



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de médico

**Valor Óptimo de Hemoglobina en Pacientes Sometidos a
Hemodiálisis en la Unidad Renal del Austro (UNIREAS)**

Autores: Israel Andrade Cordero

Josué Andrade Cordero

Director: Dr. César Toral

Asesor metodológico: Dr. Fray Martínez

Cuenca 2019

AGRADECIMIENTOS

Una vez concluido este trabajo queremos dejar constancia de nuestro profundo agradecimiento a aquellos sin cuya colaboración este trabajo no podría haberse realizado: A Dios, autor de la vida, de cuyas manos generosas hemos recibido todo. A nuestros padres, Iván y Raquel, que nos han brindado el amor, la compañía y el apoyo durante toda nuestra carrera y a los doctores, César Toral, Fray Martínez, que como tutores nos han otorgado de su tiempo y conocimiento con mucha paciencia y entrega, dándonos la posibilidad de realizar este trabajo de titulación.

A todos ustedes que Dios les pague y retribuya a vuestra generosidad con sus bendiciones.

Israel y Josué Andrade Cordero.

Resumen

Introducción: En la insuficiencia renal crónica (IRC) existe una estrecha relación entre los niveles de hemoglobina, las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad; por lo que se ha intentado establecer rangos de valores óptimos para disminuir estos eventos adversos. La mayoría de estudios fueron realizados en ciudades a nivel del mar, por lo que se destaca la necesidad de determinar si dichos valores referenciales se aplican en ciudades de altura.

Objetivo: identificar valores referenciales de hemoglobina a partir de los cuales, el riesgo de mortalidad, complicaciones cardiovasculares y del acceso vascular, en pacientes con IRC en tratamiento de hemodiálisis, se incrementa.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo mediante una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con IRC sometidos a diálisis en UNIREAS en 2017. Se realizaron pruebas estadísticas pertinentes para analizar la asociación entre los valores de hemoglobina, complicaciones y mortalidad.

Resultados: 177 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. No se encontró asociación con las complicaciones cardiovasculares (p 0.552; OR 0.779; IC 95% 0.342 - 1.775); tampoco se observó asociación con las complicaciones de acceso vascular (p : 0.832; OR 0.934; IC 95% 0.497 – 1.755). En relación a mortalidad se estableció un rango entre 11.85 y 12.15 a partir del cual existe un incremento en la mortalidad, con una sensibilidad del 0.645.

Conclusiones: El valor de hemoglobina por sí sola no es un buen predictor de complicaciones cardiovasculares o de acceso vascular. Un valor de hemoglobina superior a 12.15 mg/dl se relaciona con aumento de la mortalidad.

Palabras claves: insuficiencia renal, hemoglobina, mortalidad, cardiovascular, acceso vascular

Abstract

Introduction: In chronic kidney disease (CKD), there is a close relation between hemoglobin levels, cardiovascular complications and mortality. Thus, attempts to determine optimum levels of hemoglobin have been made to decrease this adverse events. Most studies have been carried out in cities at sea level, so the need to determine if these referential levels can be applied in high-altitude cities.

Objective: To identify referential hemoglobin levels from which the mortality risk, cardiovascular and vascular access complications showed in patients with CKD in hemodialysis, increase.

Methods: A descriptive study by using medical histories of patients with CKD in hemodialysis at UNIREAS in 2017 was performed. Relevant statistical tests were made to analyze the association between hemoglobin levels, complications and mortality.

Results: 177 patients were studied. There was no association found with the cardiovascular complications (p 0.552; OR 0.779; IC 95% 0.342 - 1.775), or with vascular access complications (p: 0.832; OR 0.934; IC 95% 0.497 - 1.755). Regarding mortality, a range was established between 11.85 and 12.15 from which mortality increases with sensibility of 0.645.

Conclusions: The hemoglobin level by itself is not a suitable predictor for cardiovascular or vascular complications. A hemoglobin level greater than 12.15 mg/dl is related to increased mortality.

Key words: Chronic kidney disease, hemoglobin, mortality, cardiovascular, vascular access


Magal Antequera

Translated by


Josué Andrade

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una patología que constituye un serio problema de salud pública en la actualidad, considerando la prevalencia de enfermedades como diabetes e hipertensión arterial que en el Ecuador son importantes, con una prevalencia estimada de 7.1 – 7.8% para la primera y de 9.3% para la segunda (INEC) (1) y que en su historia natural pueden tenerla como desenlace, a más de su calificativo como enfermedad catastrófica por su evolución e impacto social y económico. Se estima que la incidencia de la misma es de 377 casos por millón de habitantes y su prevalencia alcanza los 1142 casos por millón de habitantes (2)(3). Esta patología es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, ocasionando grandes gastos para el estado y la afección seria de la condición de vida de millones de personas. Según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión la prevalencia de la enfermedad renal en América latina es de 650 pacientes por cada millón de habitantes (4). En México, la IRC figura entre las 10 primeras causas de mortalidad general en el Instituto Mexicano Del Seguro Social (IMSS), además, ocupa la octava causa de muerte en el varón de edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años (3).

En Cuba se han realizado estudios para determinar la prevalencia de la Insuficiencia renal crónica y se determinó que 90 pacientes por cada 100000 habitantes la padecen (5).

En el Ecuador la IRC también conforma una causa principal de morbilidad y mortalidad; se estima que más del 65% de los pacientes con IRC padecen diabetes y/o hipertensión arterial, al tener en cuenta que estas dos entidades son causas principales de mortalidad, se puede tener idea de la magnitud con la que la IRC afecta a la población ecuatoriana.

En los pacientes con IRC, la anemia es una patología que se presenta comúnmente debido a que el daño renal ocasiona una producción inapropiada de eritropoyetina, la dosificación de eritropoyetina ha logrado mitigar en parte este problema; no

obstante, aún no se ha dado un consenso del nivel óptimo de hemoglobina que se debe mantener en estos pacientes.

Varios estudios (6) han mostrado que la hemoglobina mayor a 12mg/dl en pacientes sometidos a tratamiento de diálisis está asociada a una serie de problemas entre los cuales figuran: aumento de riesgo de muerte, de complicaciones cardiovasculares serias y una evolución más rápida de las comorbilidades; sin embargo, estudios (6, 7) mencionan que no se ha demostrado diferencia significativa en los resultados con valores de hemoglobina de 13 mg/dl en pacientes con diferentes condiciones clínicas y zonas geográficas, por lo que el valor de 10-12 mg/dl resultaría estrecho, basado en estudios realizados en su mayoría a nivel del mar. Por otra parte, López et. al. (8) plantea que los valores de hemoglobina siempre deben ser restringidos a 11-12 mg/dl, acota que la evidencia con puntos de corte más altos ha estado comprometida por conflictos de interés, dejando en tela de duda la validez de esa información. Por todo esto se plantea la necesidad de estudiar estos valores en diversas condiciones geográficas con el fin de encontrar estándares óptimos para relacionarlos con los resultados.

Existen una gran cantidad de datos (9) que indican la relación de valores de hemoglobina tanto superiores como inferiores y la presencia de complicaciones y mortalidad en pacientes insuficientes renales; sin embargo, no existen datos precisos fisiopatológicos de la razón de esta afirmación.

Cuenca es una ciudad cuya altura fluctúa entre 2400 y 2600 metros; la eritropoyesis esta aumentada en los pacientes que viven en zonas de mayor altitud, por lo que sus niveles de hemoglobina son ligeramente elevados en comparación con los habitantes sanos de zonas a nivel del mar; si se toman en cuenta los puntos de corte establecidos, la presencia de complicaciones sería diferente; el estudio podría ayudar a dilucidar si es necesario un ajuste en los niveles de hemoglobina óptimos en los pacientes que se encuentran en diálisis, para evaluar el riesgo de generar complicaciones.

El objetivo del estudio fue identificar valores referenciales de hemoglobina a partir de los cuales, el riesgo de mortalidad, complicaciones cardiovasculares y del acceso vascular, en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de diálisis, se incrementa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo a partir de una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis en la Unidad Renal del Austro (UNIREAS) en el año 2017.

Se incluyeron a todos los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis mayores a 18 años y que permanecieron un periodo de mínimo 12 meses en diálisis. Se excluyó a mujeres embarazadas y pacientes con hemorragia activa al momento de la medición.

Se analizaron las siguientes variables: Edad, sexo, tiempo de enfermedad renal, nivel de hemoglobina, complicaciones de acceso vascular, complicaciones cardiovasculares y mortalidad. El tiempo de enfermedad renal se calculó basándose en la fecha de inicio de hemodiálisis indicada en la historia clínica, hasta enero de 2018 y se lo midió en meses. Para las complicaciones de acceso vascular que comprendieron disfunción, infección, infiltración, sangrado, trombosis hematoma y otras, únicamente se tomó en cuenta si el paciente presentó o no el problema. Para la variable mortalidad se consideró si la causa de fallecimiento estaba relacionada con la enfermedad renal o no.

Se recopilaron los valores de hemoglobina de todos los meses del año 2017. Para identificar el punto de corte a partir del cual el riesgo de mortalidad se incrementaría, se tomó la última medición de cada fallecido y se obtuvo la medida de tendencia central más representativa de acuerdo a la evaluación de la normalidad; en base a ella se conformaron los grupos de comparación. Para las complicaciones cardiovasculares y de acceso vascular, se calculó el promedio de todas las

mediciones de cada paciente, y de éstos, la medida de tendencia central más conveniente; este fue el valor sobre el cual se conformaron los grupos comparables. A partir de una tabla tetracórica, se organizaron los datos para obtener chi cuadrado definiéndose una $p < 0.05$ como significativa y el OR con un intervalo de confianza al 95%.

Los valores de hemoglobina fueron analizados con curvas COR, y se identificó el punto más cercano al vértice para evaluar el rendimiento como prueba diagnóstica obteniéndose sensibilidad y especificidad.

Para la elaboración del estudio se obtuvo el respectivo permiso y aprobación del comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay, así como de las autoridades de la Unidad Renal del Austro.

RESULTADOS

El objetivo del estudio fue identificar valores referenciales de hemoglobina a partir de los cuales, el riesgo de mortalidad, complicaciones cardiovasculares y del acceso vascular, en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de diálisis, se incrementa.

Revisada la base de datos de UNIREAS, 177 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas estudiadas se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas estudiadas.

| Variable | Media | DS | Mediana | Valor mínimo | Valor máximo |
|-------------------------------------|-------|-------|---------|--------------|--------------|
| Edad | 62,67 | 15,07 | 63,00 | 28,00 | 94,00 |
| Hemoglobina | 11,80 | 0,86 | 11,76 | 9,70 | 15,56 |
| Tiempo de enfermedad renal en meses | 79,67 | 39,63 | 74,00 | 8,00 | 265,00 |

En torno a las complicaciones y la mortalidad, la distribución fue así:

Tabla 2. Distribución de las complicaciones presentadas en los pacientes estudiados, y la mortalidad y sus causas.

| Variable | No. | % |
|----------------------------------|-----|-------|
| Complicaciones cardiovasculares | | |
| Hipertensión no controlada | 108 | 61,00 |
| Insuficiencia cardiaca | 37 | 20,90 |
| Complicaciones Vasculares | 5 | 2,80 |
| Sin complicaciones | 27 | 15,30 |
| Complicaciones del acceso venoso | | |
| Con complicaciones | 57 | 32,20 |
| Sin complicaciones | 120 | 67,80 |
| Mortalidad | | |
| Fallecidos | 34 | 19,20 |
| No fallecidos | 143 | 80,80 |
| Causas de fallecimiento | | |
| Asociadas | 8 | 23,53 |
| No asociadas | 11 | 32,35 |
| Desconocidas | 15 | 44,12 |

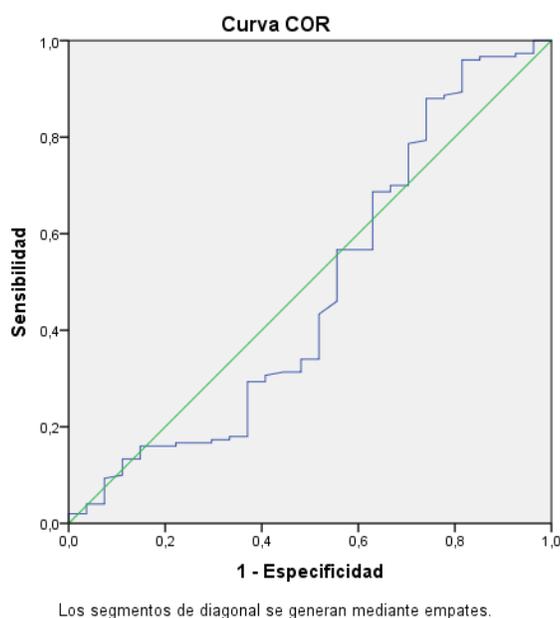
En las complicaciones cardiovasculares, episodios de crisis hipertensiva se incluyeron en hipertensión arterial no controlada. En la insuficiencia cardiaca se ubicaron a pacientes con cardiopatía hipertensiva, derrame pericárdico, signos de insuficiencia cardiaca descompensada y valvulopatias. Las complicaciones vasculares hacen referencia a pacientes que presentaron aneurismas y eventos cerebro vasculares.

Para la variable causas de fallecimiento, las denominadas “desconocidas” fueron aquellas en las que no existían registros que la precisen.

Evaluada la normalidad de la distribución de los valores promedio de hemoglobina, la prueba KS dio un valor de 0.077 (p 0.012) por lo que se tomó el valor de la mediana para establecer dos grupos comparables. No se encontró asociación con las complicaciones cardiovasculares (p 0.552; OR 0.779; IC 95% 0.342 - 1.775); tampoco se observó asociación con las complicaciones de acceso vascular (p : 0.832; OR 0.934; IC 95% 0.497 – 1.755).

Cuando se analizaron los valores de los promedios de hemoglobina con curvas COR con complicaciones cardiovasculares como desenlace, el gráfico mostró lo siguiente:

Gráfico No. 1 Curva COR de los promedios de hemoglobina y complicaciones cardiovasculares.



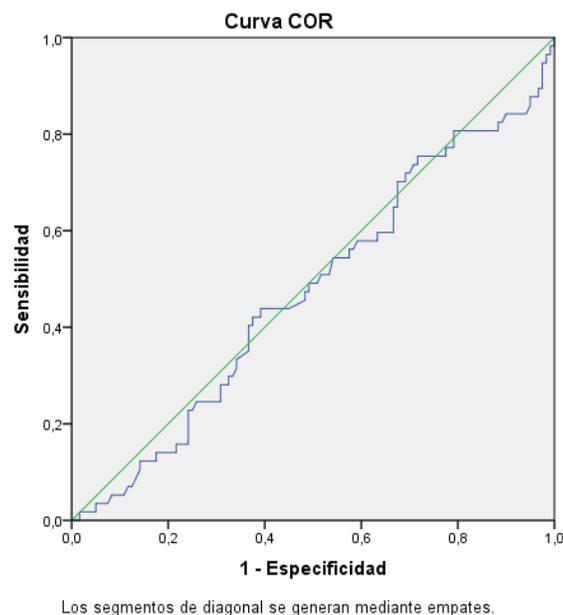
El punto de corte más cercano al vértice fue 11.44, el que dio una sensibilidad de 0.68 y una especificidad de 0.37.

La curva ROC presentada correlaciona los valores de hemoglobina con las complicaciones cardiovasculares presentadas por los pacientes, se puede observar

que no existe un punto de corte de hemoglobina que se pueda usar para predecir futuras complicaciones cardiovasculares.

Para las complicaciones de acceso vascular, el análisis mostró lo siguiente:

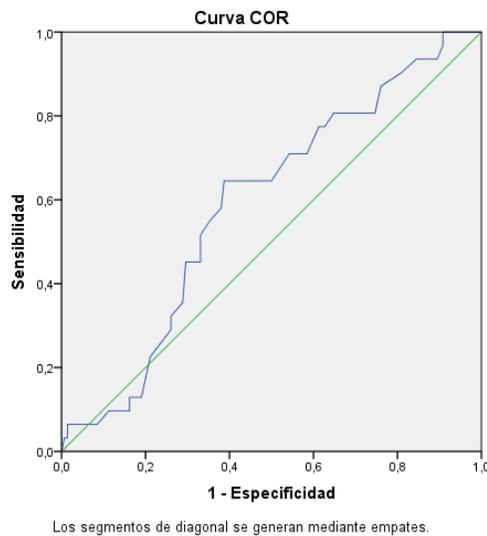
Gráfico No.2 Curva COR de los promedios de hemoglobina y complicaciones de acceso vascular.



El punto de corte para complicaciones del acceso vascular fue de 11.3550 y 11.3650 para una sensibilidad de 0.719 y una especificidad de 0.300, esto para los dos valores.

Para valorar la relación entre el nivel de hemoglobina y la mortalidad se utilizaron las últimas mediciones de cada paciente; de aquellos que fallecieron se obtuvo el promedio de su hemoglobina que dio un valor de 12.253 luego de retirar un dato atípico, a partir del cual se formaron dos grupos comparables obteniéndose una $p = 0.04$ y el OR 2.256 (IC 95% 1.029 – 4.971).

Gráfico No. 3 Curva COR de los promedios de hemoglobina y mortalidad.



La sensibilidad de 0.645 fue observada con valores de hemoglobina de 11.85, 12.00 y 12.15; los valores de especificidad fueron 0.500, 0.458 y 0.387, respectivamente.

Con estos resultados se creó un rango de hemoglobina entre 11.85 y 12.15 a partir del cual existe un incremento en la mortalidad, dicha predicción se puede realizar con una sensibilidad del 0.645.

DISCUSIÓN

El análisis de las complicaciones cardiovasculares asociados a la enfermedad renal crónica es un punto primordial en este estudio debido a que es la segunda complicación más frecuente en los pacientes estudiados, como mostraron los resultados la hemoglobina por sí sola no explica la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares, Cedeño Mora et al (10), en su artículo original publicado en la sociedad española de nefrología el 8 de mayo de 2017 investigó si agregando los factores propios de la enfermedad renal crónica (filtrado glomerular, proteinuria, albuminuria) a las herramientas de estimación de riesgo cardiovascular incrementaban la posibilidad de predecir un evento cardiovascular adverso y

concluye que al agregar estos factores se consigue un escaso incremento en términos de poder predictivo, como se menciona anteriormente, este estudio secunda esta afirmación. Cabe recalcar que en el estudio antes mencionado se deja la necesidad de realizar una escala de predicción de riesgo propia para pacientes con enfermedad renal crónica.

En contraste, un estudio presentado por Fátima Aparecida A. et al; pone a manifiesto que dentro de los principales factores de riesgo cardiovasculares independientes es la anemia; en dicho estudio, se pudo constatar que por cada gramo que la hemoglobina que disminuía por debajo de 9 g/dl el riesgo relativo de mortalidad general aumentada 2.37 veces y el de mortalidad cardiovascular 3.4 veces (11). Como en el presente estudio no se pudo encontrar una relación estadísticamente significativa entre el nivel de hemoglobina y las complicaciones cardiovasculares, esta diferencia podría estar vinculada al hecho de que fue realizado en una población que se encuentra a 2500 mts sobre el nivel del mar donde fisiológicamente se cuenta con un mayor nivel de hemoglobina; sin embargo, haría falta más estudios para poder tomar esto como un hecho científico.

La hipertensión arterial (HTA) es la principal complicación cardiovascular encontrada en el grupo de pacientes que se estudió, esta aseveración se comprueba en numerosos artículos en los que se demuestra una clara relación entre la hipertensión arterial y el avance de la enfermedad renal, en el estudio de Rafael Santamaría Olmo y Manuel Gorostidi Pérez, se comenta que esta patología ayuda al desarrollo de la enfermedad renal a través de dos mecanismos principales: la transmisión del incremento de la PA sistémica a la micro vascularización renal y la presencia de proteinuria (12) ; sin embargo, esto nos trae a resaltar un tema importante, la HTA no necesariamente es una complicación de la enfermedad renal sino también puede ser su etiología; por consiguiente, en este estudio lo importante es que nuevamente se comprueba la relación que existe entre estas dos patologías y como la una se ve influenciada en la otra en gran escala, presentándose la concomitancia de enfermedad renal crónica e hipertensión no controlada en un 61%

de los pacientes estudiados; dejando en claro que no se establece causalidad sino relación.

Pérez Escobar et al, en su artículo publicado en febrero de 2017 intenta determinar el comportamiento de la mortalidad del adulto en hemodiálisis crónica, uno de los factores que estudia es la presencia de hemoglobina inferior a 10 mg/dl, sus resultados muestran que al final de la hemodiálisis el 76% de los pacientes presentaban hemoglobinas inferiores al valor mencionado; sin embargo, se recalca que estos valores pueden explicarse por el simple hecho del envejecimiento de los pacientes (su estudio siguió a la corte por 9 años), por lo que concluye que el envejecimiento es un factor más fuertemente relacionado a la mortalidad en comparación con el valor de hemoglobina (13). Nuevamente corroborado con este estudio, por lo que se plantea la necesidad de estudios posteriores con un seguimiento a mayor tiempo para resultados más específicos.

En cuanto al nivel de hemoglobina que se debe mantener para una reducción de la tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal; existe el estudio de Amador-Medina, en el cual se estudió un grupo de pacientes en hemodiálisis en el cual se realizó una revisión retrospectiva de 100 000 pacientes aproximadamente que se encontraban en hemodiálisis observándose que “un nivel de hemoglobina ≤ 8 g/dL estuvo relacionado con doble riesgo de muerte comparado con un nivel de 10 a 11 g/dL” (14); en el estudio también se analizó al grupo de pacientes que iniciaron con un hematocrito inferior al 30% pero que subieron esta cifra, el estudio no demostró diferencias con aquellas personas que tuvieron cifras superiores de hematocrito desde el inicio del estudio, la conclusión a la que se llegó fue que mantener un hematocrito entre 33% – 35% se relaciona con un riesgo de muerte más bajo. En este estudio se observa un aumento de la mortalidad en pacientes con valores de hemoglobina superiores al rango mencionado con anterioridad; sin embargo, en nuestra muestra no existían suficientes pacientes con valores bajos de hemoglobina, por lo que no se pudo corroborar el hecho de que la hemoglobina baja influya en la mortalidad.

Martin de Francisco et al, realizó una revisión sistemática de los niveles de hemoglobina diana en pacientes con enfermedad renal crónica, debido a la gran cantidad de resultados contradictorios publicados por la FDA, EMEA y varios meta análisis hasta la fecha, por norma general se menciona que los valores por encima de 12 gr/dl se asocia con las complicaciones serias cardiovasculares y mortalidad de todas las causas, cabe destacar que las advertencias de las agencias FDA y EMEA sobre complicaciones cardiovasculares se realizan fundamentalmente en pacientes en tratamientos oncológicos en los que dicha corrección se realizó de manera brusca en un período muy breve de tiempo, motivo por el cual pudo haberse presentado la complicación cardiovascular. Por esta y varias razones, se plantea la necesidad de individualizar el valor ideal de hemoglobina basándose en las características personales, comorbilidades y factores asociados a cada persona debido a que cataloga el intervalo entre 11 y 12 gr/dl como “muy estrecho” por lo que sugiere que los niveles objetivo puedan estar entre 11 y 13 gr/dl dependiendo de los factores antes mencionados reservándose los valores de hemoglobina de 11 gr/dl para pacientes jóvenes sin otras comorbilidades, 12 gr/dl para pacientes con riesgo cardiovascular elevado y 13 gr/dl con patologías asociados a valores más altos de hemoglobina como por ejemplo EPOC; esta última afirmación plantea la duda de si en ciudades de altura se podría tolerar valores de hemoglobina similares (6). En nuestro estudio, se realizó una curva ROC en la cual se analizaron los valores de hemoglobina y la relación que tenía con las complicaciones cardiovasculares y de acceso vascular, como se pudo observar no existió una relación significativa entre estas dos variables por lo que se concluye que la hemoglobina por si sola tampoco nos puede dar una predicción confiable sobre si el paciente generará complicaciones cardiovasculares. Es importante destacar que la gran mayoría de los pacientes estudiados presentaban valores de hemoglobina dentro de un rango favorable, esto podría explicar por qué en este estudio no se evidencia correlación entre hemoglobina y complicaciones como se menciona en la bibliografía. En relación a la mortalidad, se estableció un rango de hemoglobina entre 11.85 y 12.15 a partir del cual la mortalidad incrementa con valores adecuados

tanto de sensibilidad como de especificidad, apoyando la idea de que los valores sobre 12 se asocian a mayor mortalidad.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el hecho de que la muestra fue tomada en un único establecimiento de diálisis; sin embargo, es importante mencionar que dicho establecimiento es un centro de referencia de varias instituciones de la ciudad por lo que su muestra es representativa. Para tener conclusiones más precisas sería necesario realizar un estudio en un tiempo más amplio, puesto que este estudio tomó datos de 2017 únicamente y como muestra la bibliografía las complicaciones debido a diálisis aumentan conforme aumenta el tiempo de enfermedad renal.

CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica es una causa de morbi mortalidad muy frecuente a nivel mundial y en nuestra ciudad; la hemoglobina es un parámetro estrechamente vigilado en pacientes con esta patología de base debido a sus múltiples correlaciones con complicaciones de diversa índole.

Se afirmó que mantener valores de hemoglobina superiores al rango de 11.85 a 12.15, estuvo relacionado con un aumento de mortalidad en los pacientes estudiados, hecho que está respaldado por bibliografía de múltiples estudios; sin embargo, se puede observar que este valor es semejante a estudios realizados al nivel del mar, por lo que el rango en ciudades de altura al parecer no debería ser modificado, se mantiene la necesidad de más estudios para confirmar esta aseveración.

Al no evidenciar en nuestro estudio una relación directa entre el valor de hemoglobina y las complicaciones cardiovasculares como del acceso vascular, no se pudo encontrar un valor de hemoglobina que por sí solo pueda servir como un factor predictivo de complicación.

Por último, aunque se tengan parámetros para basarse y determinar un nivel óptimo de hemoglobina en pacientes con IRC, persiste la necesidad de establecer un valor de hemoglobina ideal personalizado, basándose en las características del paciente como son edad, comorbilidades e incluso el valor de hemoglobina previo a la enfermedad renal.

Bibliografía

1. INEC, Diabetes, segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón, [2019]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/diabetes-segunda-causa-de-muerte-despues-de-las-enfermedades-isquemicas-del-corazon/>.
2. Gómez A, Arias E, Jiménez C., Insuficiencia renal crónica, Sociedad española de geriatría (ed). Tratado de geriatría para residentes, primera ed. Madrid: Sociedad española de geriatría; 2007. pp. 637 - 646.
3. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno F, Tapia-Yáñez T, Muñoz A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante* 2010; 31(1).
4. Ministerio de salud pública del Ecuador. Programa nacional de salud renal. https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas_seguinto/1469/Presentaci%C3%B3n%20Di%C3%A1lisis%20Criterios%20de%20Priorizaci%C3%B3n%20y%20Planificaci%C3%B3n.pdf (accessed 18 octubre 2017).
5. Martínez Maceira, J. Prevalencia y causas de la insuficiencia renal crónica en 2 áreas de salud de Santiago de Cuba. *MEDISAN* 2008; 12(2).
6. Martín de Francisco A. L, Aljama P, Arias M, Górriz J. L, Martínez Castela A, Portolés J. ¿Es necesario cambiar los niveles actuales de hemoglobina diana en pacientes con enfermedad renal crónica? A propósito del «boxed warning» de la FDA y del Public Statement de la EMEA. *Nefrología* 2007; 27(4):
7. Locatelli F, De Francisco A, Deray G, Fliser D, Armstrong G, Dougherty F, Ehrhart P. Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated with Haemoglobin Levels: A Pooled Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nephron Clinical practice* 2014; 128(14):

8. García López F, Saracho Rotaeché R.. Cifras diana de hemoglobina en la insuficiencia renal crónica: evidencia y guías de práctica clínica. Nefrología basada en la evidencia 2007; 27(5): .
9. J. López Gómez, S. Abad Estébanez. Anemia en el enfermo renal. Sociedad española de nefrología, [2019] Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-anemia-el-enfermo-renal-178>
10. A. Cases, M. Vera, J. M. López Gómez, Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Pacientes en tratamiento sustitutivo renal, NEFROLOGÍA. 2002 Vol. XXII. Suplemento 1. (68 – 74). Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699502027454>
11. F. Aparecida, A. Almeida; F. Carrhá Machado; J. Andrade Moura Junior, A. Costa Guimarães, Mortalidad global y cardiovascular y factores de riesgo de pacientes en hemodiálisis, Arq. Bras. Cardiol. vol.94 no.2 São Paulo Feb. 2010 Epub Jan 15, 2010. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2010000200010&script=sci_arttext&tlng=es
12. R. Santamaría Olmo, M. Gorostidi Pérez, Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica, NefroPlus – Nefrología Basada en la Evidencia. (octubre 2013) Vol. 5. Núm. 1. páginas 4-11. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-presion-arterial-progresion-enfermedad-renal-X1888970013001180>
13. M. Mercedes Pérez Escobar; N. Herrera Cruz; E. Pérez Escobar, Comportamiento de la mortalidad del adulto en hemodiálisis crónica, AMC vol.21 no.1 Camagüey ene.-feb. 2017 pp.773-786. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000100004
14. L. F. Amador-Medina, Anemia en enfermedad renal crónica, Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(6):660-5, Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im146k.pdf>