



ORIGINAL

Efecto de la administración no calculada de hierro parenteral en pacientes en hemodiálisis y con anemia asociada a enfermedad renal crónica

María Guadalupe Elizarraraz Esquivel^{a,*}, Mario Santiago Cabañas^b y Mauricio Alberto Cruz Ruiz^b

^a Departamento de Medicina Familiar, UMF No. 49 Celaya Gto

^b Departamento de Medicina Interna, HGZ No. 4 Celaya Gto., Celaya Gto

Recibido el 15 de enero de 2013; aceptado el 19 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 17 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica;
Anemia;
Hierro parenteral;
Cinética de hierro

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
Anemia;
parenteral iron;
Kinetics of iron

Resumen

Introducción: El hierro administrado en anemia y enfermedad renal crónica (ERC) se estima en 500-600 mg/mes. La determinación de la cinética del hierro (CH), índice de saturación de transferrina (IST) y ferritina son necesarios.

Objetivo: Evaluar el apego a las guías de uso de hierro en anemia y ERC en hemodiálisis (HD).

Métodos: Un total de 117 pacientes con ERC, HD y suplementación de hierro: grupo A, 2 sesiones de HD; grupo B, 3 sesiones de HD. Se determinó CH, IST, ferritina, Hb, reticulocitos y PFH.

Resultados: Hombres (58%), edad 37 + 16 DE; Hb: 11,9 mg/dl y reticulocitos: 0,9%. Dosis de hierro: 200 mg/semana/3 años. Grupo A: IST 100%; grupo B: 90%. Ambos IST mayor, transferrina grupo A: 122 mg/dl; grupo B: 137 mg/dl. PFH normales.

Conclusiones: El hierro no se calculaba, vigilaba ni supervisaba a mediano plazo. Y no resulta apegado a lineamientos recomendados.

© 2013 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of administration uncalculated parenteral iron in hemodialysis patients and anemia associated with chronic kidney disease

Abstract

Introduction: Iron administered in anemia and chronic kidney disease (CKD) an estimated 500-600 mg/month, the determination of iron kinetics (CH), transferrin saturation index (IST) and ferritin are necessary.

Objective: Evaluate adherence to guidelines for use of iron in anemia and CKD in hemodialysis (HD).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cruzmau71@gmail.com (M.G. Elizarraraz Esquivel).

Methods: A total of 117 patients with CKD, HD and iron supplementation: Group A, 2 HD session, Group B 3 sessions HD. CH, IST, ferritin, Hb, reticulocyte and PFH were determined.

Results: Men: 58%, age 37 + 16 SD, Hb 118 g/dl and reticulocyte 0,9%. Doses of 200 mg/week/3 iron years. Group A: IST 100%; Group B: 90%. Both greater IST, transferrin group to 122 mg/dl; group B 137 mg/dl. Normal PFH.

Conclusion: Iron not be calculated, monitored or supervised in the medium term. And not attached to recommended guidelines.

© 2013 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La anemia es un hallazgo en la enfermedad renal crónica (ERC) en más del 90% de los pacientes en programa sustitutivo, que afecta a distintos órganos y sistemas: sistema cardiovascular, función cognitiva y sistema endocrino¹.

La aplicación de hierro parenteral es una de las estrategias recomendadas por la NKF-DOQI en el 2007 y las guías SLAHN del 2009 para el tratamiento de la anemia asociada a la ERC^{2,3}.

Los objetivos principales son: alcanzar y mantener Hb de 11 mg/dl y que los indicadores de la determinación de la cinética del hierro (CH) deban ser interpretados conjuntamente con el valor de la Hb y la dosis del AEE. En pacientes anémicos (Hb < 11 g/dl) en hemodiálisis (HD), los valores adecuados a alcanzar y mantener son: ferritina sérica entre 200-500 µg/l, IST entre 30-40%^{3,4}.

La CH ha sido mejor caracterizada en la población en HD, evidenciándose que estos pacientes requieren valores de ferritina e IST más elevados, especialmente cuando están recibiendo AEE⁵⁻⁷.

En los pacientes con ERC la homeostasis del hierro se encuentra alterada por la inadecuada absorción del hierro de la dieta, por pérdidas digestivas aumentadas, por HD (1 a 3 g/año) y por el incremento en la demanda debido al uso de AEE o al bloqueo del sistema retículo-endotelial para liberar el Fe necesario^{3,8,9}.

La anemia se debe a la deficiencia de eritropoyetina y otras como: deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂, pérdidas sanguíneas, hiperparatiroidismo y hemólisis^{10,11}.

Generalmente, la anemia se presenta cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 30 ml/min o, más tempranamente, de 45 ml/min en pacientes diabéticos^{12,13}.

Las guías SLANH definen la anemia cuando el valor de la Hb es menor a 13,5 g/dl en el varón y menor a 12 mg/dl en la mujer, independientemente de la edad; mientras que las guías KDOQI la definen con niveles de Hb menores a 11 g/dl o hematocrito menor a 33%^{2,3,7}.

Uno de los principales mecanismos implicados en la anemia es la eritropoyesis inadecuada y el acortamiento de la vida media del hematíe favorecido por hemólisis crónica^{14,15}.

La deficiencia de Fe es causa de anemia por sí misma, y la primera causa de escasa respuesta al tratamiento con AEE, por lo que los 2 tipos de déficit férrico son¹⁶:

- Déficit absoluto de hierro: ferritina sérica < 100 µg/l o IST < 20%.

- Déficit funcional de hierro: ferritina > 100 µg/l o IST < 20%.

El déficit funcional es más frecuente en los pacientes en HD tratados con AEE y se explica por un excesivo requerimiento de Fe al estimular la eritropoyesis o por una insuficiente liberación del hierro de los depósitos hacia la transferrina circulante^{3,14,15}.

De acuerdo a las guías SLANH los objetivos de la suplementación de hierro son^{3,4}:

1. Balance de Fe para alcanzar y mantener una Hb de 11 g/dl.
2. Los valores de CH deben ser interpretados con el valor de la Hb y la dosis del AEE, si se está administrando.
3. En pacientes con Hb < 11 g/dl, en estadios 3 a 4 (clasificación NKF-DOQI) o en diálisis peritoneal, los niveles mínimos de indicadores férricos deben ser:
 - Ferritina sérica = 100 µg/l
 - IST = 20%
4. En pacientes anémicos (Hb < 11 g/dl) en HD crónica, los valores a alcanzar y mantener son:
 - Ferritina sérica: 200-500 µg/l
 - IST: entre 30 y 40%

En los primeros meses de reposición férrica parenteral, la dosis es de 25 y 300 mg por semana, adecuándola de acuerdo a la situación clínica, y la dosis de mantenimiento es de 25 a 200 mg por mes^{3,17}.

El IST no debe ser superior a 50% y la ferritina sérica no mayor de 800 µg/l, con el fin de evitar la toxicidad por Fe^{16,18}.

De acuerdo a las guías SLANH, en pacientes con Hb en rango recomendado, que no reciben AEE, con ferritina = 100 µg/l e IST > 20% se debe realizar control de CH cada 6 meses, en fase de corrección, mientras no se obtenga la Hb deseada. La CH debe realizarse cada 1-3 meses si reciben hierro intravenoso. Una vez logrado el nivel de Hb recomendado, el IST y la ferritina sérica podrán medirse cada 3-6 meses^{3,19,20}.

Las guías SLANH recomiendan que el rango de Hb en tratamiento con AEE debe ser entre 10,5 y 12 g/dl en cualquier etapa de la enfermedad para obtener beneficios del propio tratamiento^{3,21,22}.

El tratamiento con AEE se indica cuando la concentración de Hb sea menor a 10 g/dl en forma persistente. La dosis inicial depende de la gravedad, del número de transfusiones recibidas, del tipo de AEE y de la vía de administración. La

Tabla 1

	N de casos	v. mínimo	v. máximo	Media	DE	Varianza
Porcentaje de saturación	117	12	350	90,56	±61.044	3.726.358
Determinación de transferrina	117	18	429	132,92	71.043	5.047.092
Determinación de reticulocitos	117	0	3	0,92	0,663	
ALT	117	8	82	34,95	18.755	351.739
AST	117	12	92	36,06	20.320	412.902
Edad	117	16	77	37,06	16.472	271.333
Género	117	1	2	1,42	0,495	0,246
Tiempo del padecimiento de IRC	117	1	9	4,42	2.027	4.108
Tiempo con hemodiálisis	117	1	9	3,33	1.805	3.259
Tiempo de uso de hierro dextrán	117	1	6	2,91	1.257	1.579
Hemoglobina reportada	117	6,30	41,40	11.9188	3.41273	11.647
Dosis de hierro dextrán indicada por semana	117	1	3	2,17	0,874	0,764
Volumen globular medio	117	76,70	112,30	100.8735	6.08070	36.975
Concentración de hemoglobina corpuscular media	117	29,10	35,50	32.2216	1.43710	2.065
Hemoglobina corpuscular media	117	22,60	43,30	32.4915	2.72196	7.409
Captación total de hierro	117	44,00	591,00	197.3709	86.43760	7.471.459
Número de sesiones de hemodiálisis por semana	117	2	3	2,68	0,467	0,218
N válido (según lista)	117					

dosis de mantenimiento debe ajustarse según la evolución clínica y paraclínica²³.

En la fase de corrección, la dosis se ajusta para aumentar la Hb entre 1 y 2 g/dl por mes; si el aumento de la Hb es menor a 1 g/dl, se incrementa un 25% y si el aumento de Hb es superior a 2 g/dl por mes, se disminuye entre 25 y 50%, o se suspende transitoriamente^{3,17,23}.

Durante el tratamiento con AEE en pacientes portadores de ERC, pueden presentarse eventos adversos. El más frecuente e importante es el aumento de la presión arterial^{3,24}.

Objetivo

Evaluar el apego a las guías actuales del uso del hierro parenteral en el tratamiento de anemia en pacientes con ERC en HD.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo. Durante 2012-2013 se incluyó a 117 pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo de HD, que cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyó a 17 pacientes: aquellos con reacción alérgica al hierro, pacientes con diagnóstico reciente de ERC, pacientes trasplantados, defunciones, aquellos que cambiaron de tratamiento sustitutivo y por seguimiento incompleto.

Se dividieron en 2 grupos: grupo A: 2 sesiones de HD; grupo B: 3 sesiones de HD. Se determinaron variables sociodemográficas (edad y género), así como el tiempo de padecimiento de la enfermedad, tiempo de tratamiento con HD, tiempo de uso de hierro dextrán y la dosis utilizada.

Para la determinación de la CH se evaluó el IST, el cual en pacientes con ERC en esta modalidad de tratamiento

se debe considerar entre 30 y 40%. Se determinó el grado de anemia con relación a la cifra de Hb reportada en la biometría hemática, considerada con cifras menores de 13,5 mg/dl en el hombre y 12 mg/dl en la mujer (guías SLAHN 2009) y la cuantificación de reticulocitos para evaluación de necesidad de administración de hierro. La determinación de toxicidad hepática fue a través de registro de PFH (ALT, AST).

El proyecto *Efecto de la administración no calculada de hierro parenteral en pacientes en hemodiálisis y anemia asociada a enfermedad renal crónica* fue enviado para su revisión al Comité Local de Investigación 1006, autorizado con el folio R -20121006-8.

Resultados

Del total de pacientes registrados (n = 146) se incluyeron 117 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión. Del total (n = 117), el 58% (n = 67) fueron del género masculino y el 42% del género femenino (n = 50) con una media de edad de 37 ± 16 DE.

Los pacientes presentaron un tiempo de evolución de la enfermedad con una media de 4 ± 2 DE, y un tiempo en HD con una media de 3 ± 2 DE mientras que el tiempo del uso de hierro fue con una media de 3 ± 1 DE.

La dosis de hierro utilizada durante la HD por semana en el grupo A fue de $200 \text{ mg/dl} \pm 50$ DE de media y en el grupo B de $200 \text{ mg/dl} \pm 80$ DE de media (tabla 1).

De acuerdo a la determinación de la CH en el grupo A con relación al IST se encontró un rango de 21 hasta 350% con una media de $100\% \pm 60$ DE y en el grupo B se encontró un rango de 12 hasta 350% con una media de $90\% \pm 60$ DE.

En el grupo A se encontró una media de Hb de $11 \text{ mg/dl} \pm 2$ DE mientras que el grupo B se encontró

Tabla 2

Variable	2 sesiones media (37 pacientes)	3 sesiones media (80 pacientes)
Porcentaje de saturación	99,86%	86,26%
Determinación de transferrina	122,68 ng	137,65 ng
Determinación reticulocitos	1,1%	,80%
ALT	29,59 UI	37,42 UI
AST	33,49 UI	37,25 UI
Edad	38,2 años	36,5 años
Tiempo del padecimiento de IRC	3,76 años	4,73 años
Tiempo con hemodiálisis	2,7 años	3,6 años
Tiempo de uso de hierro dextrán	2,6 años	3,0 años
Hemoglobina reportada	11,4 mg/dl	12,13 mg/dl
Dosis de hierro dextrán indicada por semana	1,6 mcg/semana	2,43mcg/semana

una media de Hb de 12 mg/dl \pm 4 DE. Ambos grupos con porcentaje de reticulocitos con una media de 1% \pm 0,6 DE (tabla 2).

La determinación de las pruebas de funcionamiento hepático en el grupo A encontró una media de ALT de 30 UI \pm 15 DE y una media de AST de 33 UI \pm 17 DE. Por su parte, el grupo B tuvo una media de ALT de 37 UI \pm 20 DE y una media de AST de 37 UI \pm 21 DE.

Discusión

La asociación entre anemia y ERC fue descrita por primera vez en 1836 por Bright, y se presenta en más del 90% en pacientes en programa sustitutivo²⁵.

De acuerdo a las guías SLANH, la anemia se establece cuando la Hb es menor a 13,5 g/dl. Su causa principal es la producción insuficiente de eritropoyetina endógena, por lo que uno de los puntos fundamentales en su diagnóstico y tratamiento es la estimación de los depósitos férricos y su disponibilidad para la eritropoyesis a través de la ferrocínica³.

De acuerdo a los parámetros establecidos como diagnóstico de anemia, tenemos que todos los pacientes incluidos en el estudio requieren del uso suplementario de hierro con relación a los valores de Hb, con una media de Hb en nuestra población estudiada de 11,9 mg/dl. De acuerdo al número de sesiones de HD en el grupo A, este tiene una media de 11,4 mg/dl y el grupo B de 12,3 mg/dl, cumpliendo uno de los objetivos principales que es llegar a una Hb de 11 mg/dl en pacientes en esta modalidad de tratamiento. Las guías KDOQUI 2007, con relación a los valores óptimos de Hb que se recomiendan en un paciente con ERC, deben tener un balance férrico adecuado para alcanzar y mantener un valor de Hb de 11 mg/dl²¹.

La ferritina sérica evalúa el hierro del depósito tisular, cuyo valor se ve influenciado por procesos inflamatorios, hepatopatías o neoplasias, mientras que el IST estima el hierro circulante unido a la transferrina. Ambos parámetros tienen limitaciones para estimar el estatus férrico, particularmente en la población con ERC, por lo que varios estudios han evaluado su sensibilidad y especificidad como

indicadores de carencia férrica, concluyéndose que un IST < 20% tiene una aceptable sensibilidad (59-88%) y que no debe sobrepasar el 50% para evitar la toxicidad hepática. Esto se contraponen a los resultados, ya que en ambos grupos estudiados sobrepasa dicho porcentaje y los valores de PFH se encuentran dentro de parámetros normales, indicándonos al momento que no hay toxicidad. En nuestra población, el grupo A (n=37) tiene una media de ALT de 29,59 UI y de AST de 33,49 UI y el grupo B (n=80) una media de ALT de 37,42 UI y de AST de 32,25 UI. Es importante mencionar que Restrepo et al. (Sociedad Colombiana de Nefrología) en su proyecto denominado «Eficacia y seguridad del hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica» mencionan que para que exista sobrecarga de hierro a nivel hepático y, por consiguiente, daño a este nivel, debe presentarse una ferritina sérica de más de 800 mg/dl, y el IST se debe encontrar por encima del 50%. En cambio, la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal muestra que la ferritina debe sobrepasar los 2.000 mg/dl para llegar a producir hemocromatosis, aumentando la toxicidad potencial de este con daño celular y vascular por estrés oxidativo. La dosis media de Fe que se utiliza en nuestra población varía de acuerdo a las sesiones de HD. En el grupo A, se utiliza una dosis promedio de 1,6 mcg/semana y en el grupo B, 2,43 mcg/semana por un tiempo en promedio de 3 años.

La ferrocínica ha sido mejor caracterizada en la población con HD de acuerdo a las guías KDOQUI 2007, evidenciando que estos pacientes requieren valores de ferritina e IST aún más elevados, especialmente cuando están recibiendo AEE, basados en análisis de estudios controlados y aleatorizados que muestran que es más probable mejorar los niveles de Hb con una mejor dosis de AEE si se mantiene la ferritina sérica mayor de 200 μ g/l y el IST entre 30 y 40%. Robinson, en su estudio realizado en el 2008, muestra que el aporte de hierro parenteral intravenoso en pacientes con HD crónica con ferritina > 500 g/l se asocia a mejor control de la anemia sin efectos secundarios significativos durante el periodo de observación, comparado con el estudio prospectivo realizado en un grupo seleccionado al azar. Apoyan lo anterior realizado por Coyne et al. en el 2007 y de esta manera brindar suficiente evidencia relativa a la

Tabla 3 Tabla comparativa de valores recomendados de CH

Estudio	IST	Ferritina sérica	Valores estudiados/recomendados
Uso del hierro en el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC en HD en el HGZ No.4	Grupo A:100% Grupo B:90%	No reportada	ST entre 30-40%
Restrepo et al. ⁴	< 50%	800 µg/dl	Mantener IST < 50% y ferritina sérica menos de 800 ng/dl
Wish et al. ⁶	20-50%	100 µg/ml	Deficiencia absoluta IST < 20%; ferritina sérica < 100 ng/dl
Kalantar-Zadeh et al. ²⁶	20%	200 µg/dl	Deficiencia absoluta IST < 20%; ferritina sérica < 200 ng/dl

seguridad de aportar hierro parenteral en pacientes con ferritina elevada (tabla 3).

La revisión de Fishbane así como una reciente revisión sistemática y el metaanálisis de Rozen-Zviet al. apoyan estas recomendaciones. A partir del análisis de estudios con grupo control seleccionado al azar, 7 de los cuales involucran a pacientes en HD y 6 se refieren a población con ERC sin tratamiento sustitutivo, se concluye que el Fe parenteral es la mejor opción para la población en HD. En los primeros meses de reposición férrica, la dosis es entre 25 y 300 mg de Fe por semana, adecuándola de acuerdo a la situación clínica y la dosis de mantenimiento es de 25 a 200 mg por mes considerando un IST no superior a 50% y la ferritina sérica no mayor a 800 µg/l. Se ha descrito que puede presentarse toxicidad por hierro con niveles de ferritina superiores a 800 µg/l, asociada a depósitos tisulares y daño celular, aunque un estudio clínico observacional en el que se evaluó a más de 50.000 pacientes en HD, mostró que la mayor mortalidad observada es cuando la ferritina es superior a ese valor y se asocia a la coexistencia de un síndrome de inflamación-malnutrición de acuerdo a Kalantar-Zadeh²⁶ en su estudio realizado en el 2005 con relación a la mortalidad de paciente en HD y el uso de hierro parenteral.

La administración de hierro en pacientes con ERC para corrección de anemia debe ser supervisada y vigilada a través de control de CH de acuerdo a las recomendaciones de las guías actuales de ERC. En nuestra población, la dosis de hierro manejada está calculada con relación a los reportes de CH, y por lo tanto no se tienen objetivos claros con relación a los niveles de Hb para evaluar la respuesta al tratamiento ni a la dosis de AEE utilizada. El reporte de PFH de manera periódica es importante para dar seguimiento y vigilancia a mediano plazo de los probables efectos colaterales de uso de hierro.

El reporte de reticulocitos normal es de 0 a 1,5% e indica que no tienen anemia arregenerativa, tipo de anemia más común en ERC. En los pacientes que están sometidos a 3 sesiones de HD indica que tienen un efecto más disminuido de los AEE, ya que el hierro no modifica los valores de estos.

En pacientes que reciben AEE en fase de corrección, mientras no se obtiene la Hb deseada, la CH debe realizarse cada 1 a 3 meses y una vez logrado, IST y la ferritina podrán medirse cada 3-6 meses.

Considerando que los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo de HD no tienen uremia, para la absorción de hierro a nivel intestinal pueden utilizarse presentaciones

polimaltosadas, generando menor costo y mayor beneficio, evitando complicaciones hepáticas ya que el hígado es el principal depósito y destoxificador del hierro. Cabe añadir que Li Wang, en su estudio comparando la biodisponibilidad de las presentaciones parenterales y orales, demuestra que el hierro parenteral tiene mejor efecto en los niveles de Hb.

Conclusión

El uso suplementario de hierro parenteral en pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo de HD es frecuente.

El hierro parenteral se utiliza de forma no calculada al inicio y no vigilada ni supervisada a mediano plazo. Su uso probablemente no se apega a los lineamientos generales recomendados por las guías de tratamiento de ERC y sin embargo al momento no se demuestra efectos secundarios a nivel hepático.

Por el número de pacientes estudiados y por el diseño del estudio, podemos concluir que las dosis de hierro utilizadas en este tipo de pacientes permite una menor utilización de agentes estimulantes de eritropoyetina que son de mayor costo.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se cuenta con reporte sérico de ferritina ni control seriado de reporte de ferrocínica, como indican las guías, cada 3 o 6 meses. Se debería apartar de su utilización, y de acuerdo a los resultados en conjunto de exámenes bioquímicos complementarios como lo son la biometría hemática con cuenta de reticulocitos y PHF para vigilancia, ajustar la dosis adecuada. Por lo anterior, este estudio puede marcar la pauta para que se realice de forma sistemática el seguimiento del suplemento del hierro parenteral y que no se realice de manera empírica a una dosis no calculada y sin vigilancia, para evitar complicaciones a mediano y largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Abensur H, Gomes Bastos M, Bregman R, et al. Rol de la deficiencia de hierro en la anemia de la enfermedad renal crónica. *Revista del Awgla Nefrología*. 2005;2:14-23.

2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1-266.
3. Font B, Vaamonde CA. Sociedad latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Guías SLAHN. *Revista de Nefrología Latinoamericana*. 2009;13:1-28.
4. Restrepo CA, Cardona CH, Asociación Colombiana de Medicina Interna. Eficacia y seguridad de altas dosis de hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica. *Acta Médica Colombiana*. 2007;32:47-57.
5. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney diseases. *Am J Dis*. 2006;47:146-60.
6. Wish JB. Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:4-8.
7. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity. The Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int*. 2005;68:1-6.
8. Schwartz AB, Prasad V, Garcha J. Anemia of chronic kidney disease: A combined effect of marginal iron stores and erythropoietin deficiency. *Dial Transplant*. 2004;33:758-66.
9. Cuevas PN, Rosati MP, Cano FS. Tratamiento de la anemia con eritropoyetina y hierro en enfermedad renal crónica. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79:131-45.
10. Foley RN, Partfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia of cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal diseases. *Am J Kidney Dis*. 2006;3:53-61.
11. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, et al. Anemia in hemodialysis patients: Variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol*. 2007;5:1921-9.
12. Rodríguez BP, Gómez CF. Tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 2005;15:55-61.
13. Fisher JW. Mechanism of the anemia of chronic renal failure. *Nephron*. 2010;25:106-11.
14. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;4:1-12.
15. Macdougall IC, Hörl WH, Jacobs C, Valderrábano F, Parrondo I, Thompson K, et al. European best practice guidelines 6-8. Assessing and optimizing iron stores. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:20-32.
16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al., National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
17. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney diseases. *Am J Dis*. 2006;47:146.
18. Blaustein DA, Schwenk MH, Chattopadhyay J, Avram MM. Recent experience with high-dose intravenous iron administration. *Kidney Int*. 2006;70:26-9.
19. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1623-32.
20. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency: A randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:103-12.
21. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:471-530.
22. Roberts TL, Foley RN, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Interaction of propensity score for predicted anemia and actual hemoglobin levels. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1652-62.
23. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:362-9.
24. Campistrús N, Chifflet L, Dibello N, Alvarez I, García Austt J. Evolución de la presión arterial durante el tratamiento con eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica. *Arch Med Int*. 2007;19:101-6.
26. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis*. 2007;26:292-9.
25. Bright R. Cases and observations illustrative or renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep*. 2006;1:138-400.