



UNIVERSIDAD DEL AZUAY
FACULTAD DE MEDICINA

**NIVEL ÓPTIMO DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN CIUDADES DE ALTURA**

Trabajo de graduación previo a la obtención del título de Médico General

AUTORES:

María Fernanda Duran Medina

Fernando Alonso Prado Cobos

DIRECTOR:

Dr. Cesar Toral Chacón

ASESOR ESTADÍSTICO:

Dr. Fray Martínez Reyes

CUENCA - ECUADOR

2013

Autores

Duran Fernanda ¹, Prado Alonso ¹, Toral Cesar M.D ², Martínez Fray M.D ³

- 1 Universidad del Azuay, Facultad de Medicina
- 2 Hospital Universitario del Rio, Unidad Renal del Austro UNIREAS
- 3 Universidad del Azuay, Facultad de Medicina

E – Mail:

DF: ferduranm@hotmail.com

PA: alopradocobos@hotmail.com

Dirección para entrega de correo:

Av. Ordoñez lazo y cipreses esq. Cuenca, Ecuador

Teléfono:

(593) 74089781

(593) 72804727

Código universitario

43619

38727

DEDICATORIA

A Dios, a nuestros padres y hermanos

AGRADECIMIENTO

Quisiéramos agradecer inicialmente a nuestra universidad, la Universidad del Azuay, a nuestra facultad de Medicina y a todas las personas que forman parte de ella, ya que desde el inicio de nuestra formación académica, ha sido en ella en donde hemos crecido en todos los aspectos y hemos adquirido todos los conocimientos que nos permitieron llegar a este punto tan añorado en nuestra vida académica.

Agradecer a todas las autoridades de nuestra facultad y a nuestros profesores, quienes aparte de ser excelentes profesionales y humanos, nos han dedicado todo el tiempo necesario para enseñarnos, compartiendo con nosotros sus conocimientos y sobre todo guiándonos por el camino adecuado para ser buenos humanos, inculcándonos valores día a día. También agradecer nuestros tutores quienes nos guiaron en este proceso de tesis, al Doctor Cesar Toral Chacón y al Doctor Fray Martínez Reyes, quienes nos brindaron todo su apoyo y tiempo necesario para la realización de este trabajo.

Por último agradecer también a Dios y a nuestras familias, que son un pilar fundamental en nuestras vidas y a quienes les debemos todos nuestros logros y metas alcanzadas.

NIVEL ÓPTIMO DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN CIUDADES DE ALTURA

RESUMEN

Introducción: En los pacientes con anemia por Enfermedad Renal Crónica terminal se recomienda mantener valores de hemoglobina entre 10 a 12gr/dl, según estudios realizados a nivel del mar con el fin de evitar complicaciones, sin embargo el valor optimo permitido en pacientes que residen en ciudades de altura aún se desconoce.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo en el periodo Enero 2010 a Diciembre 2011, en la unidad renal del austro (UNIREAS) Cuenca, Ecuador, obteniéndose los datos de las historias clínicas físicas de cada paciente.

Resultados: Se obtuvo un total de 3423 mediciones de hemoglobina de pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 5D, de los cuales 57% correspondieron a mujeres y 43% a hombres. Las complicaciones fueron distribuidas en diferentes rangos de hemoglobina, de 10 a 12 gr/dl (31.2%), de 12.1 a 13g/dl, (45.5%), de 13.1 a 14 g/dl (30.3%), de 14.1 a 15gr/dl (21.2%) y mayores de 15 gr/dl (3%). Se evaluaron además la distribución de las complicaciones según las patologías crónicas evaluadas: Hipertensión Arterial (43.7%), Hipertensión Arterial más Diabetes mellitus tipo 2 (34.3%), Diabetes Mellitus tipo 2 (6.25%), Diabetes Mellitus tipo 1 (1.5%) y otras (14%).

Conclusión: Las complicaciones aumentan según lo hace el valor hemoglobina, sin embargo del total de mediciones mayores a 12 gr/dl solo el 1.84% presentaron complicaciones. La tasa de complicaciones encontradas en el grupo de pacientes con hemoglobina en un rango de 10–12gr/dl y en los pacientes con un rango de hemoglobina mayor de 10–13gr/dl fue de 1.49% y 1.62% respectivamente.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica, Anemia, Hemoglobina, Complicaciones, ciudades de altura.

ABSTRACT

Introduction: In patients with anemia due to chronic renal terminal disease it is recommended in order to avoid complications, to maintain hemoglobin levels between 10-12 g / dl, according to studies conducted at sea level; however, the optimal value allowed in patients residing in high altitude cities is still unknown.

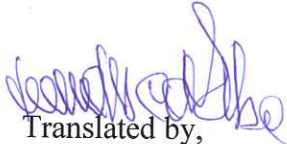
Materials and Methods: A descriptive study was conducted in the renal unit of the Austro (UNIREAS) Cuenca, Ecuador, during the period January 2010 to December 2011, obtaining data from physical medical records of each patient.

Results: A total of 3423 measurements of hemoglobin in patients with chronic renal disease stage 5D was obtained, of which 57% were women and 43% men. The complications were divided into different ranges of hemoglobin, from 10 to 12g/dl (31.2%), from 12.1 to 13g/dl (45.5%) from 13.1 to 14 g/dl (30.3%), from 14.1 to 15g /dl (21.2%) and over 15g/dl (3%). Additionally, the distribution of complications according to the chronic pathologies assessed was evaluated. Arterial Hypertension (43.7%), Arterial Hypertension plus Diabetes Mellitus type 2 (34.3%), Diabetes Mellitus type 2 (6.25%), Diabetes Mellitus type 1 (1.5%) and others (14%)

Conclusions: The complications increase as the value of hemoglobin increases. However, from the total of measurements greater than 12g/dl only 1.84% showed complications. In addition, the complication rate found in the groups with a range of 10 to 12gr/dl hemoglobin was 1.49% compared with a rate of 1.62% found in the group with a wider range of 10 to 13g/dl

Keywords: Chronic Kidney Disease, Anemia, Hemoglobin, Complications, High altitude cities.




Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

INTRODUCCION

La Enfermedad renal crónica (ERC) se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la función renal, expresada por un filtrado glomerular o por un aclaramiento de creatinina estimados menor a 60ml/min/1,73m², o por la presencia de daño renal persistente por un periodo de al menos tres meses.^{1,2}

La anemia es una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y se presenta con una prevalencia del 2% en estadios tempranos de la enfermedad, aumentando a medida que se deteriora la filtración glomerular hasta llegar a un 50% en estadio 4 y a un 90% en estadio terminal.⁶

La anemia definida por la Organización Mundial de la Salud, como un valor de Hemoglobina (Hb) inferior a 13,0 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres adultos; es la manifestación clínica de la disminución en la masa de células rojas circulantes y es detectada por niveles bajos de Hb en sangre.^{3,4, 14}

Normalmente la médula ósea genera un aproximado de 200 millones de células nuevas por día, para compensar el número de células senescentes removidas de la circulación.⁶

La masa circulante efectiva de células rojas es controlada por células de la corteza renal, que son sensibles a pequeños cambios en la oxigenación tisular. Si esta disminuye, las células perciben la hipoxia y producen eritropoyetina con el fin de aumentar la producción de reticulocitos para restablecer la masa circulante normal y revertir la hipoxia en los tejidos.⁶

En los pacientes con ERC, uno o más pasos de esta secuencia de autorregulación pueden fallar, viéndose afectada la producción de eritropoyetina, lo que lleva a una deficiencia de la misma y al colapso de la eritropoyesis por apoptosis temprana.^{3,6}

Existen otros factores que pueden influir, tales como la pérdida sanguínea durante la hemodiálisis (sistema de pérdidas en la unidad extracorpórea) y la inflamación. Las

citocinas inflamatorias inhiben la producción de eritropoyetina, perjudican directamente el crecimiento de eritroblastos y sobre todo en ausencia de la misma, promueven la muerte de eritroblastos inmaduros. Estas además estimulan la liberación de hepcidina hepática, que al mismo tiempo bloquea la absorción de hierro en el intestino y su liberación por parte de los macrófagos residentes, provocando una disminución en la saturación de la transferrina y por lo tanto una reducción de la eritropoyesis por deficiencia de hierro.⁶

En la actualidad uno de los temas más controversiales de acuerdo al adecuado manejo de estos pacientes, es el de mantenerlos con un nivel de Hb óptimo considerando su enfermedad de base. En ellos, el objetivo (10 a 12 g/dl), es menor al normal para una persona sana, debido al incremento en el riesgo de presentar complicaciones principalmente de origen cardiovascular.^{6,2,13}

Existen varios estudios realizados a nivel de mar, que demuestran esta asociación y establecen valores óptimos de Hb en estos pacientes, sin embargo esta no ha sido evaluada en ciudades de altura, teniendo en cuenta que la misma tiene un impacto directo en el número y volumen de células rojas, esperándose un aumento en el nivel de Hb de 0.6 g/dL en mujeres y 0.9 g/dL en hombres por cada 1.000 metros sobre el nivel del mar.⁶

El presente estudio se basa en establecer el valor óptimo de hemoglobina en pacientes que residen en ciudades de altura, analizando la distribución de las complicaciones y la mortalidad por causa cardiovascular de acuerdo a los niveles de Hb, además de su relación con la edad, el sexo y las comorbilidades; en pacientes que residen a más de 2000 metros sobre el nivel del mar, estableciendo la frecuencia y el tipo de complicación presentada de acuerdo al nivel de Hb.

Las guías mundiales del National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) (2000) recomendaron mantener valores de Hb entre 11.0 a 12.0 g/dL en pacientes con ERC que se encuentren o no en tratamiento dialítico. Las actualizaciones publicadas en el 2006 propusieron la extensión de este rango de 11.0 a 13.0 g/dL con el fin de mejorar el estilo de vida de los pacientes. Sin embargo en la últimas

actualizaciones (2012) se decidió mantener los valores iniciales debido al incremento de complicaciones, tales como el aumento de la presión arterial, el agravamiento de una hipertensión pre existente y la aparición de fenómenos tromboticos (infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares, embolismo pulmonar, entre otros).^{6,7}

Las directrices de la Sociedad Canadiense de Nefrología recomiendan un rango objetivo de Hb de 11 a 12 g/dl, y La Asociación Europea Renal y la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante recomiendan una media de Hb de 12 a 12,5 g/dl. y de 11 a 12 g / dl en pacientes con enfermedad cardiovascular o Diabetes Mellitus (DM), en quienes se ha encontrado un mayor número de complicaciones. En pacientes con estas patologías existe un riesgo mayor de presentar complicaciones por su propia enfermedad ya que producen daño en los vasos sanguíneos de manera directa y por lo tanto aumentan el riesgo de presentar complicaciones de tipo tromboticas.⁸

El estudio CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), realizado en Norteamérica, que incluyó 1.432 pacientes, evaluó las complicaciones, mortalidad y calidad de vida en dos grupos aleatorizados, manteniendo un nivel de Hb de 13,5 g/dl y 11,3 g/dl respectivamente. Se encontró que la normalización de la Hb se asoció con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, recomendando mantener valores entre 11 a 12 g/dl.^{7,11}

El estudio CREATE (The Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) realizado en Europa, México, Taiwán, y Tailandia durante un periodo de 3 años, incluyó 600 pacientes asignados al azar en dos grupos con Hb de 13 a 15 g/dl y 10.5 a 11.5 g/dl respectivamente. Se encontró que el número de eventos cardiovasculares, la mortalidad y la incidencia de hospitalizaciones entre los dos grupos (58 frente a 47) no fue significativamente diferente.^{9,11,}

El estudio EBPB (European Best Practice Guidelines for Patients with anemia and Chronic Kidney Disease) recomienda un nivel de Hb inferior a 11 g/dl teniendo como beneficios la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y una mejora en la función cognitiva y

física. Además recomiendan ajustar estos valores según las condiciones clínicas de cada paciente tomando en cuenta el sexo, la edad, la actividad física, la modalidad de diálisis y las comorbilidades.

Otros estudios observacionales realizados en el Centro Médico de Lexington evaluaron a 58,058 pacientes con ERC que permanecían en tratamiento dialítico. Se demostró que pacientes mantenidos con valores de Hb entre 11.5 y 13.0 g/dl se asociaron con un riesgo de mortalidad mucho menor comparado con aquellos que se trataron con valores mayores a 13 g/dl.⁵

Un meta-análisis de Phrommintikul et al. (Que incluyó al estudio CHOIR), llevó a la conclusión de que los pacientes en el grupo objetivo de Hb superior a 12 gr/dl tenían un riesgo significativamente mayor de trombosis de accesos arterio-venosos y de mortalidad por todas las causas.⁹

Un estudio longitudinal realizado en Fresenius Medical Care - North América realizado en el periodo Julio - 1998 a Enero - 2000; demostró que pacientes mantenidos con valores de Hg mayores a 13 g/d tuvieron un promedio de hospitalización mayor debido a complicaciones principalmente de origen cardiovascular, comparado con aquellos que mantuvieron valores de Hg menores.¹⁶

Es necesario tener en cuenta la existencia de factores que podrían modificar el valor normal de Hb, incluso en pacientes sin patologías asociadas. Uno de estos es la altitud, la misma que tiene un impacto directo en el número y volumen de células rojas, esperándose un aumento de aproximadamente 0.6 g/dl y 0.9 g/dl en mujeres y hombres respectivamente por cada 1,000 sobre el nivel del mar.⁶

Como se mencionó previamente no existen estudios realizados hasta el momento que evalúen estas complicaciones en ciudades de altura, con el fin de mantener niveles de Hb más altos, sin aumentar el riesgo de complicaciones ni mortalidad por causa cardiovascular, sino al contrario mejorar su estilo de vida.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo llevado a cabo en la Unidad Renal del Austro (UNIREAS), de la ciudad de Cuenca – Ecuador; situada a 2.550 metros de altura sobre el nivel del mar; en el periodo comprendido desde Enero de 2010 a Diciembre de 2011.

La obtención de los datos necesarios se realizó mediante la revisión de las historias clínicas físicas de cada paciente, obteniendo de estas los datos de filiación, como edad, sexo, lugar de residencia, enfermedades crónicas concomitantes (hipertensión arterial y diabetes mellitus), valores de Hb, complicaciones y mortalidad de origen cardiovascular presentadas durante este periodo.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia renal crónica estadio 5D que se encontraban en tratamiento de hemodiálisis en dicha unidad.

Los pacientes elegibles fueron aquellos mayores de 18 años, que residían en lugares situados a una altitud mayor a 2000 metros sobre el nivel del mar y con valores de Hb documentados de por lo menos 3 meses consecutivos.

Se excluyeron a los pacientes que se encontraban en diálisis peritoneal, aquellos cuyos datos fueron insuficientes, es decir que no asistieron al control médico de rutina por lo menos por 3 meses consecutivos, independientemente de la causa, pacientes con diagnóstico de anemia de origen no renal diagnosticado previamente, los que se hayan realizado transfusiones sanguíneas por causas no renales en los últimos 3 meses o aquellos que hayan presentado enfermedades cardiovasculares previas como evento cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca congestiva o angina inestable en los últimos 3 meses.

Para la realización del estudio se contó con la aprobación escrita por parte del comité de especialistas encargados de este centro, quienes permitieron el acceso y la recolección de los datos necesarios.

RESULTADOS

Durante los 2 años del periodo analizado, se encontraron un total de 237 pacientes con diagnóstico de ERC estadio 5D que se encontraban en tratamiento dialítico en la unidad.

Del total de pacientes, 51 fueron excluidos del estudio, 39 por datos insuficientes, 8 por encontrarse en tratamiento con diálisis peritoneal, 3 por vivir en altitudes menores a 2000 metros de altura sobre el nivel del mar y 1 por tener edad menor a 18 años.

De los 186 pacientes elegibles para el estudio, se obtuvieron un total de 3423 mediciones de Hb, de los cuales, 1957 (57%) correspondieron a mujeres y 1466 (43%) a hombres.

Se encontraron 64 complicaciones de las cuales se presentaron: coagulación de dializador en 22 pacientes (34.4%), cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, evento cerebro vascular isquémico, evento cerebro vascular hemorrágico y eventos tromboticos) en 19 pacientes (29.6%), falla de fistula arteriovenosa en 17 pacientes (26.6%) y falla de catéter de hemodiálisis en 6 pacientes (9.4%)

Dentro de las complicaciones cardiovasculares, se incluyeron a los fallecimientos por esta causa. Del total de 19 fallecimientos, 10 se produjeron por causa cardiovascular y 9 por otras causas (infecciones respiratorias, infecciones sistémicas y causas desconocidas)

Se analizó la distribución de las complicaciones por grupos de edad, la misma que se presentó de la siguiente manera (tabla 1).

EDAD	MEDICIONES	COAGULACION DEL DIALIZADOR		CARDIO - VASCULARES		FALLA DE FISTULA ARTERIO VENOSA		FALLA DE CATETER DE HEMODIALISIS		TOTAL	
		NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%
18 -29	384	2	0,52	1	0,26	1	0,26	1	0,26	5	1,3
30 -39	336	0	0	2	0,6	1	0,3	0	0	3	0,89
40 -49	607	9	1,48	1	0,16	3	0,49	0	0	13	2,14
50 -59	684	3	0,44	6	0,88	3	0,44	1	0,15	13	1,9
60 -69	807	5	0,62	5	0,62	7	0,87	2	0,25	19	2,35
>=70	605	3	0,5	4	0,66	2	0,33	2	0,33	11	1,82
TOTAL	3423	22	0,64	19	0,56	17	0,5	6	0,18	64	1,87

Tabla No.1. Edad en años y complicaciones en 3423 mediciones de hemoglobina de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en tratamiento con hemodiálisis.

Se crearon diferentes rangos de Hb para valorar la distribución de las complicaciones en cada uno de ellos, para así evaluar el rango de Hb permitido en estos pacientes al residir en ciudades con una altitud mayor a la evaluada en los diferentes estudios antes mencionados. (Tabla 2)

RANGO	MEDICIONES	COAGULACION		FALLA DE FISTULA ARTERIO VENOSA		CARDIO - VASCULARES		FALLA DE CATETER DE HEMODIALISIS		TOTAL	
		DEL DIALIZADOR	NUMERO %	NUMERO %	NUMERO %	NUMERO %	NUMERO %	NUMERO %			
HB	HB	NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%	NUMERO	%
>15	127	0	0	0	0	1	0,79	0	0	1	0,79
14,1 – 15	260	3	1,15	0	0	4	1,54	0	0	7	2,69
13,1 – 14	580	6	1,03	1	0,17	2	0,34	1	0,17	10	1,72
12,1 – 13	823	3	0,36	5	0,61	7	0,85	0	0	15	1,82
11,0 - 12,0	906	2	0,22	5	0,55	1	0,11	2	0,22	10	1,1
10,0 - 10,9	428	3	0,7	3	0,7	2	0,47	2	0,47	10	2,34
9,0 - 9,9	202	4	1,98	2	0,99	0	0	1	0,5	7	3,47
8,0 - 8,9	65	1	1,54	0	0	0	0	0	0	1	1,54
<8	32	0	0	1	3,13	2	6,25	0	0	3	9,38
TOTAL	3423	22	0,64	17	0,5	19	0,56	6	0,18	64	1,87

Tabla No. 2 Complicaciones presentadas según los diferentes rangos de hemoglobina

La tasa de complicaciones aumenta según lo hace el valor de hemoglobina, encontrando un mayor porcentaje de complicaciones en los pacientes con hemoglobinas mayores a 13gr/dl. La tasa de complicaciones para el total de mediciones encontradas en el grupo de hemoglobina de 10 a 12gr/dl fue de 1.49% y al aumentar este rango de 10 a 13 gr/dl la tasa de complicación fue del 1.62%.

La tasa de complicaciones del total de mediciones del grupo de hemoglobina superior a 12gr/dl (1790 mediciones) es de 1,84%, y la tasa de complicaciones en el grupo menor a 10 gr/dl (299 mediciones) es de 3,68% lo que evidencia una mayor tasa de complicaciones debido a que el número de mediciones son menores en este grupo.

Además, se evaluaron las patologías crónicas concomitantes (hipertensión arterial (HTA) y Diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DMT1 - DMT2)) y se encontró que del total de complicaciones, 28 se presentaron en pacientes con HTA (43.75%), 22 en aquellos con HTA y DMT2 (34.37%), 4 en pacientes con DMT1 (6.2%), 1 en paciente con DMT2 (1.56%) y 9 en pacientes que no tenían estas comorbilidades (14%). Se observó además que del total de complicaciones, únicamente 9 se produjeron en pacientes sin ninguna de estas patologías comparado con 55 que si las presentaron. (14% vs 86%)

DISCUSION

Ha sido de gran controversia cual es el valor óptimo de Hb en pacientes con anemia y ERC. Se han publicado estudios que recomiendan mantener niveles de Hb inferiores a 12g/dl ya que el porcentaje de complicaciones es significativamente menor frente a los pacientes con valores de Hb mayores.

De los resultados del estudio, se observó un mayor porcentaje de complicaciones en los pacientes con Hb superior a 12gr/dl frente a aquellos con valores entre 10 y 12gr/dl; valor recomendado en pacientes a nivel del mar; (51.5% vs 39%). Nuestros hallazgos son consistentes con las guías internacionales y con varios estudios realizado a nivel mundial como el Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta (CREATE) y Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) que indican que el mantenimiento de niveles bajos de Hb (menores a 12gr/dl) en estos pacientes está asociado con una disminución del riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares y muerte principalmente por casusa cardiovascular, cuando se compara con pacientes que mantienen niveles de Hb más altos.^{7,9,11} Sin embargo es importante recalcar que del total de mediciones de Hb superiores a 12g/dl solo el 1.84% realizaron complicaciones, y que la mayoría de pacientes que tuvieron Hb sobre este nivel, no presentaron ningún tipo de complicación.

Se observó una tasa de complicaciones mayores en los grupos de hemoglobinas mayores a 13gr/dl y menores a 10gr/dl con una tasa de complicación del 1.84% y 3.68% respectivamente. La tasa de complicación observada en el grupo de hemoglobina

recomendado a nivel del mar de 10 a 12gr/dl fue del 1.50% y al aumentar este rango de 10 a 13gr/dl la tasa aumenta al 1.60%. Datos que concuerdan con las guías internacionales DOQUI, las cuales encuentran un valor de complicaciones mayor con niveles menores a 10 y mayores a 12gr/dl.

Se observó además que las comorbilidades tienen un papel importante en estos pacientes y en su relación con la presencia de complicaciones, como se reporta en varios estudios realizados, los mismos que recomiendan ajustar los valores de Hb en pacientes con diferentes patologías concomitantes. En el presente estudio, la mayoría de las complicaciones se presentaron en pacientes con HTA, seguido en frecuencia de los pacientes con HTA Y DMT2, aquellos DMT1 y por último los pacientes con DMT2. Además es importante recalcar que del total de complicaciones observadas, únicamente 9 (14%) no presentaron ninguna de las patologías descritas, es decir la mayoría de los pacientes (86%) que presentaron complicaciones tienen alguna enfermedad concomitante.

Al ser el presente estudio de tipo descriptivo, los datos encontrados no pueden ser evaluados con el fin de encontrar una relación estadísticamente significativa, comparando las tasas de complicaciones al aumentar los rangos de hemoglobina recomendados a niveles mayores, por lo que sería necesario la realización de más estudios de tipo experimental que evalúen esta asociación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bargman J, skorecki K. Nefropatía crónica. En: Harrison principios de Medicina Interna. 17^a edición. McGraw-Hill. Fauci A, Braunward E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Localzo J. México DF, México. 2009;1761-1771.
2. Carlini R, Andrade L, Bregman R, et al: Recomendaciones de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Anemia en el paciente con Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión SLANH. Nefrología Latinoamericana 2009, Vol 13:2-25.
3. Guía de Práctica Clínica Evaluación, diagnóstico y tratamiento de Anemia secundaria a Enfermedad Renal Crónica, México; Secretaria de Salud, 2010.
4. Mikhail A, Shrivastova R, Richardson D, et al: Clinical Practice Guidelines Anaemia of CKD, Disponible en <http://www.renal.org/guidelines> consulta 15 november 2010.
5. Lacson E, Ofsthun N, Lazarus J, Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD, American journal of Kidney disease 2003:vol41:111-124.
6. VanWyck D, Eckardt K, Adamson J, et al: KDOQI clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney disease. American Journal of Kidney Disease. National Kidney Foundation. 2006, vol 47, No 5, SUPPL 3.
7. Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W (2012) Hemoglobin Targets for Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Systematic Review and Metaanalysis. PLoS ONE 7(8): e43655. doi:10.1371/journal.pone.0043655
8. JEFFREY S. Berns, Should the Target Hemoglobin for Patients with Chronic Kidney Disease Treated with Erythropoietic Replacement Therapy be Changed?, Seminars in Dialysis ,Reviews, January-february, vol 18, No 1, p. 22–29
9. AJAY K. Singh and Steven Fishbane†, The Optimal Hemoglobin in Dialysis Patients— A Critical Review, Seminars in Dialysis, January–February, Vol 21, No 1, 2008, p. 1–6
10. LOPEZ Juan, CARRERA, Fernando, What should the optimal target hemoglobin be?, Kidney International, Vol. 61, Supplement 80 (2002), pp. S39–S43
11. LOCATELLI, Francesco, Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP), Nephrol Dial Transplant (2009) 24: pp348–354 doi: 10.1093/ndt/gfn653

- 12 SINGH A, Szczech L, Tang K, et al: Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2006; 355:2085-2098.
13. Locatelli F, Aljama P, canaud B. TREAT study. Nephrol Dial Transplant 2010, 25:2846-2850.
14. Adamson J, Longo D. Anemia y policitemia. En: Harrison principios de Medicina Interna. 17^a edición. McGraw-Hill. Fauci A, Braunward E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Localzo J. México DF, México.2009:355-361.
15. Halpin C, Ackland P, Agrawal S, et al: Anaemia Management in chronic Kidney Disease. National Institute for Helth and Clinical Excellence. National Clinical Guideline Centre 2011; page 11-185.
16. Ofsthun N, Labrecque J, LKacson E, The Effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients, American journal of Kidney disease 2003;vol63:1908-1914.