

Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana.

LA ANEMIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Sergio Santana Porbén¹.

INTRODUCCIÓN

La anemia es un signo patognomónico de la enfermedad renal crónica (ERC). De hecho, la ERC se sospecha en todo paciente con antecedentes de Diabetes mellitus, glomerulopatías crónicas y/o cualquier afección renal preexistente en el que concurren anemia e hipertensión arterial.¹ Una vez instalada, la anemia contribuye a la progresión de la ERC.²⁻³

La anemia también se constituye en un factor de riesgo para la aparición de complicaciones cardiovasculares ulteriores, como la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la hipertrofia ventricular izquierda, y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.⁴ Es más: la anemia por sí sola puede decidir la admisión del paciente en un programa de terapia de reemplazo renal (TRR) aun cuando el filtrado glomerular (FG) permanece por encima de $30 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$.⁵ Por todo lo anterior, se justifica el reconocimiento temprano y la intervención oportuna de la anemia asociada a la ERC.

Estado de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

La anemia se instala tempranamente con la caída de la tasa de filtración glomerular, y su prevalencia se incrementa a medida que la función renal disminuye. La anemia afecta a la mayoría de los pacientes nefróticos crónicos en los estadios pre-diálisis.⁶ Se estima que la cuarta parte de los nefróticos crónicos se presenta con anemia en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando aún el $\text{FG} > 50 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$.⁷ Asimismo, la frecuencia de anemia se incrementa a medida que progresa la ERC. Cuando el filtrado glomerular ha caído a $15 - 29 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1}$, la anemia suele afectar a casi el 90% de los enfermos.

La anemia suele ser una condición preexistente en la mayoría de los nefróticos crónicos en el momento de la admisión en un programa de TRR. Más de la mitad de los enfermos en los cuales se inició una TRR especificada se presentó con un hematocrito $< 28\%$.⁷ Lo que es más alarmante: el 80% de estos pacientes no había recibido tratamiento anti-anémico.⁷

Etiopatogenia de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

La incapacidad creciente del riñón de producir la eritropoyetina endógena requerida para sostener la formación, maduración y aparición en el torrente sanguíneo de los glóbulos rojos (léase también eritrocitos) es la causa primaria de la anemia asociada a la ERC.⁸⁻⁹

La eritropoyesis medular se sostiene gracias a la acción de la hormona eritropoyetina producida por el aparato yuxtglomerular del riñón.⁸⁻⁹ La eritropoyetina es una glicoproteína de

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente.

Correo electrónico: ssergito@infomed.sld.cu

34 kDa de peso molecular compuesta de 193 aminoácidos que se encarga de sostener la proliferación y maduración del eritrocito, y evitar la muerte temprana antes de que culmine la eritropoyesis.¹⁰⁻¹¹ La eritropoyetina también contrarregula la acción de la hormona hepcidina (una hormona de 25 aminoácidos sintetizada en el hígado), y de esta manera, facilita la absorción del hierro dietético e incrementa su disponibilidad para la síntesis del grupo hemo.¹¹ La eritropoyetina ejerce otras funciones biológicas igualmente importantes para la economía, tales como la estimulación de la angiogénesis y la proliferación de los miocitos en el músculo liso.¹²⁻¹³

El daño renal resulta en la disminución primero, y el cese después, de la producción orgánica de eritropoyetina, y con ello, la instalación de la anemia. La insuficiente producción de eritropoyetina también desregula el balance entre esta hormona y la hepcidina, y con ello, se bloquea la liberación del hierro almacenado en los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE) y su unión a la proteína transferrina, que se ocupa del transporte del mineral hacia la médula ósea.

Otros eventos se pueden superponer sobre esta causa primaria para contribuir a perpetuar | agravar la anemia asociada | secundaria a la ERC, entre ellas, las restricciones dietéticas, las infecciones intercurrentes, la uremia crónica, la acidosis metabólica y la inflamación.⁹ La uremia crónica, con su cortejo de acidosis metabólica e inflamación, afecta la absorción intestinal del hierro dietético, y los procesos de síntesis del grupo hemo. Una terapia dialítica más frecuente | intensa suele resultar en un incremento de la hemoglobina al mejorar el aclaramiento de las sustancias tóxicas, y con ello, reducir la uremia crónica.

Los estados inflamatorios crónicos de bajo ruido (como podría describirse el que se presenta en la uremia resultante de la ERC) también pueden perturbar profundamente la actuación de la eritropoyetina, la síntesis eritrocitaria medular, y la absorción y utilización del hierro vía la presencia incrementada y la actividad de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6 y el temido factor de necrosis tumoral; y el incremento de los niveles séricos de la hormona hepcidina.^{9,14}

Los trastornos del gusto y el paladar causados por la uremia crónica pueden provocar ingresos alimentarios disminuidos, y con ello, aportes reducidos de hierro dietético, y otros factores involucrados en la maduración del eritrocito, como el ácido fólico y la vitamina B₁₂.

La alimentación del nefrópata crónico puede afectarse aún más si se imponen restricciones dietéticas en un intento de detener la progresión del daño renal y demorar la admisión del enfermo en un programa de TRR. De igual manera, las diarreas (entre otros síntomas gastrointestinales) pueden configurar cuadros malabsortivos que deterioran aún más la absorción, distribución y utilización del hierro, la vitamina B₁₂, el ácido fólico, y otros factores promotores de la maduración eritrocitaria de origen dietético; y perpetúan | agravan la anemia secundaria a la ERC. En tal sentido, se ha de hacer notar que las cifras séricas de la proteína transferrina se encuentran disminuidas en la ERC, y ello implica una capacidad menor de transporte y entrega del mineral hacia los sitios donde ocurre la eritropoyesis.¹⁵

Finalmente, y sin pretender agotar el tema, la ocurrencia de hemorragias puede provocar una depleción aguda del volumen eritrocitario, e introducir tensiones adicionales en una economía frágil, precaria y meoprágica, como la del nefrópata crónico. Asimismo, la anemia puede ser el resultado de sangramientos crónicos causados por úlcera péptica y diverticulitis; o accidentes durante la diálisis como la retención de sangre en el dializador, sangramientos a través de la fístula arteriovenosa o el acceso vascular empleado; e incluso la extracción repetida de sangre para fines diagnósticos.¹⁶

Repercusiones de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

La anemia repercute en todos los dominios del estado de salud del enfermo, y afecta la respuesta del mismo al tratamiento médico que se adopte.¹⁷ La anemia puede, por sí misma, convertirse en un factor de progresión del daño renal. De hecho, no importa el estadio de la función renal, el riesgo de progresión del enfermo hacia la TRR se incrementa significativamente ante la presencia y la gravedad de la anemia.

Además, se ha reconocido en la anemia un importante factor etiopatogénico de alteraciones cardiovasculares en el nefrópata crónico que pueden evolucionar peligrosamente hacia el daño cardíaco irreversible, la insuficiencia cardíaca, y la muerte.¹⁸ Igualmente, la anemia puede sinergizar con otras influencias como la inflamación para agravar el daño endotelial, y colocar al paciente en riesgo de arteriotrombosis e infarto regional, con importantes secuelas para el enfermo, los familiares, y el sistema de salud.¹⁹ Se debe reconocer que las enfermedades cardiovasculares y arterioescleróticas componen hoy una parte importante de la mortalidad del nefrópata crónico que transita por un programa de TRR, o evoluciona con un injerto renal.²⁰

Diagnóstico de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

El diagnóstico de la anemia asociada a la ERC depende de la metodología analítica empleada, los puntos de corte recomendados, y el estado del reconocimiento del problema de salud que representa esta co-morbilidad. Los organismos sanitarios internacionales y las sociedades de expertos han propuestos diferentes sistemas de diagnóstico de la anemia.²¹⁻²³ La Tabla 1 resume algunos de ellos. Se prefiere la hemoglobina antes que el hematocrito como indicador de anemia en el nefrópata crónico, si bien existen estudios que han presentado la prevalencia de anemia en estas subpoblaciones después de la interpretación de los cambios en los valores basales del hematocrito. La hemoglobina es un indicador mucho más exacto de la eritropoyesis. Por el contrario, el hematocrito puede estar afectado críticamente por el estado de hidratación del sujeto, y en consecuencia, introducir sesgos en el diagnóstico de la anemia asociada a la ERC.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica.

Población	Organización Mundial de la Salud, 1998	Guías Europeas de Buenas Prácticas, 2004	K/DOQI II, 2006
<i>Hombres</i>			
• Cualquier edad	< 130 g.L ⁻¹		< 135 g.L ⁻¹
• Hasta los 70 años		< 135 g.L ⁻¹	
• Después de los 70 años		< 120 g.L ⁻¹	
<i>Mujeres</i>			
• Cualquier edad		< 115 g.L ⁻¹	< 120 g.L ⁻¹
• Edades fértiles	< 120 g.L ⁻¹		
• Posmenopáusicas	< 130 g.L ⁻¹		
Referencia	[21]	[22]	[23]

La anemia asociada a la ERC suele ser de características normocíticas, normocrómicas, pero en ocasiones se anticipa que, además de la falla de la producción renal de eritropoyetina, también co-existan afectaciones del metabolismo del hierro como causa de la anemia. El paciente nefrótico crónico suele perder diariamente entre 3-5 gramos de hierro. En la misma cuerda, las cifras séricas de la proteína transferrina están significativamente reducidas en los nefróticos crónicos, y los depósitos tisulares se hallan depletados. Luego, la constatación de anemia en un paciente con daño renal crónico debe ser seguida de un proceso diagnóstico para evaluar el estado del metabolismo del hierro sérico.

La Tabla 2 muestra las recomendaciones avanzadas en las guías K/DOQI para el reconocimiento de estados alterados de la utilización del hierro. La prevalencia de los estados deficitarios de hierro suele ser elevada en los pacientes en los estados prediálisis de la enfermedad.¹ La deficiencia de hierro también se puede desarrollar en más de la mitad de los nefróticos crónicos sujetos a HD y que reciben tratamiento con eritropoyetina exógena.²⁴⁻²⁵ La falla en reconocer los estados deficitarios de hierro en los sujetos tratados con eritropoyetina exógena, y con ello, la ausencia de una terapia suplementaria con sales de hierro, puede agravar la anemia presente, y afectar la respuesta a la eritropoyetina.²⁶

Tabla 2. Indicadores de estados alterados de la utilización del hierro en la enfermedad renal crónica. La transferrina es una proteína especializada en el transporte en el plasma del hierro hacia los sitios de síntesis eritrocitaria. Por su parte, la ferritina es una proteína especializada en el almacenamiento tisular del hierro.

Condición	Transferrina, porcentaje de saturación	Ferritina, ng.mL ⁻¹
Deficiencia absoluta de hierro	≤ 20	≤ 100
Deficiencia funcional de hierro	< 20	> 100
Sobrecarga de hierro	≥ 50	≥ 800 [†]

[†]Aún en presencia de una saturación de transferrina < 20%.

Fuente: Referencia [15].

Tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

La obtención de la eritropoyetina humana mediante tecnologías de recombinación genética ha marcado un punto de inflexión en el tratamiento de la anemia secundaria | asociada a la ERC.²⁷ Hoy se pueden alcanzar los valores recomendados de hemoglobina por los expertos y las organizaciones sanitarias internacionales mediante la administración exógena de eritropoyetina para así asegurar la mejor evolución y calidad de vida del enfermo y los familiares, una tolerancia superior al régimen dialítico, y una expectativa de vida más prolongada. El uso de la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) conlleva también una disminución del uso de transfusiones, lo que se traduce en un menor riesgo de sensibilización (deseable, sobre todo, de cara al trasplante del órgano).²⁷⁻²⁸ Asimismo, el uso de la rhEPO puede mejorar la miocardiopatía hipertrófica y otras lesiones del aparato cardiovascular que comportan un riesgo elevado de morbimortalidad, y contribuir a la disminución de la ocurrencia de infecciones. Asimismo, el uso de la rhEPO en las etapas prediálíticas pudiera aminorar la tasa de progresión de la ERC.²⁸

La eritropoyetina humana fue una de las primeras proteínas obtenidas por recombinación genética en Cuba en los 1980s tras la apertura del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana. En 1998 se realizó el ensayo clínico original que hizo posible el registro nacional de la rhEPO obtenida en el país para el tratamiento de la anemia asociada | secundaria a la ERC en los nefrópatas crónicos incluidos en los programas de TRR.²⁹ Inmediatamente el uso de la rhEPO se extendió a todo enfermo sujeto a tratamiento sustitutivo de la función renal que así lo requiriera.³⁰ Hoy se emplea en el Sistema Nacional de Salud una formulación de la rhEPO tecnológicamente superior.³¹

La administración de la rhEPO debe iniciarse en todo paciente nefrópata crónico en el que el FG $< 30 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, las cifras de hemoglobina caen por debajo de los puntos de corte recomendados, o (en su defecto), los valores del hematocrito $\leq 30\%$.²⁸ La rhEPO se puede administrar por vía endovenosa, subcutánea e incluso peritoneal. La vía endovenosa garantiza una máxima actividad de la rhEPO en poco tiempo. La vía subcutánea es preferible al requerir dosis inferiores de administración, y lograrse una vida media superior con concentraciones séricas máximas. Las dosis requeridas para alcanzar los valores recomendados de hemoglobina pueden oscilar entre las 1,000 – 30,000 unidades por cada sesión de diálisis. La dosis de administración puede dividirse en 2-3 aplicaciones/semana.

La dosis máxima de rhEPO no debe resultar en valores séricos de hemoglobina superiores a los recomendados. Se aconseja que los valores de hemoglobina a alcanzar con la rhEPO estén entre 110 – 120 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Si bien el logro de valores de la hemoglobina mayores que los apuntados para una respuesta adecuada a la TRR trae aparejado una menor tasa de uso de las transfusiones de sangre, no es menos cierto que también pudiera originar trastornos cardiovasculares agudos, entre ellos, crisis hipertensiva e infarto coronario.¹⁵

La respuesta inadecuada a la rhEPO puede deberse a estados deficitarios de hierro no reconocidos (y por lo tanto no tratados): la eritropoyesis inducida farmacológicamente está limitada por el suministro de hierro. Si no existe hierro disponible, no ocurrirá aumento en la producción medular de eritrocitos, no importan las cantidades administradas de la hormona. Igualmente, la ausencia de respuesta a la rhEPO puede ser ocasionada por la concurrencia de infecciones, subdiálisis, hiperparatiroidismo secundario, y hemoglobinopatías. En consecuencia, los estados alterados de utilización del hierro deben ser identificados y corregidos.^{16,26} Las guías K/DOQI de la NKF recomiendan que los valores de saturación de la transferrina estén entre el 20-50%, mientras que los de la ferritina entre 100-800 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; en los nefrópatas crónicos que reciben terapias con agentes estimuladores de la eritropoyesis.^{16,26}

Intervenciones alimentarias, dietéticas y nutrimentales en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

En el momento actual, se postula que la dieta del enfermo nefrópata crónico no se aparte de las guías avanzadas para una alimentación saludable. Se recomienda que el ingreso diario de energía alimentaria sea de 35 kilocalorías por cada kilogramo de peso “seco” (o en su defecto, ideal) del paciente. Asimismo, el ingreso diario de proteínas debería ser de entre 1.0 – 1.2 gramos por cada kilogramo de peso “seco” (ideal). Los carbohidratos deben representar entre el 60 – 70% de la energía alimentaria no proteica, con los ajustes propios en dependencia de la enfermedad causante de la pérdida de la función renal y/o la presencia de estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos.

Las proteínas alimentarias deberían estar representadas en la dieta del enfermo a partes iguales según el origen de las mismas. Se debe priorizar la presencia de aquellas proteínas tenidas de “alto valor biológico” para maximizar la absorción de las mismas, tales como las contenidas en el huevo, la leche y los derivados lácteos. No por ello se debe obviar el papel de las leguminosas como una fuente inmediatamente accesible de proteínas alimentarias, almidones complejos, y fibra dietética.

Las fuentes alimentarias de hierro deben recibir una mayor consideración en la construcción de una prescripción dietética orientada a la prevención de los estados deficitarios de hierro. Se debe recordar que el hierro dietético se encuentra en 2 formas: una hemínica (vinculada al grupo *hemo* de la hemoglobina) y otra no hemínica, como la presente en el huevo, las leguminosas, los vegetales y las hortalizas. La correcta representación de las carnes rojas y las vísceras en la dieta regular del nefrópata crónica debería garantizar los requerimientos diarios de hierro, que se han establecido en 15 miligramos. Sin embargo, los requerimientos diarios de hierro dietético se podrían satisfacer del consumo de fuentes de hierro no hemínico mediante la combinación de huevo con vegetales. La vitamina C presente en los últimos modifica el hierro contenido en el primero, y contribuye a mejor la absorción del mineral. Igualmente, la irrigación de las ensaladas de vegetales con zumo de limón (u otro cítrico) también sirve para mejorar la absorción del hierro no hemínico. La presencia de un nutricionista en el grupo básico de atención al nefrópata crónico se hace entonces indispensable para (re)educar al paciente (y por extensión, los familiares) en el diseño del menú alimentario diario y la selección y cocción de los alimentos a ingerir.³²

Sin embargo, la prescripción dietética por sí sola puede que no sea capaz de satisfacer los requerimientos diarios de hierro. En tales casos, se debe considerar el uso de suplementos del mineral.³³ El uso de suplementos orales de hierro debe ser la primera línea de intervención en este apartado. Se recomienda el uso de una sal de hierro como el fumarato ferroso (tabletas de 250 mg; Hierro elemental: 65 mg por tableta) a razón de 1 – 3 tabletas diarias, mientras se evalúa el efecto de la suplementación en el tiempo.³⁴ También se disponen de preparaciones que incorporan una sal de hierro con vitamina C para potenciar la absorción intestinal del mineral, pero es preferible administrar estos nutrientes en formas farmacéuticas individuales.¹⁵⁻¹⁶

El uso de las preparaciones orales de hierro puede ser rechazado por el enfermo debido a complicaciones como la constipación, la diarrea, el dolor abdominal, y el cambio en el color de las heces. Luego, la identificación y corrección de estas (y otras que aparezcan) complicaciones deben estar incorporadas en el programa de atención integral al nefrópata crónico.

Si transcurrido un tiempo prudencial, y asegurando un cumplimiento $\geq 95\%$ del régimen de suplementación oral, no se observan cambios en el *status* de la hemoglobina y el metabolismo del hierro, y en ausencia de una causa establecida de pérdida del mineral o sangramiento; se debe considerar la suplementación parenteral. La farmacopea nacional pone a disposición del grupo básico de trabajo una sal parenteral del mineral en forma de ampulas de 1 mL de hierro-dextrán que aportan 50 miligramos de hierro elemental cada una para administrar por vía intramuscular profunda.³⁴ Las cantidades a administrar dependerán del estado corriente de la hemoglobina, el peso corporal y la volemia del sujeto. Se recomienda una dosis de inicio de 25 miligramos, para progresar a 100 miligramos cada 4 días hasta completar la dosis calculada.

El uso de los suplementos parenterales de hierro obliga al seguimiento estricto del paciente debido a la posibilidad de la ocurrencia de reacciones alérgicas que pueden afectar la efectividad de la repleción hemínica e incluso poner en peligro la vida del enfermo.

CONCLUSIONES

La anemia es una comorbilidad de la ERC que puede afectar todos los dominios del estado de salud del enfermo, y ensombrecer su pronóstico y evolución, y la respuesta a la TRR. Los grupos básicos de trabajo deben reconocer tempranamente la anemia asociada a la ERC, e intervenirla adecuadamente, a fin de preservar el estado de salud y la calidad de vida del enfermo, y favorecer una expectativa de vida prolongada con una tasa mínima de complicaciones. El uso de la eritropoyetina humana recombinante ha significado un punto de inflexión positivo en el tratamiento de la anemia asociada a la ERC, pero ello no implica que se soslayen otras intervenciones como la prescripción dietética y la suplementación mineral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-812.
2. Deicher R, Horl WH. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:139-43.
3. Rossert J, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):173-7.
4. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
5. Rasu RS, Manley HJ, Crawford T, Balkrishnan R. Undertreatment of anemia in patients with chronic kidney disease in the United States: Analysis of national outpatient survey data. *Clin Ther* 2007;29:1524-34.
6. Hsu CY, McCullough CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
7. Obrador GT, Pereira BJ. Anaemia of chronic kidney disease: An under-recognized and under-treated problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;11(Suppl 1):44-6.
8. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-48.
9. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. *Cleveland J Med* 2006;73:289-297.
10. Fisher JW, Koury S, Ducey T, Mendel S. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *Brit J Haematol* 1996;95:27-32.
11. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2010;55:726-41.
12. Jelkmann W, Hellwig-Burgel T. Biology of erythropoietin. *Adv Exp Med Biol* 2001;502:169-87.
13. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 2007;78:183-205.
14. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
15. Krikorian SA. Managing anemia of chronic kidney disease. *Am J Lifestyle Med* 2009;3:135-46.

16. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6:699-710.
17. Odden MC, Whooley MA, Shlipak MG. Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity: The heart and soul study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2908-15.
18. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
19. McMahon LP, Roger SD, Levin A; for the Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1640-7.
20. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
21. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. ILSI Press. Washington DC: 1998. pp 18-21.
22. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, *et al.* Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):S1-S47.
23. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations in anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(Suppl 3):S16-S85.
24. National Kidney Foundation. 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.
25. US Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda MD: 2006. Disponible en: <http://www.usrds.org/atlas.htm/>. Fecha de última visita: 1^o de Marzo del 2014.
26. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: A prospective study. *Nephron* 1998;73:299-305.
27. Vanrenterghem Y, Vanwalleghem J. Benefit and concerns of treating pre-dialysis and transplant patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transpl* 1988;13: 13-5.
28. Blanco Díaz AT, Pérez-Oliva Díaz JF, López Pérez M, Marrero García M, Sánchez Díaz JM, Santamaría Trujillo C. Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2003;32(4):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_isoref&pid=S0138-65572003000400009&lng=es&tlng=es. Fecha de última visita: 11 de Abril del 2014.
29. Pérez-Oliva Díaz JF, Lagarde Ampudia M, Herrera Valdés R. Eficacia del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana cubana (Epicim) en pacientes anémicos hemodializados. *Rev Habanera Ciencias Médicas* 2004;3(10):5-10.
30. Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera Valdés R. Broad use of Cuban recombinant human erythropoietin (ior-EPOCIM) in dialysis patients at the Institute of Nephrology. *MEDICC Review* 2005;7(5):0-0. Disponible en: http://www.medicc.org/publications/medicc_review/0505/cuban-medical-literature-2.html/. Fecha de última visita: 14 de Julio del 2014.

31. Pérez-Oliva JF, Casanovas-González ME, García I, Porrero PJ, Valenzuela CM, Hernández T, Lagarde M, Casanova Y, Avila Y, Vargas A, Bobillo H, Herrera R, López-Saura PA. Comparison of two recombinant erythropoietin formulations in patients with anemia due to end-stage renal disease on hemodialysis: A parallel, randomized, double blind study. *BMC Nephrol* 2005;6(1):5. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/6/5/>. Fecha de última visita: 13 de Julio del 2014.
32. Campbell KL, Ash S, Zabel R, McFarlane C, Juffs P, Bauer JD. Implementation of standardized nutrition guidelines by renal dietitians is associated with improved nutrition status. *J Ren Nutr* 2009;19:136-44.
33. Melnikova I. Anaemia therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:627-8.
34. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. MINSAP Ministerio de Salud Pública. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2003.