



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Guía de práctica clínica

Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA)

Jorge E. Toblli *, Álvaro García-García, Arbey Aristizábal, Edwin Quintero, Javier Arango, Cristóbal Buitrago, Rafael Gómez, Hildebrando Leguizamón, Javier Martínez, Iván Nieto, Mauricio Osorio, Adolfo Pertuz, César Restrepo, Adriana Robayo, Konniev Rodríguez, Rafael Rodríguez, Juan Diego Romero, Carlos Roselli, Rodolfo Torres, Juan Carlos Villar, Hugo Abensur, Raúl Plata, Silvio Franco, Patrick Wagner y Pablo Amair

Anemia Working Group Latin America (AWGLA)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2009

Aceptado el 15 de junio de 2009

Palabras clave:

Anemia
Enfermedad renal crónica
Hemodiálisis
Diálisis peritoneal
Trasplante
Guías de práctica clínica
Hemoglobina
Hierro
Latinoamérica

Keywords:

Anemia
Chronic kidney disease
Hemodialysis
Peritoneal dialysis
Transplantation
Clinical practice guidelines
Hemoglobin
Iron
Latin America

RESUMEN

El presente documento de consenso del grupo de trabajo de Anemia Working Group Latinoamericana (AWGLA) considera todos los estadios de la enfermedad renal crónica en adultos mayores de 18 años, desde la fase predialítica hasta la fase dialítica, tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis, y el trasplante renal. Muchas de las recomendaciones son comunes a todas las fases pero otras pueden ser aplicables sólo a una fase en particular, esto se especificará en su momento.

La guía se divide en las siguientes partes: importancia e implicaciones de la anemia en la enfermedad renal crónica, diagnóstico de anemia, estudio de la anemia de origen renal, rango de hemoglobina que se debe obtener, frecuencia de seguimiento de los parámetros hemáticos, diagnóstico de ferropenia, tratamiento de la ferropenia, uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, uso de otros agentes adyuvantes, terapia transfusional y la anemia en trasplante renal.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and treatment of anemia in patients with chronic kidney disease of all stages. Consensus of the Anemia Working Group Latin America

ABSTRACT

The present consensus document of the Anemia Working Group Latin America (AWGLA) considers all stages of chronic kidney disease in adults older than 18 years, from the predialysis phase until the dialysis phase, both peritoneal dialysis and hemodialysis, and renal transplantation. Many of the recommendations are common to all phases while others may be applicable in only one particular phase, as indicated in the document when appropriate.

The guideline is divided into the following parts: the importance and implications of anemia in chronic kidney disease, diagnosis of anemia, study of anemia of renal origin, the hemoglobin range to be achieved, the frequency of monitoring of hematic parameters, diagnosis of iron deficiency, treatment of iron deficiency, use of erythropoiesis-stimulating agents, use of other adjuvant agents, transfusional therapy, and anemia in renal transplantation.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Latinoamérica es un vasto territorio que comprende desde México hasta la Patagonia, los territorios insulares, Brasil y la gran colonia de habla hispana en EE. UU. y Canadá. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante, en cuanto a prevalencia, incidencia y su rela-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgetoblli@fibertel.com.ar (J.E. Toblli).

ción, después de recolectar datos en 20 países (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Venezuela, Uruguay) informó para el 2006¹ de una población de 544.233.817 habitantes, lo cual representa el 97,6% de la población latinoamericana, con una prevalencia de 478 ppm en terapia de reemplazo renal (TRR) distribuida de la siguiente manera: un 59,2% en hemodiálisis, un 20,4% en diálisis peritoneal y un 20,4% con trasplante renal.

Teniendo en cuenta que la anemia es un factor determinante en la calidad de vida de los pacientes con TRR, además de contribuir en forma significativa como cofactor de la principal causa de morbimortalidad de eventos cardiovasculares tan frecuentes en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), la Anemia Working Group Latin America (AWGLA), junto con las sociedades nacionales de nefrología, consideraron una verdadera necesidad, y deber a la vez, actualizar la información y revisar las últimas evidencias sobre el enfoque y manejo de la anemia en la ERC. Para ello se efectuó una búsqueda intensiva en la literatura científica mundial sobre este tema y se convocó a un grupo de especialistas de los diferentes países de Latinoamérica para revisar y discutir en conjunto dicha literatura y adaptar recomendaciones propias a nuestra población con el mayor rigor científico.

Se tuvieron como base las KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in chronic Kidney Disease², Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in patients with Chronic Renal Failure³ y JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica⁴. En primera instancia, cada integrante del equipo revisó detalladamente la literatura científica. Luego se efectuó una reunión de consenso en la ciudad de Medellín (Colombia) entre el 12 y 13 de septiembre de 2008.

Las recomendaciones generadas a lo largo de este documento integran, siempre que sea posible, la calidad de la evidencia disponible (alta, moderada, baja o muy baja) con la fortaleza de la recomendación (fuerte o débil), adhiriendo al sistema GRADE⁵⁻⁷. Esta metodología, adoptada por un creciente número de asociaciones científicas, resulta en cuatro posibles escenarios, según si se la recomendación es a favor o en contra y si esta recomendación es fuerte o débil.

Así, utilizaremos la siguiente simbología para denotar la dirección y la fortaleza de las recomendaciones:

- ⇒ Recomendación fuerte a favor
- Recomendación débil a favor
- ← Recomendación débil en contra
- ⇐ Recomendación fuerte en contra

A continuación, se elaboró un primer borrador que se corrigió en varias ocasiones; las principales conclusiones se presentan en este documento final, que esperamos sea material de consulta para médicos generales, nefrólogos, enfermeras, estudiantes del área de la salud y de todo aquel que, de una u otra manera, tenga la responsabilidad de tratar a pacientes con anemia y ERC, que habitan en un amplio territorio caracterizado por diferentes altitudes y realidades socioculturales propias de nuestras regiones.

Se publica en la página web (www.awgla.com) dicho documento, con los comentarios y citas bibliográficas que respaldan sus afirmaciones⁸.

Guía 1. Importancia e implicaciones de la anemia en la enfermedad renal crónica

1.1. La anemia es una complicación común de la ERC y está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad, particularmente en poblaciones de alto riesgo, es

por ello que todo paciente con ERC debe ser evaluado en búsqueda de anemia, independientemente del estadio de su enfermedad.

⇒ Recomendación fuerte a favor.

1.2. El tratamiento de la anemia pudiera retrasar la progresión de la enfermedad renal y disminuir la hipertrofia ventricular izquierda y los eventos cardiovasculares, así como mejorar la capacidad cognitiva, capacidad de ejercicio y calidad de vida.

⇒ Recomendación fuerte a favor.

Guía 2. Diagnóstico de anemia

2.1. El diagnóstico de anemia en los estadios 1 y 2 de la ERC sigue los mismo parámetros del diagnóstico de la anemia en la población general adulta, es decir, una hemoglobina (Hb) < 13,5 g/dl en varones y < 12,0 g/dl en mujeres.

→ Recomendación débil a favor.

2.2. En pacientes en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC, el diagnóstico se efectúa con una Hb < 11,0 g/dl.

⇒ Recomendación fuerte a favor.

2.3. Todo paciente anémico con ERC y con valores de Hb diferentes de los que corresponden de acuerdo con su estadio, debe ser investigado.

⇒ Recomendación fuerte a favor.

Guía 3. Estudio de la anemia de origen renal

3.1. El estudio de la anemia debe incluir hemograma completo con: leucocitos, plaquetas, Hb, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), ferritina sérica, porcentaje de saturación de la transferrina y recuento de reticulocitos.

→ Recomendación débil a favor.

3.2. Otros estudios, como contenido de Hb de los reticulocitos, porcentaje de GR hipocrómicos, valores de ácido fólico, niveles de B¹², marcadores de hemólisis, receptor soluble de la transferrina, etc., se pueden requerir según resultados de estudios iniciales y criterio clínico.

Guía 4. Nivel óptimo de hemoglobina recomendado en pacientes con ERC

4.1. En los estadios 1 y 2 de la ERC, el valor de la Hb debe ser igual al de la población general, es decir ≥ 13,5 g/dl en varones y ≥ 12 g/dl en mujeres.

→ Recomendación débil a favor.

4.2. En los estadios 3, 4, y 5, la Hb debe ser > 11 g/dl.

⇒ Recomendación fuerte a favor.

4.3. El valor ideal de la Hb en los pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) es de 12 g/dl (≥ de 11 y ≤ de 13).

⇒ Recomendación fuerte a favor.

4.4. No se recomiendan valores de Hb ≥ 13 g/dl en paciente con ERC y uso de ESA.

⇐ Recomendación fuerte en contra.

Guía 5. Frecuencia de seguimiento de los parámetros hemáticos

5.1. Se recomienda monitorización de la concentración de Hb y perfil de hierro en todo paciente con ERC.

⇒ Recomendación fuerte a favor.

5.2. Los pacientes que no están en tratamiento para anemia deben ser evaluados como mínimo semestralmente.
→ Recomendación débil a favor.

5.3. Los pacientes que reciben ESA o suplementos de hierro deben evaluarse con una Hb mensualmente y con un perfil de hierro cada 3 meses.
→ Recomendación débil a favor.

5.4. Se debe efectuar un estudio completo de la anemia cuando se presente una disminución inesperada en la concentración de Hb.
→ Recomendación fuerte a favor.

Guía 6. Diagnóstico de ferropenia

6.1. Para un óptimo manejo de la anemia de la ERC se debe valorar el estado del hierro (depósitos y disponibilidad) regularmente y esto se puede efectuar con:

- Ferritina sérica.
 - Porcentaje de saturación de la transferrina.
 - Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos.
 - Contenido de hemoglobina de los reticulocitos.
- Recomendación débil a favor.

6.2. Los depósitos de hierro deben valorarse con la ferritina sérica.
→ Recomendación débil a favor.

6.3. La disponibilidad del hierro se debe evaluar con el porcentaje de saturación de la transferrina, el porcentaje de GR hipocrómicos, o contenido de Hb de los reticulocitos.
→ Recomendación débil a favor.

6.4. El déficit de hierro en los estadios 1 y 2 de la ERC se define igual que el déficit de hierro en la población general:

- Ferritina < 12 ng/ml.
 - Porcentaje de saturación de transferrina (TSat) < 16%.
- Recomendación débil a favor.

6.5. El déficit de hierro en pacientes en los estadios 3, 4 y 5 se define como:

- Ferritina < 100 ng/ml.
 - Porcentaje de TSat < 20%.
- Recomendación fuerte a favor.

6.6. En pacientes con TSat < 20% y ferritina > 500 ng/ml, se recomienda la realización de las pruebas adicionales para evaluar la disponibilidad del hierro debido a la posibilidad de que este subgrupo de pacientes presenten un déficit funcional de hierro.
→ Recomendación débil a favor.

Guía 7. Tratamiento de la ferropenia

7.1. Para alcanzar y mantener la concentración objetivo de Hb, se debe administrar suficiente hierro para obtener los siguientes valores:

- En estadios 1 y 2 de ERC: ferritina sérica > 12??? ng/ml y TSat > 16%.
 - En estadios 3, 4 y 5 de ERC y en pacientes en diálisis peritoneal: ferritina > 100 ng/ml y TSat > al 20%.
 - En pacientes en hemodiálisis: ferritina > 200 ng/ml, TSat > al 20%, GR hipocrómicos < 10% o contenido de Hb de reticulocitos > 29 pg/célula.
- Recomendación débil a favor.

7.2. El límite superior de ferritina recomendado es de 500 ng/ml, evitando alcanzar valores > 800 ng/ml.
← Recomendación débil en contra.

7.3. Los pacientes en los estadios 1, 2, de la ERC; con ferritina y porcentaje de saturación por debajo de los valores recomendados deben recibir suplementación de hierro. Inicialmente por vía oral.
← Recomendación débil en contra.

7.4. En los estadios, 3, 4 y 5 y en los pacientes en diálisis peritoneal con ferritina < 100 ng/ml y TSat < 20%, la administración de hierro por vía oral se debe iniciar como primera alternativa.
→ Recomendación débil a favor.

7.5. Los pacientes en programa de hemodiálisis y/o con ESA deben recibir suplementación de hierro por vía intravenosa (iv).
→ Recomendación débil a favor.

7.6. La administración de hierro debe interrumpirse cuando la ferritina es > 500 ng/ml y con una TSat > del 45%.
← Recomendación débil en contra.

7.7. Dosis inicial de hierro y de mantenimiento.

7.7.1. La dosis de carga será de 1 g de hierro iv, con dosificación óptima de 25-150 mg/semana durante los primeros 6 meses de terapia con ESA.
→ Recomendación fuerte a favor.

7.7.2. La dosis de mantenimiento con hierro debe ser entre 100-200 mg/mes.
→ Recomendación débil a favor.

7.8. Administración del hierro iv.

7.8.1. Debe ser supervisada por personal capacitado.
→ Recomendación fuerte a favor.

7.8.2. La infusión del hierro debe ser con solución fisiológica (suero salino al 0,9%), o siguiendo estrictamente las recomendaciones del fabricante del producto.
→ Recomendación fuerte a favor.

7.9. Seguimiento de la terapia con hierro.

7.9.1. Los valores de ferritina se deben utilizar para medir las reservas de hierro.
← Recomendación débil a favor.

7.9.2. El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos es la mejor medida para evaluar el hierro funcional. Si no está disponible utilizar la TSat. El contenido de Hb de los reticulocitos es la tercera opción. (Evidencia nivel B).
→ Recomendación débil a favor.

7.9.3. Las reservas de hierro se deben evaluar cada 2-6 meses en pacientes sin ESA.
→ Recomendación débil a favor.

7.9.4. En los pacientes tratados con ESA, el estado del hierro (ferritina y TSat) se debe evaluar cada 4 a 12 semanas si reciben hierro iv y cada 4 a 6 semanas si no lo reciben, hasta alcanzar la meta de Hb propuesta.
→ Recomendación débil a favor.

7.9.5. Una vez lograda la meta, evaluar el estado de hierro cada 4-12 semanas.

→ Recomendación débil a favor.

7.9.6. La terapia con hierro iv debe suspenderse por lo menos una semana antes de realizar las mediciones de laboratorio.

→ Recomendación débil favor.

7.10. Situaciones en las cuales se debe medir más frecuentemente la ferrocínica: inicio de terapia con ESA, sangrado reciente, posterior a hospitalización o cirugía, respuesta al uso de hierro en carga, hiporrespuesta a los ESA.

→ Recomendación débil a favor.

7.11. ¿Cuándo suspender la terapia con hierro?

7.11.1. Se recomienda suspender el tratamiento con hierro iv, en todo paciente que tenga un estado inflamatorio o infeccioso establecido.

← Recomendación débil en contra.

7.11.2. La administración de hierro debe interrumpirse cuando la ferritina sea > 500 ng/ml y con una TSat > 45%.

← Recomendación débil en contra.

Guía 8. Tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis

8.1. Se recomienda iniciar la terapia con ESA cuando la concentración de Hb sea < 11,0 g/dl en todos los pacientes con ERC, en cualquier estadio de su evolución, en quienes se haya excluido otras causas de anemia, y con valores de hierro adecuados.

→ Recomendación fuerte a favor.

8.2. La frecuencia, la dosis y la vía de administración de los ESA en la etapa de corrección de la anemia de origen renal dependen: de los valores iniciales de Hb, de las características clínicas del paciente, del tiempo que se debe emplear para conseguir la Hb propuesta y finalmente del tipo de ESA.

→ Recomendación débil a favor.

8.3. La vía subcutánea (sc) es la ideal para el suministro de ESA; se reserva la iv para casos y terapias especiales.

→ Recomendación fuerte a favor.

8.4. Seguimiento del uso de ESA, etapa de corrección y seguimiento de la anemia renal.

- Durante la fase de corrección con ESA es recomendable controlar la concentración de Hb cada 2 a 4 semanas y se espera aumentar 1-2 g/dl mes el valor previo.

← Recomendación débil a favor.

- Si no se logra un aumento de Hb > 1 g/dl mes se recomienda incrementar la dosis en un 25-50%.

→ Recomendación débil favor.

- Si hay un aumento en la concentración de Hb > 2 g/dl mes se sugiere disminuir la dosis en un 25-50%.

→ Recomendación débil favor.

- La dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración deben ajustarse para evitar fluctuaciones abruptas de la Hb obtenida.

→ Recomendación débil a favor.

8.5. Durante el uso de ESA se recomienda vigilar la presión arterial por el riesgo de hipertensión arterial no controlada y disfunción de la fístula arteriovenosa (FAV); en estos casos, es necesario reajustar la terapia para controlar la presión arterial y evitar problemas con el acceso vascular.

→ Recomendación fuerte a favor.

8.6. La resistencia al uso de ESA se debe tener como diagnóstico cuando no se puede llegar a la Hb propuesta, a pesar de contar con valores de ferritina y TSat aceptables y con dosis de EPO de 300 U/kg/semana (20.000 U/semana) o dosis crecientes de ESA para mantener la Hb.

→ Recomendación débil a favor.

Guía 9. Uso de agentes adyuvantes al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

9.1. La administración de ácido fólico y vitamina B₁₂ está recomendada cuando sus valores sanguíneos estén por debajo de lo establecido, pero la rutinaria suplementación no es necesaria cuando el paciente recibe una dieta adecuada.

→ Recomendación débil a favor.

9.2. La administración de vitaminas C, E, B₆, L carnitina, estatinas, pentoxifilina y andrógenos no requiere usarse de forma rutinaria como tratamiento adyuvante.

← Recomendación débil en contra.

9.3. La optimización de la diálisis puede maximizar los efectos de los ESA.

→ Recomendación débil a favor.

Guía 10. Transfusiones en pacientes con enfermedad renal crónica

10.1. La transfusión de eritrocitos debe evitarse en lo posible, especialmente en los pacientes en lista de espera para trasplante.

← Recomendación débil en contra.

10.2. La transfusión de glóbulos rojos está indicada siempre que el paciente tenga síntomas de anemia (fatiga fácil, disnea, taquicardia), de forma independiente del valor de Hb.

→ Recomendación fuerte a favor.

10.3. En ausencia de manifestaciones clínicas de la anemia, la transfusión de glóbulos rojos está indicada siempre que la Hb esté por debajo de 7g/dl.

→ Recomendación fuerte a favor.

10.4. Cuando los valores de Hb se encuentran entre 7 g/dl y 10 g/dl, sin síntomas de anemia, la indicación de transfusión de glóbulos rojos no está bien determinada.

← Recomendación débil favor.

10.5. Si la Hb es > 10g/dl, la transfusión de glóbulos rojos no está indicada.

← Recomendación fuerte en contra.

10.6. Los pacientes mayores de 65 años y/o con patologías cardiovasculares o pulmonares que pueden tolerar pobremente la anemia, pueden ser transfundidos con Hb < 8 g/dl.

→ Recomendación débil a favor.

10.7. En pacientes que van a ser llevados a procedimientos quirúrgicos, la transfusión está indicada cuando la Hb está por de-

bajo de 7 g/dl (recomendación 10.4) y está contraindicada si la Hb es > 10 g/dl.

← Recomendación débil en contra.

10.8. Se prefieren los preparados sanguíneos leucorreducidos en pacientes crónicamente transfundidos, receptores potenciales de trasplante, pacientes con reacciones transfusionales previas, pacientes seronegativos para citomegalovirus (CMV) o en quienes no estén disponibles componentes seronegativos.

← Recomendación débil a favor.

10.9. La cantidad de hemocomponentes debe individualizarse de acuerdo con cada paciente y teniendo en cuenta el riesgo de hipervolemia.

→ Recomendación débil a favor.

10.10. A los pacientes que están en lista de espera para trasplante y son transfundidos, se les debe repetir los anticuerpos citotóxicos (*cross match*) 3 semanas después y repetir pruebas serológicas para CMV u otras, si el caso lo amerita.

→ Recomendación débil a favor.

Guía 11. Recomendaciones para el manejo de la anemia en el paciente con trasplante renal

11.1. Para el diagnóstico de anemia en los pacientes con trasplante renal rigen los mismos criterios aplicados en el diagnóstico de anemia en cualquier estadio de la ERC.

→ Recomendación débil a favor.

11.2. El diagnóstico de anemia en los pacientes con trasplante renal en los estadios 1 y 2 de la ERC sigue los mismos parámetros del diagnóstico de la anemia en la población general adulta, es decir, una Hb < 13,5 g/dl en varones y < 12,0 g/dl en mujeres.

→ Recomendación débil a favor.

11.3. En los pacientes con trasplante renal en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC, el diagnóstico se efectúa con una Hb < 11,0 g/dl.

→ Recomendación débil a favor.

11.4. Se considera anémico a todo paciente con trasplante renal que después de 12 semanas no haya recuperado los valores de Hb propios de su función renal (estadio), o no los pueda sostener.

→ Recomendación débil a favor.

11.5. Todo paciente trasplantado y anémico, con valores de Hb diferentes de los que le corresponden de acuerdo con su función renal (estadio), debe ser evaluado (por clínica y laboratorio), determinando su depuración renal, valores de hierro, de ácido fólico, B₁₂, inmunosupresores y otros factores propios del trasplante, antes de iniciar ESA.

→ Recomendación fuerte a favor.

11.6. El tratamiento con hierro y/o ESA en los pacientes con trasplante renal debe seguir el mismo esquema utilizado en los pacientes con ERC.

→ Recomendación débil a favor.

Agradecimiento

Queremos agradecer al Dr. Julen Ocharan-Corcuera el estímulo y su trabajo para publicar este manuscrito.

Conflicto de intereses

No declarados.

Bibliografía

1. Cusumano A, Gonzalez Bedat C, García García G, Duro García V, en representación del RLDTR y del Registro de Trasplantes de Latinoamérica y el Caribe. Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal (RLDTR). Prevalencia, Incidencia y su relación con el nivel de ingreso. Informe 2006.
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006;47 Suppl 3:S1-145.
3. Working Party for European Best practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 2:S1-50.
4. JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2007;29 Suppl 4:1-32.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Onso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924-6.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008;336:995-8.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008;336:1049-51.
8. Anemia Working Group LatinAmerica. www.awgla.com