











Artículo original

Prevalencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 y evaluación de eventos cardiovasculares

Karen Courville ^{1,2,3}, Virginia Nuñez Samudio  ^{1,3}, Norman Bustamante ^{1,2}, Raúl Cumbreira ¹, Maydelin Pecchio ^{1,2}, Gumercindo Pimentel-Peralta ¹ y Iván Landires ^{1,3}

¹Instituto de Ciencias Médicas, Las Tablas, Los Santos, Panamá

²Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado, Caja de Seguro Social, Chitré, Herrera, Panamá

³Sistema Nacional de Investigación, Senacyt, Clayton, Panamá

Cómo citar: Courville K, Nuñez Samudio V, Bustamante N, Cumbreira R, Pecchio M, Pimentel G, *et al.* Prevalencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 y evaluación de eventos cardiovasculares. Rev. Colomb. Nefrol. 2024; **11**(2), e794. <https://doi.org/10.22265/acnef.11.2.794>

Resumen

Contexto: la enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial que ha presentado un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermos renales en Panamá. La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en esta población y, a medida que disminuye la función renal y el filtrado glomerular estimado es menor de 30 ml/min, el porcentaje de pacientes que presentan algún grado de anemia aumenta, lo que contribuye al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares que se asocian con un peor pronóstico en estos pacientes.

Objetivo: evaluar la prevalencia de anemia y la incidencia de eventos cardiovasculares en la población de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4.

Métodología: este estudio reporta una cohorte retrospectiva de 106 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 4 que han sido evaluados en la consulta ambulatoria de nefrología del Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado, con el objetivo de evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con anemia.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, anemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, filtrado glomerular.

Recepción:

01/Dic/2023

Aceptación:

04/Jun/2024

Publicación:

27/Ago/2024

✉ **Correspondencia:** Virginia Nuñez-Samudio, Vía al Uverito 6, Las Tablas, Los Santos, Panamá. C orreo-e: vnuñez@institutodecienciasmedicas.org



Resultados: un 57 % de los pacientes tenía Hb menor de 11 g/dl y un 35 % tenía anemia severa con hemoglobina menor de 10 g/dl. Las causas de enfermedad renal crónica más comunes fueron: en 87 % de los pacientes hipertensión y en 43 % diabetes *mellitus* tipo 2. Un 85 % de los pacientes del grupo de estudio presentaron algún evento cardiovascular, el 35 % en el grupo tuvo Hb mayor a 10,1 g/dl y un 50 % del grupo tuvo Hb menor de 10 g/dl.

Conclusiones: en el grupo con Hb menor de 10 g/dl, los eventos cardiovasculares se presentaron en el grupo con mayor pérdida de filtrado glomerular, por lo que evitar la progresión de enfermedad renal debe ser la estrategia más importante por implementar en todos los centros de atención primaria y la optimización de los valores de hemoglobina, durante el manejo en estadio 4, pudiera ser beneficioso para disminuir el riesgo cardiovascular antes del inicio de diálisis.

Prevalence of anemia and incidence of cardiovascular events in patients with stage 4 chronic kidney disease

Abstract

Background: Chronic kidney disease is a public health problem worldwide and has shown an increase in the incidence and prevalence of kidney patients in Panama. Cardiovascular disease is the main cause of death in this population and as kidney function decreases and the estimated glomerular filtration rate is less than 30 ml/min, the percentage of patients who present some degree of anemia increases, which contributes to the increase in risk of cardiovascular events, which are associated with a worse prognosis in these patients.

Purpose: To evaluate the prevalence of anemia and the incidence of cardiovascular events in the population of patients with stage 4 chronic kidney disease.

Methodology: This study reports a retrospective cohort of 106 patients with a diagnosis of stage 4 chronic kidney disease evaluated in the Nephrology Outpatient Clinic of the Dr. Gustavo N. Collado Hospital, with the objective of evaluating the incidence of cardiovascular events in patients with Anemia.

Results: 57 % of the patients had Hb less than 11 g/dL and 35 % had severe anemia with hemoglobin less than 10 g/dL. The most common causes of chronic kidney disease were hypertension in 87 % of the patients and type 2 diabetes mellitus in 43 %. 85 % of the patients in the study group presented some cardiovascular event, 35 % in the group with Hb greater than 10.1. g/dL and 50 % in the group with Hb less than 10 g/dL.

Conclusions: In the group with Hb less than 10 g/dL, cardiovascular events occurred in the group with greater loss of glomerular filtration, so avoiding the progression of kidney disease should be the most important strategy to implement in all centers. of primary care and the optimization of hemoglobin values during management in stage 4 could be beneficial in reducing cardiovascular risk before the start of dialysis.

Keywords: Chronic kidney disease, Anemia, Cardiovascular disease, Hypertension, Glomerular filtrate.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Durante los últimos años, hemos visto un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermos renales en Panamá [1]. La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en esta población [2].

A medida que disminuye la función renal y que el filtrado glomerular estimado es menor a 30 ml/min, el porcentaje de pacientes que presentan algún grado de anemia aumenta, lo que contribuye al aumento del riesgos de eventos cardiovasculares que se asocian con un peor pronóstico en estos pacientes [3, 4].

Las principales causas de la ERC son la hipertensión y la diabetes *mellitus* tipo 2. El control de estas enfermedades y otros factores como la anemia, son importantes para disminuir las complicaciones de hospitalización y muerte, y retrasar el tiempo de ingreso a terapias de reemplazo renal para los pacientes en estadios prediálisis o estadio 4 (15-30 ml/min/m²), por lo que su identificación temprana y manejo son importantes.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de anemia en pacientes con ERC en estadio 4 cuando son referidos para atención por Nefrología y comparar la incidencia de eventos cardiovasculares que se presentaron en los pacientes con y sin anemia durante el periodo de seguimiento.

Materiales y métodos

Se solicitaron todos los expedientes de pacientes que fueron referidos a nuestro centro de Nefrología con diagnóstico de atención de ERC estadio 4, según datos del departamento de registros médicos de este hospital de segundo nivel de atención y que funciona como centro de referencia para dos provincias en la región del Sur de Panamá. Se incluyeron expedientes con mínimo dos evaluaciones de creatinina y un filtrado glomerular entre 16 ml/min/m² y 30 ml/min/m², estimado mediante la fórmula de CKD-EPI [5]. Entre los requisitos para participar en el estudio: los pacientes debían haber permanecido sin requerimiento de terapia de reemplazo renal por dos años durante el seguimiento, hasta el 31 de diciembre del 2019 y tener un mínimo de dos visitas anuales.

Según las guías del Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), en pacientes con ERC que no están en diálisis, generalmente se considera el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis cuando el nivel de hemoglobina cae por debajo de 10 g/dl. Para nuestro estudio,

la anemia leve fue definida como hemoglobina (Hb) menor a 11 g/dl y anemia moderada como Hb menor a 10 g/dl [6]. El hospital utiliza eritropoyetina alfa para el manejo de anemia en pacientes prediálisis, y las dosis son determinadas según el médico tratante, siguiendo las recomendaciones de KDIGO para el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis [7].

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio sobre la función renal, la anemia y su manejo, se recopilaron mediante un formulario de datos estándar. Se registró la edad, el sexo, el peso, la talla, los medicamentos para el tratamiento de la anemia, el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), los antecedentes de enfermedad cardiovascular y otras comorbilidades. Para la evaluación del evento cardiovascular nuevo durante el seguimiento, se consideraron los diagnósticos de emergencia hipertensiva, edema agudo de pulmón e infarto agudo de miocardio. Se revisaron también los resultados de electrocardiograma, ecocardiograma o evaluación por cardiología que constaran en el expediente clínico. Para el dato de muerte por evento cardiovascular, se verificó el diagnóstico del certificado de defunción que consta en los expedientes clínicos al momento del cierre de este.

Cohorte

Este estudio reporta una cohorte retrospectiva que incluyó a pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de ERC estadio 4, evaluados en la consulta ambulatoria de Nefrología del Hospital Dr. Gustavo Nelson Collado, entre el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2017.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a pacientes con diagnóstico de sangrado digestivo (alto o bajo) con disminución de más de 1 g/dl de hemoglobina dos semanas antes de su primera evaluación en el periodo del estudio; pacientes con diagnóstico conocido de anemia falciforme o talasemia; pacientes con requerimiento de transfusión sanguínea, malignidad conocida en tratamiento o manejo paliativo, o hemoglobina menor a 8 g/dl con otra causa diferente de anemia por ERC, como mieloma múltiple.

Análisis estadístico

Se utilizaron los programas Word y Excel para la tabulación y el análisis de datos. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y para las cuantitativas se utilizó la mediana y su rango intercuartil (IQR). Todos los resultados fueron evaluados mediante programas estadísticos, Stata v.11.0 (StataCorp LLC; College Station), y se analizaron las variables utilizadas en este estudio. Para comparar las variables se utilizaron los test no paramétricos de Mann-

Whitney y para el análisis de las variables se usó el test exacto de Fisher. Todo valor de p menor a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Se obtuvieron 105 registros de pacientes con ERC 4 atendidos en el 2017. Se evaluaron 79 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos o que se mantuvieron con TFG mayor de 15 ml/min/m² durante el seguimiento. La mediana de edad fue de 71 años, con un rango intercuartil entre 64 y 79 años, además, el 56 % de los pacientes eran hombres. Entre los antecedentes más frecuentes de ERC, el 87 % de los pacientes eran hipertensos, el 43 % eran diabéticos y un 16 % tenía un antecedente de cardiopatía isquémica.

La tabla 1 describe las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con ERC estadio 4 al inicio de la evaluación. Se observó una mediana de tasa de filtración glomerular estimada de 23,5 ml/min/m² (IQR: de 18,40 a 29,40 mg/dl), creatinina de 2,5 mg/dl (IQR: de 2,13 a 3,20 mg/dl). La mediana de hemoglobina, al comienzo del periodo de la evaluación, fue de 12 g/dl (IQR: de 11,00 a 13,10 g/dl).

Se encontró que el 57 % de los pacientes tenía una Hb menor a 11 g/dl y un 35 % tenía anemia, con Hb menor a 10 g/dl. En cuanto al manejo de anemia al momento de la referencia, un 21 % de los pacientes tenía indicado complejo B, un 24 % ácido fólico y un 10 % hierro oral. Luego del inicio del seguimiento en Nefrología, un 28 % de los pacientes iniciaron AEE el primer año, un 38 % lo utilizaron durante el segundo y un 23 % durante el tercer año. Según se puede observar en la figura 1, los valores de hemoglobina se mantuvieron por debajo de 12 g/dl en los pacientes con uso de eritropoyetina.

Al evaluar el desarrollo de eventos cardiovasculares, no hubo diferencias significativas entre tipos de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones o muerte entre ambos grupos. Estos se presentaron en el 50 % de los pacientes con Hb menor de 10 g/dl (14/28) y en 35 % del grupo con Hb mayor de 10,1 g/dl (18/51) (tabla 2).

En el grupo de pacientes con Hb menor de 10 g/dl, se realizó una comparación entre los pacientes que presentaron evento cardiovascular o no (tabla 3). No se observó diferencia según grupo de edad o sexo, antecedente de diabetes, hipertensión o uso de agente estimulante de eritropoyesis (AEE). Al comparar los grupos según la progresión de enfermedad renal, se observó que los eventos se presentaron en el grupo con mayor pérdida de filtrado glomerular, como se observa en la figura 2.

Tabla 1. Características clínicas y laboratorios iniciales de los pacientes con ERC estadio 4

Características pacientes	ERC estadio 4, n = 79
	Mediana (IQR)
Edad, años	71 (64-79)
Peso, kg	73 (62,5 - 84)
Talla, m	1,61 (1,54 - 1,63)
IMC, kg/m ²	27,65 (24,75-31,75)
Sexo	n (%)
Hombre	44 (56)
Mujer	34 (34)
Presión arterial	Mediana (IQR)
PAS, mmHg	140 (130-157,5)
PAD, mmHg	80 (72,5-80)
Antecedentes	n (%)
Hipertensión arterial	69 (87)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	34 (43)
Cardiopatía isquémica	13 (16)
Hiperuricemia	11 (14)
Enfermedad cerebrovascular	10 (13)
Otros	13 (16)
Laboratorios	Mediana (IQR)
Hemoglobina, mg/dl	12 (11-13,1)
Creatinina, mg/dl	2,5 (2,13-3,2)
TFG, ml/min/m ²	23,5 (18,4-29,4)
Ácido úrico, mg/dl	7 (5,5-8,1)
Triglicéridos, mg/dl	181 (126-258)
Colesterol total, mg/dl	186 (163-211)
HDL colesterol, mg/dl	42 (32-45)
LDL colesterol, mg/dl	111 (90-141,5)

Notas aclaratorias: ERC: enfermedad renal crónica, IMC: índice de masa corporal, TFG: tasa de filtración glomerular, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada según CKD-EPI, PAS: presión arterial sistólica, HDL: *High Density Lipoprotein*, LDL: *Low Density Lipoprotein*, PAD: presión arterial diastólica, IQR: rango intercuartílico.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Existen diversos factores involucrados en la disminución de hemoglobina en los pacientes con ERC y se conoce que la prevalencia de anemia crece a medida que hay disminución del filtrado glomerular, aumentando hasta en un 90 % en los pacientes con requerimiento de terapia de reemplazo renal [8, 9]. Según datos del NHANES, de los pacientes con ERC en estadios de 3 al 5, un 25,3 % presentaron anemia [10], y en estadio 4, más del 50 % presentaron hemoglobina menor a 10 g/dl [11]. En Panamá, no hay datos sobre la prevalencia de pacientes

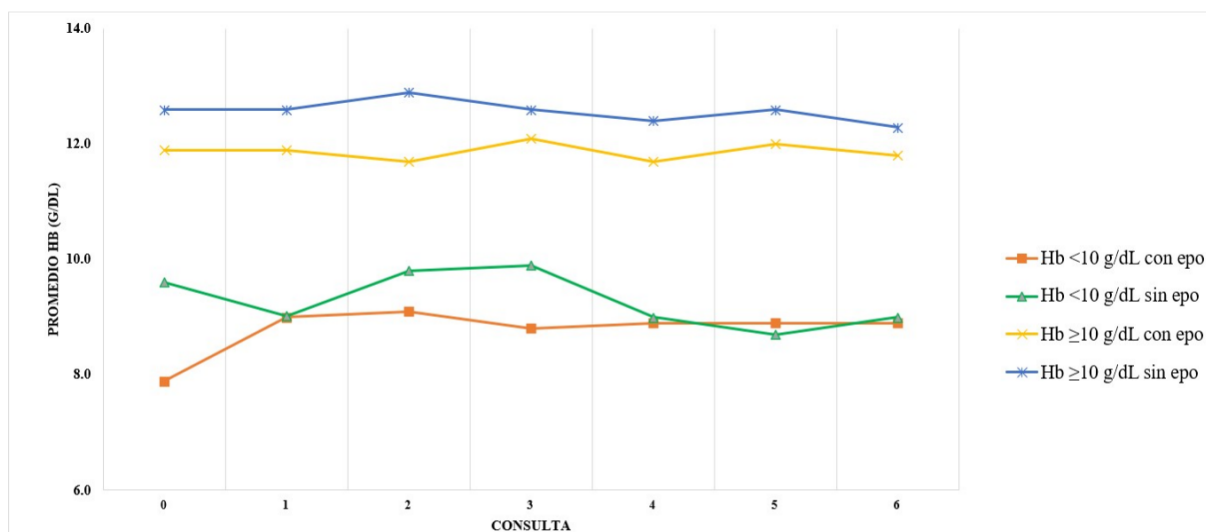


Figura 1. Valores de hemoglobina durante el seguimiento y uso de eritropoyetina

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC estadio 4 con anemia

Variable	Hb >10,1 g/dl n = 51	Hb ≤ 10 g/dl n = 28	p*
Desarrollaron eventos cardiovasculares	18 (35 %)	14 (50 %)	0,2364
Tipos de eventos cardiovasculares			
Isquemia cardiaca	10 (19)	4 (14)	0,7597
Hipertrofia ventricular izquierda	9 (17)	6 (21)	0,7671
Hospitalización por ICC o EAP	1 (2)	2 (7)	0,2852
Hospitalización por IAM	1 (2)	1 (4)	> 0,9999
Hospitalización por ECV	3 (6)	1 (4)	> 0,9999
Muerte por FC o EAP	1 (2)	2 (7)	0,2852
Muerte por IAM	1 (2)	0 (0)	> 0,9999
Muerte por ECV	0 (0)	0 (0)	0

Notas aclaratorias: ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, EAP: edema agudo de pulmón, IAM: infarto agudo de miocardio, ECV: enfermedad cerebrovascular, FC: falla cardiaca, p*: test exacto de Fisher.

con ERC en estadio 4 por el momento, pero nuestros datos muestran una prevalencia de anemia de un 35 % en el grupo de pacientes estudiados. En algunas series se puede observar que la anemia con Hb menor a 10 g/dl aumenta de 5,2 % a 27,2 %, a medida que el filtrado glomerular disminuye desde 60 ml/min/m² hasta 15 ml/min/m² [12].

Las causas más comunes de ERC son enfermedades crónicas como la hipertensión y la diabetes [13]. En nuestro estudio, un 87 % de los pacientes tenía antecedente de hipertensión y

Tabla 3. Características de los pacientes con hemoglobina menor de 10 g/dl y eventos cardiovasculares

Características	ECV n = 14	No ECV n = 14	p*
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Presión arterial			
PAS, mmHg	145 (120-163)	155 (140-180)	0,1306
PAD, mmHg	80 (80-80)	85 (79-91)	0,1774
Edad	69 (52-79)	69 (63-77)	0,9369
	n (%)	n (%)	0,5864
18-25	0 (0)	1 (7)	
41-55	3 (21)	2 (14)	
56-70	5 (36)	7 (50)	
>71	6 (43)	4 (29)	
Sexo			
Masculino	9 (64)	6 (43)	0,4495
Femenino	5 (36)	8 (57)	
DM-2	7 (50)	6 (43)	>0,9999
HTA	13 (93)	11 (79)	0,5956
Uso de AEE	13 (93)	11 (79)	0,5956
Progresión	12 (86)	8 (57)	0,2087

Notas aclaratorias: ECV: evento cardiovascular, IQR: interval intercuartil, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, DM-2: diabetes *mellitus* tipo 2, HTA: hipertensión arterial, AEE: agentes estimulantes de eritropoyesis, p*: Mann-Whitney.

Fuente: elaboración propia.

un 43 % de diabetes *mellitus* tipo 2. Además, se pudo observar que un 85 % de los pacientes del grupo de estudio presentaron algún evento cardiovascular: 35 % en el grupo con Hb mayor a 10,1 g/dl y 50 % en el grupo con Hb menor a 10 g/dl. Los pacientes con anemia tuvieron mayor probabilidad de eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio y falla cardiaca, y los análisis de estudios de cohorte indicaron que la presencia de factores de riesgo como hipertensión o diabetes se asociaron más a eventos cardiovasculares y que, en los pacientes con anemia, ello se convierte en un marcador de peor pronóstico en la prediálisis [14], además de ser un indicador de disminución de calidad de vida [15].

La anemia crónica se asocia con un aumento del gasto cardiaco y una reducción de la resistencia vascular sistémica, que puede producir una mayor carga de trabajo cardiovascular y un riesgo aumentado de hipertrofia ventricular izquierda [16–18]. A pesar de que un 57 % de los pacientes tenía hemoglobina menor a 11 g/dl, menos del 25 % tenía indicado algún medicamento para anemia. En nuestras instalaciones de salud no siempre se cuenta con el reactivo para la medición de cinética de hierro; sin embargo, la causa de referencia al nefrólogo, primordialmente, es el aumento de la creatinina y no la disminución de hemoglobina, lo que nos indica que existe en esta región una falta de sensibilidad y conocimiento de la importancia



Figura 2. Diferencia del filtrado glomerular en pacientes con evento cardiovascular y sin evento, en el grupo de pacientes con Hb menor de 10 g/dl

Nota: TFG0: promedio de filtrado glomerular al inicio del estudio

TFG1: promedio de filtrado glomerular al final del estudio.

Fuente: elaboración propia.

del tratamiento de la anemia y de las consecuencias cardiovasculares, como remodelado del ventrículo izquierdo [19] y demás complicaciones cardiovasculares que pueden presentarse en los pacientes con anemia.

La terapia de reemplazo renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, son terapias de alto costo y que en la región de América Latina su costo puede variar entre \$ 10.000 y \$ 20.000 (USD) por año, por paciente, dependiendo del país [20]. Sabemos que la progresión de ERC está más asociada a un aumento de prevalencia de anemia, por lo que su manejo temprano y el tratamiento oportuno de los factores de riesgo de ERC, como la hipertensión y la diabetes, podrán tener un impacto importante en la disminución de costos de hospitalización y, por ende, en los costos de tratamiento asociados a la enfermedad renal [21, 22]. Durante el seguimiento de los pacientes, no se observó ninguna diferencia en los eventos que pudiera estar relacionada al uso de AEE, manteniendo los valores de Hb entre 10 y 12 g/dl, según las recomendaciones de dosis a utilizar en pacientes con ERC según KDIGO [6]; sin embargo, en el grupo con Hb menor a 10 g/dl, los eventos cardiovasculares se presentaron en el grupo con mayor pérdida de filtrado glomerular, por lo que evitar la progresión de enfermedad renal debe ser la estrategia más importante a implementar en todos los centros de atención primaria, así como la optimización de los valores de hemoglobina durante el manejo en estadio 4 pudiera ser beneficiosa para disminuir el riesgo cardiovascular antes del inicio de diálisis [23].

Conclusión

Los análisis actuales demostraron que entre 2017 y 2019, los pacientes con ERC estadio 4 en nuestro centro presentaron una alta prevalencia de anemia. Se conoce que la causa principal de muerte en los pacientes en ERC estadio 5 sigue siendo cardiovascular.

Recomendaciones

El manejo de anemia en estadios prediálisis puede disminuir la aparición de eventos cardiovasculares en esta población, por lo que, al aumentar tanto el conocimiento sobre la ERC como la relación coordinada entre los médicos generales y los nefrólogos para inicio de tratamiento temprano, se pueden mejorar los resultados clínicos.

Limitaciones

En este estudio se presentaron algunas limitaciones. Primero, es una población pequeña, por lo que la generalización de nuestros resultados con respecto a la prevalencia de la anemia a una escala mayor podría estar limitada debido a las diferencias entre centros. Segundo, existen deficiencias en la medición de cinética de hierro por falta de reactivos en nuestro sistema de salud, lo que hace difícil la indicación correcta de hierro, que, aunque examinamos los datos sobre el hierro en la medida de lo posible, rara vez se administró hierro intravenoso, lo que podría aumentar la prevalencia de anemia en esta población.

Declaración de fuentes de financiación

Los investigadores diseñaron el ensayo, escribieron el manuscrito y garantizaron la precisión y los informes completos de los datos, de acuerdo con el diseño del protocolo. La organización de financiación no participó en el diseño, la implementación o el análisis de los datos, ni tampoco en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Consideraciones éticas

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación de la Caja de Seguro Social, según el acta DENADOI-SIBI-112-2021. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Las doctoras Karen Courville y Virginia Nuñez Samudio y el doctor Iván Landires, son miembros del Sistema Nacional de Investigación (SNI) de la Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología de Panamá.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Financiación

Este estudio recibió financiación de ROCHE. No obstante, la organización financiadora no participó en el diseño, implementación y análisis de datos o decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Contribución de los autores

Karen Courville: conceptualización, curación de datos, investigación, redacción del manuscrito original, revisión y edición; Virginia Nuñez: curación de los datos, metodología, *software*, validación, redacción del manuscrito original, revisión y edición; Iván Landies: curación de los datos, metodología, *software*, validación, visualización, redacción, revisión y edición; Norman Bustamante: conceptualización, investigación, validación y revisión; Maydelin Pecchio: curación de los datos, investigación y revisión; Raúl Cumbreira: curación de los datos, *software* y visualización; Gumercindo Pimentel: curación de datos, *software* y visualización.

Referencias

- [1] González A. Enfermedad renal crónica: un problema de salud pública en Panamá. La estrella de Panamá [Internet]. 26 de diciembre de 2022 [citado el 13 de mayo de 2023]. <https://www.laestrella.com.pa/cafe-estrella/salud/221226/enfermedad-renal-cronica-problema-salud> ↑Ver página 3
- [2] Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation*. 2021 mzo. 16;143(11):1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686> ↑Ver página 3
- [3] Cases Amenós A, Ojeda López R, Portolés Pérez JM; en representación del Grupo de Anemia de la S.E.N.. Heart failure in patients with kidney disease and iron deficiency; the role of iron therapy. *Nefrología*. 2017;37(6):587-91. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.027> ↑Ver página 3
- [4] Yang C, Wang JW, Yang YZ, Bai KH, Gao BX, Zhao MH, *et al.* [Impact of anemia and chronic kidney disease on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018 jun. 18;50(3):495-500. ↑Ver página 3

- [5] Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 jun. 4;158(11):825-30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007> ↑Ver página 3
- [6] KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 supl. 3):S11-145. ↑Ver página 4, 9
- [7] Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2014;34(2):243-62. <https://doi.org/10.3265/nefrologia.pre2014.feb.12455> ↑Ver página 4
- [8] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012 oct.;23(10):1631-4. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078> ↑Ver página 6
- [9] McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, *et al.* Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 supl. 2):S46-55. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.019> ↑Ver página 6
- [10] Kovesdy CP, Davis JR, Duling I, Little DJ. Prevalence of anaemia in adults with chronic kidney disease in a representative sample of the United States population: analysis of the 1999-2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Kidney J.* 2022;16(2):303-11. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac240> ↑Ver página 6
- [11] Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 mzo.;71(3):423-35. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026> ↑Ver página 6
- [12] McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang L, *et al.* The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1501-10. <https://doi.org/10.1185/030079904X2763> ↑Ver página 7
- [13] Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020 dic.;47(4):585-95. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001> ↑Ver página 7

- [14] Stirnadel-Farrant HA, Luo J, Kler L, Cizman B, Jones D, Brunelli SM, *et al.* Anemia and mortality in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0925-2> ↑Ver página 8
- [15] Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38(1):52-75. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6> ↑Ver página 8
- [16] Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin.* 2008;4(4):401-10. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.03.005> ↑Ver página 8
- [17] Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J.* 1993;70(4):357-62. <https://doi.org/10.1136/hrt.70.4.357> ↑Ver página 8
- [18] Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12 suppl. 3):S262-6. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080924> ↑Ver página 8
- [19] Io H, Suzuki Y. Strategy for prevention of left ventricular remodeling in predialysis and dialysis patients. En: Nakamoto H, Nitta K, Tsuchiya K, Okada H, Hasegawa H, editores. *Recent Advances in Dialysis Therapy in Japan.* Suiza: Karger AG; 2018. p. 13-21. <https://doi.org/10.1159/000485691> ↑Ver página 9
- [20] Torales S, Berardo J, Hasdeu S, Esquivel MP, Rosales A, Azofeifa C, *et al.* Evaluación económica comparativa sobre terapias de reemplazo renal en Argentina, Costa Rica y Uruguay. *Rev Panam Salud Pública.* 2021;45:e119. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.119> ↑Ver página 9
- [21] Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 jul. 1;64(13 suppl. 8):S3-7. <https://doi.org/10.2146/ajhp070181> ↑Ver página 9
- [22] Morosetti M, Gorini A, Costanzo AM, Cipriani S, Dominijanni S, Egan CG, *et al.* Clinical management of nondialysis patients with chronic kidney disease: a retrospective observational study. Data from the SONDA study (Survey Of Non-Dialysis outPatients). *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:27-37. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S38405> ↑Ver página 9

- [23] Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Hase H. Anaemia and early phase cardiovascular events on haemodialysis. *Nephrology*. 2015;20(S4):1-6. <https://doi.org/10.1111/nep.12642> ↑Ver página 9