeto de conseguir una mayor eficacia de la hormona.

Este estudio fue diseñado con el objetivo de evaluar la acción de dosis bajas y constantes de rHuEPO (20 U/kg, tres veces por semana, por vía endovenosa) sobre la eritropoyesis y el metabolismo férrico, en función de la Hb inicial, además de analizar sus efectos secundarios.

Material y método

Se estudiaron 15 pacientes, seis mujeres y nueve hombres, en programa regular de hemodiálisis y durante un periodo de cinco meses. Sus edades estaban comprendidas entre dieciocho y sesenta y un años (media: 40) y el tiempo de permanencia en diálisis oscilaba entre seis y ciento ochenta meses (media: 48,8). Recibían tres sesio-

nes semanales de hemodiálisis, entre tres y cuatro horas por sesión, con dializadores de cuprophán, acetato de celulosa o polisulfona de superficies entre 1,2 y 1,8 m². Todos ellos mantenían, según el modelo cinético de la urea, parámetros de KT/V adecuados y presentaban anemia mantenida en el momento de inicio del estudio. Habían recibido una media de transfusiones/persona/año de 2,3 ± 2,0.

La etiología de la enfermedad nefrológica de base fue variada: seis con glomerulonefritis crónica, dos con pielonefritis crónica, uno con diabetes y los restantes de causa desconocida.

La muestra fue dividida en dos grupos de acuerdo con las cifras de Hb basales, asignándose a un primer grupo a aquellos pacientes con Hb < 7,5 g/dl (n = 6, tres mujeres y tres hombres) y a un segundo a aquellos con Hb ≥ 7,5 g/dl (n = 9, tres mujeres y seis hombres). Únicamente un paciente del grupo I y otro del grupo II habían recibido alguna transfusión en los dos meses previos al inicio del estudio. Ambos grupos fueron homogéneos para edad, tiempo de permanencia en hemodiálisis y número de transfusiones/persona/año (tabla I).

Se administró una dosis inicial de 20 U/kg de rHuEPO (Erantin, Boehringer-Manheim) tres veces a la semana tras cada sesión de hemodiálisis por vía endovenosa lenta (dos minutos). Se analizó la evolución de la Hb (g/dl), Hto (%) y reticulocitos corregidos (%), así como hierro (mcg/dl), porcentaje de saturación de transferrina y ferritina sérica (ng/ml), de manera mensual y antes de la primera sesión de hemodiálisis de la semana. La cifra de reticulocitos corregidos se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Retic. corregidos} = \text{reticulocitos (\%)} \times \text{Hto real/Hto teórico}$$

Htco teórico: 42 % (mujeres) y 47 % (hombres).

Se evaluó igualmente la incidencia de efectos secundarios derivados de la administración de rHuEPO.

En aquellos pacientes que alcanzaron Hb superiores a 10 g/dl o Hto por encima del 30 % se disminuyó la dosis total semanal, bien administrando la misma dosis dos veces por semana o una menor dosis tres veces.

Siempre que los niveles de ferritina sérica descendieron por debajo de 200 ng/dl, se indicó la ingesta oral de hierro (20-240 mg de hierro elemental), separado de las

Tabla I. Características generales de la muestra

	N (H/M)	Edad	Meses en HD	N.º transf. año	Tto. inicio hipotensor
Grupo I (Hb < 7,5).....	6 (3/3)	42,7 ± 12	54 ± 64	2,6 ± 1,8	5 (83 %)
Grupo II (Hb > 7,5).....	9 (3/6)	39,0 ± 17	43,7 ± 45	2,0 ± 2,2	5 (55 %)

comidas para evitar la coincidencia con los quelantes del fósforo.

El estudio estadístico fue llevado a cabo mediante la determinación de la homogeneidad de dos medias, pruebas t Student y t pareada y la homogeneidad de dos porcentajes.

El estudio se ciñó a las directrices de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Resultados

En la tabla II se aprecia el incremento lento y progresivo de las cifras de Hb y Hto, con significación estadística en ambos grupos a partir del segundo mes, hasta alcanzar valores medios similares de hemoglobina en el quinto mes (grupo I: 9,05 ± 1,28; grupo II: 9,42 ± 1,06). A diferencia del grupo I, que mantiene un ascenso constante en las cifras medias de Hb y Hto hasta el quinto mes, en el grupo II se alcanzó un máximo en el tercer mes (Hb: 9,77 ± 0,94; Hto: 30,33 ± 3,29), con estabilización e incluso ligero descenso en el cuarto y quinto mes. La cifra de reticulocitos corregidos no experimentó cambios estadísticamente significativos.

Con respecto a los parámetros del metabolismo férrico, a pesar de que la ferritina sérica no presentó variaciones significativas en ninguno de los dos grupos con respecto a los valores iniciales, sí fue posible objetivar una disminución estadísticamente significativa en la muestra global a partir del cuarto mes (basal: 345,3 ± 359,4; cuarto mes: 204,3 ± 238,9, p < 0,05). En este sentido, el porcentaje de saturación de transferrina experimentó una disminución estadísticamente significativa en el segundo mes para el grupo I y en el cuarto mes para el grupo II, en ambos de manera puntual. Al considerar la muestra de forma global, el descenso dentro del rango de significación estadística se produjo ya en el segundo mes (basal: 30,2 ± 8,5; segundo mes: 20,7 ± 8,48, p < 0,01), manteniéndose significativo hasta el quinto mes (21,4 ± 4,9, p < 0,001). Las comparaciones intergrupos de los parámetros de ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y transferrina no tradujeron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los momentos evolutivos.

Las figuras 1 y 2 muestran cómo al considerar los incrementos de la Hb y Hto con respecto a las cifras basales, el ascenso es significativamente mayor para el grupo I, a partir del tercer mes en la Hb y del cuarto en el Hto. Tres pacientes del grupo II y un paciente del grupo I no

Tabla II. Evolución de los principales parámetros hematológicos y del metabolismo del hierro a lo largo del tiempo (meses)

	Basal	1	2	3	4	5
Parámetros hematológicos:						
– Hemoglobina (g/dl).....						
I	6,61 ± 0,79	7,21 ± 0,68	7,81* ± 0,84	8,85 ± 1,00	9,01 ± 1,30	9,05 ± 1,28
II	8,33 ± 0,48	8,53 ± 0,97	9,55** ± 0,92	9,77 ± 0,94	9,37 ± 1,17	9,42 ± 1,06
– Hematócrito (%).....						
I	19,80 ± 2,27	22,05 ± 2,30	23,65* ± 2,71	26,91 ± 3,39	27,61 ± 4,83	24,10 ± 7,25
II	24,37 ± 1,51	25,10 ± 2,94	28,36** ± 2,75	30,33 ± 3,29	28,32 ± 3,69	28,45 ± 3,45
– Reticulocitos corregidos (%).....						
I	1,53 ± 0,79	1,04 ± 0,13	1,11 ± 0,17	–	1,01 ± 0,25	0,52 ± 0,52
II	1,90 ± 1,12	–	1,71 ± 1,01	–	1,56 ± 0,78	1,58 ± 0,39
Parámetros del metabolismo del hierro:						
– Ferritina (mcg/dl).....						
I	372,2 ± 285,3	362,2 ± 359,4	272,5 ± 229,6	235,3 ± 268,9	207,5 ± 219,8	334 ± 209,6
II	327,3 ± 417,5	440 ± 491,9	376,6 ± 472,3	282,7 ± 249,3	202,2 ± 263,9	134,4 ± 79,07
– Transferrina (mg/dl).....						
I	195,6 ± 51,6	220,5 ± 48,58	203,3 ± 37,7	256,3 ± 101,6	211 ± 28,1	221,3 ± 30,0
II	185,6 ± 33,9	201,2 ± 60,2	218,5 ± 59,9	197,7 ± 43,3	185,5 ± 50,4	220 ± 67,3
– % saturación de transferrina.....						
I	33,18 ± 8,98	28,45 ± 13,14	17,85* ± 10,84	21,71 ± 8,23	22,10 ± 4,49	23,15 ± 3,23
II	28,30 ± 8,20	25,47 ± 6,78	22,52 ± 6,54	25,51 ± 6,94	22,13* ± 6,19	19,57 ± 6,01

* p < 0,05 vs basal.

** p < 0,01 vs basal.

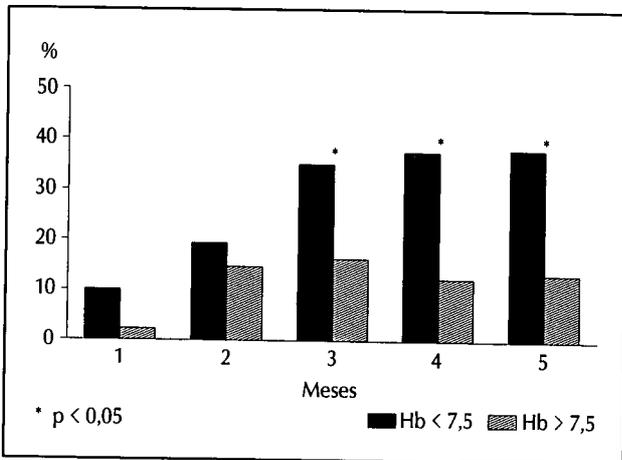


Fig. 1.—Evolución del incremento medio de Hb a lo largo del tiempo.

consiguieron al cabo de cinco meses incrementos de la Hb por encima del 20 % sobre los valores basales (sin tener en cuenta a los pacientes que con incrementos menores alcanzaron Hb entre 10 y 11 g/dl).

En cuanto a las complicaciones derivadas de la utilización de rHuEPO, la tabla II muestra que el ascenso tensional fue la más frecuente en los dos grupos, sin que se hayan encontrado diferencias significativas entre ambos. Si se compara el incremento porcentual máximo de la Hb de los pacientes que no desarrollaron hipertensión arterial (grupo I: $51,0 \pm 64$; grupo II: $15,2 \pm 9,4$) con el incremento de los que sí la desarrollaron en el momento puntual en que se produjo el ascenso tensional, se comprueba que fue mayor para los que no desarrollaron hipertensión en el grupo I y similar en el grupo II. No se produjo ningún caso de encefalopatía hipertensiva. Otras complicaciones, como la trombosis de fístula A-V, síndrome

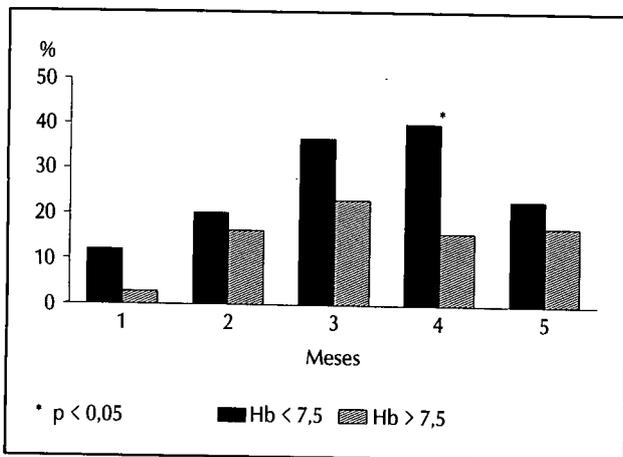


Fig. 2.—Evolución del incremento medio del Hto a lo largo del tiempo.

pseudogripal y anemia megaloblástica, tuvieron una incidencia menor (tabla III).

El análisis individual de los pacientes permitió objetivar la presencia de porcentajes de saturación de transferrina < 20 %, con cifras de ferritina sérica > 100 ng/ml, en dos pacientes del grupo I y otros dos del grupo II incluso en varios momentos evolutivos.

Discusión

Los datos recogidos indican un aumento lento y progresivo de las cifras de Hb y Hto, tanto en pacientes con Hb inicial < 7,5 g/dl como en los que la presentaban $\geq 7,5$ g/dl, alcanzando al cabo del quinto mes cifras similares. Destacó el hecho de que en el grupo con Hb inicial menor de 7,5 g/dl, este ascenso fue porcentualmente más elevado. La ausencia de variaciones en la cifra de reticulocitos corregidos en el curso evolutivo parece traducir la poca utilidad de este parámetro para el seguimiento del estímulo eritropoyético, al menos con dosis bajas de rHuEPO y ascenso lento de la Hb. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se determinó a los quince días de la administración de la primera dosis, momento en el que cabe esperar un pico máximo. Tanto la ferritina como el porcentaje de saturación de transferrina experimentaron descensos significativos en la muestra tomada en su conjunto, aun a pesar de la administración de suplementos orales de hierro. La incidencia de complicaciones fue baja, destacando la hipertensión en ambos grupos, sin que en ningún caso supusiese un problema importante.

En un principio, diversos ensayos clínicos^{6,7} demostraron la eficacia de dosis iniciales de rHuEPO entre 150-300 U/kg/tres veces, así como un efecto claramente dosis-dependiente. Posteriormente, tanto la Federal Drug Administration como la National Kidney Foundation aconsejaron dosis iniciales de 50-100 U/kg/tres veces y 150 U/kg/tres veces, respectivamente. Sin embargo, más recientemente, Erslev y cols. (35 U/kg/tres veces)⁵ y Solózabal y cols. (10,5-16,3 U/kg/tres veces)⁸ han propuesto

Tabla III. Incidencia de efectos secundarios asociados a la utilización de rh-EPO

	Grupo I (Hb < 7,5)		Grupo II (Hb > 7,5)		
	n	%	n	%	
HTA.....	2	33	5	55	NS*
	(3 ± 0,2) ^a		(3,4 ± 1,24) ^a		
	(8 ± 10,7) ^b		(16,9 ± 5,9) ^b		
Trombosis fístula A-V...	1	17	0	0	
Flu-Like Syndrome	0	0	1	11	
Anemia megaloblástica	0	0	1	11	

* NS: No significativo.

^a Mes de aparición (x ± SD).

^b Incremento Hb (%) en el momento de su aparición (x ± SD).

la utilización de dosis notablemente más bajas con buenos resultados clínico-analíticos. Los resultados de este estudio son congruentes con la utilidad de dosis bajas de rHuEPO, demostrando que la utilización endovenosa de 20 U/kg/tres veces a la semana, de manera constante, se traduce en incrementos significativos de la Hb y Hto al cabo del cuarto o quinto mes, siendo este beneficio proporcionalmente más importante para el subgrupo de pacientes con Hb iniciales por debajo de 7,5.

No queda clara la razón de la buena respuesta de aquellos pacientes con Hb iniciales inferiores a 7,5. Sin embargo, es posible que incrementos discretos, pero constantes, en los niveles de EPO circulantes se traduzcan en un estímulo eritropoyético positivo hasta alcanzar un nuevo nivel de equilibrio, y que la importancia relativa del déficit de EPO endógena sea porcentualmente más importante en aquellos pacientes con Hb más bajas y que, por ende, reaccionan con una menor producción de EPO ante un estímulo hipóxico⁹. Nuestros datos contrastan con los de Sundal y Kaeser², quienes objetivaron que los pacientes con Hb iniciales más bajas fueron los que necesitaron dosis más elevadas y un mayor espacio de tiempo para conseguir Hb > 10 g/dl. Esta disparidad puede ser debida al diferente planteamiento teórico del ensayo. En el estudio de Sundal y Kaeser se incrementó la dosificación de rHuEPO cada dos semanas siempre que el ascenso de Hb no superase el 10 % de las cifras iniciales, y el objetivo era una Hb mayor de 10 g/dl en el menor tiempo posible. Es lógico pensar que para conseguir un determinado dintel de Hb van a requerir, en general, más tiempo aquellos pacientes que partan de cifras más bajas. Sin embargo, es posible que el resultado de aumentar la dosis cada dos semanas no sea muy superior al de administrar una dosis constante y mantenida durante un intervalo de tiempo más prolongado.

No existen referencias claras en la literatura acerca de cuál es la mejor manera de disminuir la dosis semanal de rHuEPO una vez conseguida la Hb objetivo. No parece haber diferencias, de acuerdo con los resultados de este trabajo, entre disminuir la dosis en cada una de las tres administraciones semanales o bien mantener la dosis, pero disminuir el número de administraciones a dos semanales. En ambos casos se mantiene la eficacia, lo cual está de acuerdo con los datos del estudio de Sundal y Kaeser².

La disminución observada de los niveles tanto de ferritina como del porcentaje de saturación de transferrina, a pesar de la administración de suplementos orales de hierro, se debe probablemente a varios hechos. Por un lado, a una demanda de hierro diaria superior a la habitual en el paciente en hemodiálisis¹ y, por otro lado, a un trastorno en el metabolismo del hierro, fundamentalmente en su absorción, como ya han señalado otros trabajos¹⁰⁻¹².

No existe acuerdo en la literatura acerca de cuál es el índice más fiable de depleción de los depósitos de hierro del organismo en el paciente con insuficiencia renal crónica. Aljama y cols.¹³, así como Van de Vyver y cols.¹⁴, apuntan hacia la ferritina sérica como un parámetro fia-

ble. Sin embargo, al tratarse de un reactante de fase aguda, puede estar elevado de manera espúrea en determinadas situaciones, como enfermedades infecciosas, hepatopatías o tumores. Eschbach y cols.³, por el contrario, señalan al porcentaje de saturación de transferrina como el índice más fiable del estado del hierro disponible en los depósitos en el paciente en hemodiálisis. Nuestros datos demostraron descensos significativos en ambos parámetros, alcanzando significación estadística de manera más precoz en el caso del porcentaje de saturación de transferrina. Creemos que ambos parámetros evaluados conjuntamente, y tras descartar la existencia de procesos que puedan perturbarlos, dan una idea muy aproximada del estado del hierro disponible en los depósitos.

El desarrollo en cuatro de nuestros pacientes de porcentajes de saturación de transferrina <20 %, coincidiendo con niveles de ferritina sérica >100 ng/ml, en ausencia de datos clínicos sugestivos de proceso infeccioso, tumor o hepatopatía, es compatible con un estado de ferropenia funcional. Presentan, por tanto, una disminución de la disponibilidad tanto del hierro circulante como del situado en la médula ósea en presencia de unos depósitos de hierro visceral adecuados, idea apuntada ya por Eschbach y cols.³. En el trabajo de Eschbach, el estado de ferropenia funcional no se desarrolló en ninguno de sus pacientes con franca sobrecarga férrica visceral. Sin embargo, en nuestra muestra hallamos un paciente sometido a numerosas transfusiones que presentaba niveles de ferritina sérica superiores a 1.000 ng/ml y porcentajes de saturación de transferrina del 16 %.

Aunque la incidencia de hipertensión para los dos grupos de nuestro estudio es similar a la apuntada por la mayoría de los autores^{2,3,5,6}, el resto de efectos secundarios tuvieron una incidencia mucho menor. No se ha registrado ningún caso de encefalopatía hipertensiva.

En resumen, podemos afirmar que la utilización inicial por vía endovenosa de dosis bajas y constantes de rHuEPO (20 U/kg/tres veces) constituye una alternativa eficaz y segura en el paciente en hemodiálisis, permitiendo elevaciones significativas de las cifras de Hb y Hto de manera gradual y progresiva, siendo proporcionalmente más eficaces en aquellos pacientes con cifras de Hb inicial inferiores a 7,5 g/dl.

Bibliografía

1. Cannata JB y Díaz JB: Sistema hematopoyético en la insuficiencia renal crónica. En Llach F y Valderrábano F (eds.): *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal*. Ediciones Norma. Madrid, 1990.
2. Sundal E y Kaeser U: Correction of Anaemia of Chronic Renal Failure with Recombinant Human Erythropoietin: Safety and Efficacy of One Year's Treatment in European Multicentre Study of 150 Haemodialysis-Dependent Patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:979-987, 1989.
3. 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 a combined Phase I and II Clinical Trial). *N Engl J Med*, 316:73-78, 1987.
4. Spivak JL: Erythropoietin: a brief review. *Nephron*, 52:289-294, 1989.
5. Erslev AJ: Erythropoietin. *N Engl J Med*, 324:1339-1344, 1991.

6. Nissenson AR, Nimer SD y Wolcott DL: Recombinant Human Erythropoietin and Renal Anemia: Molecular Biology, Clinical Efficacy and Nervous System Effects. *Ann Intern Med*, 114:402-416, 1991.
7. Eschbach JW y Adamson JW: Guidelines for recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis*, 14:2-8, 1989.
8. Solozábal C, Maduell F, Unzué J y Asín JL: Low-Dose Human Erythropoietin in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron*, 57:483-484, 1991.
9. Erslev AJ, Caro J, Miller O y Silver R: Plasma Erythropoietin in health and disease. *Ann Clin Lab Sci*, 10:250-257, 1980.
10. Eschbach JW, Cook JD y Finch CA: Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci*, 38:191-196, 1970.
11. Allende MT, Fernández I, Fernández MJ, Virgos MJ y Cannata JB: Interferencia de hidróxido de aluminio en la absorción de hierro en ratas recién destetadas y en ratas con insuficiencia renal (abstract). *Nefrología*, 7:69, 1987.
12. Allende MT, Fernández MJ, Fernández I, Díaz B, Galbe M y Cannata JB: Isotopic studies of iron absorption in young and adult rats with normal renal function: Effect of Aluminium hydroxide (abstract). *Nephrol Dial Transplant*, 2:283, 1987.
13. Aljama P, Ward WK, Pierides AM, Eastham EJ, Ellis HA, Feest TG, Conceição S y Kerr DNS: Serum ferritin concentration: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialysed patients. *Clin Nephrol*, 10:101-104, 1978.
14. Van de Vyver FL, Vanheule AA, Majelyne WM, DcHaese P, Blockx PP, Beckaert AB, Byssens N, DeKeersmaecker W y De Broe ME: Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 26:451-458, 1984.