

Investigación original

Descripción de la ferropenia en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis, Quito, Ecuador

Description of iron deficiency in patients with end-stage chronic kidney disease on hemodialysis, Quito, Ecuador

David Garrido¹, Norlys Fontalvo², Isaac Espinoza¹, Lorena Arias¹, Sandra Valarezo^{1,3}, Doris Almeida³, Washington Osorio¹, Jorge Huertas¹

¹Servicio de Nefrología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N1, Quito, Ecuador

²Instituto Superior de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

³Centro de diálisis CLINEF norte, Quito, Ecuador

Resumen

Introducción: la anemia y ferropenia son condiciones muy prevalentes en hemodiálisis asociadas al incremento en la morbimortalidad.

Objetivo: describir las características de la ferropenia y anemia de pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, y analizar los parámetros del hemograma para predecir la deficiencia de hierro en ellos.

Materiales y métodos: estudio descriptivo transversal realizado en la unidad de hemodiálisis del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 y CLINEF Norte, Quito, Ecuador, durante diciembre de 2018 y enero de 2019. El análisis se basó en la comparación de dos grupos, pacientes ferropénicos y no ferropénicos.

Resultados: se incluyeron 268 pacientes con edad promedio de 16 y 59 años; 89 pacientes (33,21 %) fueron ferropénicos, sin embargo presentaron parámetros hematimétricos normales en la mayoría de ellos. Encontramos además que el 80,22 % de los pacientes incluidos eran anémicos, con poca frecuencia de microcitosis e hipocromía. Entre ellos, el 33,21 % fueron ferropénicos, siendo la hemoglobina un pobre marcador de ferropenia. Adicionalmente, para predecir ferropenia, y de no contar con ferritina o saturación de transferrina, encontramos útil la hemoglobina corpuscular media, el volumen corpuscular medio, el ancho de distribución eritrocitaria y el índice de Srivastava, sin embargo el valor predictivo se incrementó al incluir la sideremia como en nuestro modelo propuesto.

Conclusiones: dada la alta frecuencia de anemia sin hipocromía o microcitosis en los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, incluso en ferropenia, es fundamental la evaluación regular del metabolismo férrico, así como el análisis del hemograma con enfoque en el paciente dialítico.

Palabras clave: ferropenia, anemia, enfermedad renal crónica, hemodiálisis.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.342>

Abstract

Introduction: Anemia and iron deficiency are very prevalent conditions in hemodialysis and have been associated with an increase in morbidity and mortality.

Objective: Describe the characteristics of iron deficiency and anemia in patients with end-stage renal disease on hemodialysis, and analyze the parameters of the blood count to predict iron deficiency in them.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study carried out in the hemodialysis unit of the Specialties Hospital of the Armed Forces No. 1 and CLINEF Norte, Quito, Ecuador, during December 2018 and January 2019. The analysis was based on the comparison of two groups, ferropenic and non-ferropenic patients.

Results: We included 268 patients with an average age of 59.16 years; 89 patients (33.21%) were ferropenic. However, they presented normal hematimetric parameters in most of them. We also found that 80.22% of the patients included were anemic, with little frequency of microcytosis and hypochromia. Among them, 33.21% were ferropenic, being hemoglobin a poor marker of iron deficiency. Additionally, to predict ferropenia, and not to have ferritin or transferrin saturation, we find especially useful the mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular volume, erythrocyte distribution width, and Srivastava index, however the predictive value increases when including the syderemia as in our proposed model.

Conclusions: Given the high frequency of anemia without hypochromia or microcytosis in patients with end-stage renal disease on hemodialysis, even in iron deficiency, regular evaluation of ferric metabolism is essential, as well as the analysis of the blood count with a focus on the dialysis patient.

Key words: Ferropenia, anemia, chronic kidney disease, hemodialysis.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.342>



Citación: Garrido D, Fontalvo N, Espinoza I, Arias L, Valarezo S, Almeida D, et al. Descripción de la ferropenia en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis, Quito, Ecuador. Rev. Colomb. Nefrol. 2019;6(2):95-102. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.342>

Correspondencia: David Garrido, david_labinmuno@hotmail.com

Recibido: 04.03.19 • **Aceptado:** 27.05.19 • **Publicado en línea:** 27.05.19

Introducción

La ferropenia y la anemia son complicaciones frecuentes en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), especialmente en aquellos que requieren de terapia de sustitución renal, siendo en este grupo una patología de causa multifactorial, con elementos etiopatogénicos como la deficiencia relativa de eritropoyetina (EPO), inhibición de la eritropoyesis inducida por la uremia, reducción en la supervivencia eritrocitaria, así como una alteración en la homeostasis del hierro¹. Adicionalmente, la anemia ha sido asociada con un incremento en la mortalidad, así como una reducción en la calidad de vida de los pacientes con ERC², sin embargo, el incremento excesivo de la hemoglobina (Hb) así como la sobrecarga de hierro durante el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), también han sido asociados con complicaciones debidas a la toxicidad del hierro³. Es por esto que el manejo de la anemia y ferropenia en la ERC han sido restringidos hasta establecer un valor de hemoglobina, cuyo exceso o deficiencia sean prevenidos⁴.

A pesar de que la saturación de transferrina y la determinación de ferritina son pruebas útiles para determinar un estado de ferropenia, hay centros en los que no tienen acceso frecuente a dichas pruebas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir las características de la ferropenia y anemia, y analizar parámetros del hemograma, solo o mediante índices establecidos para predecir el estado de ferropenia en pacientes con ERC atendidos en la unidad de hemodiálisis del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 (HE-1) y en la clínica de hemodiálisis CLINEF Norte, ambas instituciones localizadas en Quito, Ecuador.

Metodología

Este es un estudio de diseño descriptivo transversal realizado en la unidad de hemodiálisis del HE-1 y CLINEF Norte, Quito, Ecuador, durante los meses de diciembre 2018 y enero 2019, que incluyó mediante muestreo por conveniencia a 268 pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica,

bajo terapia de sustitución renal como hemodiálisis. En este grupo de pacientes, de acuerdo al protocolo de evaluación rutinaria, se realizó el estudio de parámetros hematológicos, así como el estudio del metabolismo del hierro, ambos mediante analizadores automatizados.

El hemograma incluyó valores como hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), volumen corpuscular medio (VCM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE), conteo de glóbulos rojos (RBC), hematocrito (HCTO), hemoglobina (HB). Los rangos de normalidad usados fueron VCM 80-100 fl, HCM 26-34 pg, y ADE hasta 14,5 %.

Los parámetros hematológicos se determinaron mediante un analizador automático Mindray BC-6800, el cual realiza un análisis 3D utilizando la información obtenida por la dispersión de luz láser, así como señales de fluorescencia, al paso de cada célula. Adicionalmente, utiliza un método colorimétrico para medir la hemoglobina.

Índices para valoración de ferropenia

Buscando una forma de predecir la anemia ferropénica, utilizamos índices comúnmente usados para diferenciar anemia ferropénica de talasemia como son; Mentzer (VCM/RBC), RDWI (ADE* VCM/RBC), y Srivastava (HCM/RBC)

Definición de anemia, hemoglobina objetivo, y ferropenia

La OMS define como anemia al valor de hemoglobina menor a 13 g/dl en hombres y menor a 12 g/dl en mujeres⁵, Sin embargo se ha recomendado usar un rango de hemoglobina denominado “objetivo” entre 10 y 11,5 g/dl⁴. Adicionalmente, utilizamos como definitorios de ferropenia; ferritina <100 ng/ml o saturación de transferrina menor a 20 %^{4,6}.

Análisis estadístico

Los datos fueron tabulados y analizados utilizando el software SPSS y Excel, ambos en sus últimas

versiones para Windows 10. Clasificamos a todos los pacientes en dos grupos, pacientes con estado de ferropenia, y pacientes sin ferropenia. En estos grupos realizamos diferencia de medias entre todos los parámetros hematimétricos determinados, posteriormente utilizamos el análisis discriminante lineal para determinar las variables con mayor efecto para predecir ferropenia, así como para generar un nuevo modelo predictivo. Para establecer los puntos de corte en la valoración de los parámetros hematimétricos e índices, utilizamos los datos aportados por las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Finalmente, se estudió cada parámetro como prueba diagnóstica mediante sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, índice de exactitud, y OR diagnóstico (ORD).

Resultados

Entre los 268 pacientes incluidos, hubo un mayor número de hombres, 146 (54,48 %). De igual forma, al considerar el tiempo en que nuestros pacientes han permanecido en hemodiálisis encontramos que el 2,99 % han permanecido más de 10 años, 24,25 % entre 5 y 10 años, 21,64 % entre 3 y 5 años, 34,33 % entre 1 y 3 años y 16,79 % menos de un año.

Respecto a los grupos de edad, el 54,10 % de nuestros pacientes se encontraba entre 60 y 94 años, siendo el grupo de edad más afectado, en contraste, el grupo menos afectado (6,72 %) fue el de personas entre 21 y 30 años. La edad promedio fue 59,16 años, con edad máxima y mínima de 94 y 21 años.

De acuerdo al estado de ferropenia, 89 pacientes (33,21 %) fueron ferropénicos, mientras 179 (66,79 %) fueron no ferropénicos.

Anemia por definición de la OMS

Utilizando la definición de la OMS identificamos que 215 pacientes (80,22 %) presentaron anemia, de ellos, 3 personas presentaron microcitosis (VCM < 80fl), y 6 presentaron hipocromía (HCM < 26 pg). En cuanto al grado de anemia, 6 (2,24%) fueron catalogados como anemia severa (HB < 8 g/dl), 78 (29,10%) como anemia moderada, y 131 tuvieron anemia leve.

Al dividir por grupos, encontramos 64 pacientes (71,91%) anémicos en el grupo de pacientes ferropénicos, y 151 (84,36%) pacientes anémicos en el grupo de no ferropénicos.

Hemoglobina objetivo

Según la definición de HB objetivo, 93 (34,70 %) de nuestros pacientes se encontraron dentro de esta categoría. Entre el grupo de los que no alcanzaron una HB objetivo, 49 superaron el valor de 13 g/dl; mientras 36 tuvieron HB menor a 10 g/dl. Sin embargo, debemos señalar que 187 pacientes (69,78%) tuvieron hemoglobina en un rango entre 10 y 13 g/dl.

Ferritina y saturación de transferrina

Un estado de ferropenia fue encontrado en 89 pacientes (33,21%). En contraste, 30 pacientes (11,19%) tuvieron ferritina mayor a 1000 ng/ml. Entre aquellos ferropénicos pudimos observar valores normales del hemograma en 91,01 %, 94,38%, y 42,67%, para HCM, VCM y HB, respectivamente. Encontramos que el 89,89 % de pacientes ferropénicos presentaban un índice de Srivastava menor a 8,9, de igual forma y el 89,89 % de este grupo presentó un índice de Mentzer menor a 28,24, ningún paciente tuvo valores indicativos de talasemia. El índice RDWI menor a 365 como indicativo de ferropenia fue encontrado en el 65,17 % de pacientes ferropénicos, siendo el menos frecuente entre los 3 tres índices usados.

Diferencia de medias

Al comparar el promedio de los valores obtenidos entre los dos grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros estudiados, excepto en los valores de HB. [La tabla 1](#) resume estos hallazgos.

Nota. ADE, ancho de distribución eritrocitaria; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM, hemoglobina corpuscular media, VCM, volumen corpuscular medio; HCTO, hematocrito; RBC, número de eritrocitos; RDWI; *Red cell distribution width index*; HB, hemoglobina.

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos.

Total	N	%
	268	100
Sexo		
Hombre	146	54,48
Mujer	122	45,52
Edad (años)		
60 a 94	145	54,10
30 a 60	105	39,18
21 a 30	18	6,72
Tiempo en hemodiálisis (años)		
<1	45	16,79
1 a 3	92	34,33
3 a 5	58	21,64
5 a 10	65	24,25
10	8	2,99
Ferropenia	89	33,21
No ferropenia	179	66,79

Modelos propuestos

Al realizar el análisis discriminante lineal, encontramos que las variables más influyentes para predecir ferropenia fueron HCM, VCM, y el índice de Srivastava, por lo que partiendo de estas generamos un primer modelo predictivo que consiste en la ecuación; $0.966 \cdot \text{HCM} + 0,824 \cdot \text{VCM} + 0,766 \cdot \text{Srivastava}$ (modelo 1). Adicionalmente, realizamos otro modelo incluyendo la determinación de hierro sérico, el cual viene dado por la ecuación; $0.784 \cdot \text{HCM} + 0,731 \cdot \text{VCM} + 0,669 \cdot \text{Srivastava} + 0,622 \cdot \text{Hierro}$.

Curvas ROC

La obtención de los puntos de corte para estimar un estado de ferropenia a través de los parámetros incluidos, se realizó mediante curvas de ROC. La [tabla 2](#) presenta el valor del área bajo la curva para cada parámetro.

Junto a esto, se estableció la sensibilidad y especificidad para cada parámetro, con los puntos de corte

Tabla 2. Promedios y diferencia de medias en los hallazgos del hemograma.

Parámetros	Promedio en ferropénicos	Promedio en no ferropénicos	Diferencia de medias	IC 95 %	Valor-p
ADE	15,92	14,81	-1,10	-1,5647 a -0,6353	< 0,01
CHCM	32,36	32,90	0,54	0,2761 a 0,8039	< 0,01
HCM	29,01	31,05	2,04	1,4955 a 2,5845	< 0,01
VCM	89,62	94,37	4,75	3,2664 a 6,2336	< 0,01
HCTO	36,49	34,82	-1,67	-2,9631 a -0,3769	0,01
RBC	4,10	3,70	-0,40	-0,5658 a -0,2342	< 0,01
Srivastava	7,36	8,63	1,27	0,8424 a 1,6976	< 0,01
Mentzer	22,75	26,22	3,47	2,1597 a 4,7803	< 0,01
RDWI	357,31	388,30	30,99	8,8109 a 53,1691	< 0,01
HB	11,81	11,44	-0,37	-0,7925 a 0,0525	0,09

Nota: ADE, ancho de distribución eritrocitaria; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM, hemoglobina corpuscular media, VCM, volumen corpuscular medio; HCTO, hematocrito; RBC, número de eritrocitos; RDWI; Red cell distribution width index; HB, hemoglobina.

con mejor sensibilidad, frente a los puntos de corte convencionalmente usados. Estos resultados se presentan en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Área bajo la curva encontradas para curvas ROC.

	ABC	IC al 95 %		Valor-p
		Límite inferior	Límite superior	
ADE	0,64	0,58	0,71	<0,01
CHCM	0,63	0,56	0,7	<0,01
Mentzer	0,7	0,63	0,77	<0,01
VCM	0,71	0,65	0,78	<0,01
Srivastava	0,722	0,66	0,79	<0,01
Modelo 1	0,73	0,67	0,79	<0,01
HCM	0,75	0,69	0,81	<0,01
Hierro sérico	0,79	0,73	0,85	<0,01
Modelo 2	0,81	0,75	0,87	<0,01

Nota. ABC, área bajo la curva; ROC, receiver operating characteristic curve; ADE, ancho de distribución eritrocitaria; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; VCM, volumen corpuscular medio; HCM, hemoglobina corpuscular media

Discusión

Los pacientes con ERC terminal con terapia de sustitución renal como hemodiálisis, tienen como una comorbilidad frecuente la anemia, siendo en esta población una patología cuya etiología puede ser multifactorial o multicarenal⁷. Entre estos factores podemos señalar la importancia de la deficiencia relativa de EPO y también la resistencia hacia AEE, lo que dificultaría el lograr superar la anemia bajo la definición convencional establecida por la OMS, con el riesgo de efectos adversos como son hipertensión mantenida, eventos cardiovasculares, o eventos tromboticos que incluso podrían afectar los accesos vasculares^{8,9}. En nuestros hallazgos identificamos un alto porcentaje de pacientes anémicos de acuerdo a la definición de la OMS, pero en contraste tuvimos un alto porcentaje de pacientes que cumplían un valor aceptable de HB¹⁰,

(10-13g/dl) de igual forma, y en relación a la consideración de anemia multifactorial en hemodiálisis, no hubo una diferencia significativa entre la hemoglobina de pacientes ferropénicos y no ferropénicos. Estos resultados son semejantes a los presentados en otros estudios con una prevalencia de anemia en hemodiálisis cercana al 80 %¹¹. Adicionalmente, el estado de inflamación crónica en los pacientes con ERC y en HD, se ha asociado al incremento de la proteína de fase aguda hepcidina, la misma que ha sido descrita como una molécula limitante en la biodisponibilidad del hierro en la ERC, hecho que sumado a su excreción renal, dificultaría la suplementación con hierro en estos pacientes¹². Ha sido reportado que los niveles de hepcidina son superiores en pacientes en hemodiálisis comparado con controles sanos (424±174,2 ng/mL vs. 72,4±12,3 ng/mL; p<0,01), además, fue encontrada una correlación negativa entre los niveles de hepcidina y el conteo de reticulocitos (r=-0,63, p=0,015)¹³. Los efectos de estos fenómenos fisiopatológicos podrían estar presentes en nuestra población, en quienes hemos podido evidenciar ferropenia a pesar de cumplir con protocolos de suplementación ferrosa.

A pesar de que características como la hipocromía y microcitosis, han sido descritas como características típicas de la ferropenia, un grupo reducido de nuestros pacientes ferropénicos presentó estas condiciones, lo que nos lleva a analizar esta condición clínica de una forma más compleja de lo clásicamente propuesto^{14,15}. En este contexto es también importante citar otro factor en estos pacientes, y es el asociado con la deficiencia de vitamina B12, la que cursa fisiopatológicamente con macrocitosis y podría ocultar la microcitosis típica de la ferropenia, lo que podría explicar porque la mayoría de nuestros pacientes ferropénicos presentan parámetros hematimétricos en rangos normales^{16,17}. Esta dificultad en la interpretación de las pruebas se evidenció en nuestros resultados al ver cómo en diferentes puntos de corte cambió el poder predictivo, especialmente considerando que la mayor parte de pacientes ferropénicos tenían anemia con valores normales en VCM y HCM, sin embargo, al estar cerca de los intervalos clásicamente usados, consideramos el ADE como un parámetro que siempre debe ser evaluado. En este contexto consideramos

Tabla 4. Valoración de los parámetros estudiados como pruebas diagnósticas de ferropenia.

	s	e	vpp	vpn	ie	ORD
ADE \geq 13,9 %	91,01	26,82	38,21	85,71	48,13	3,71
CHCM <33,7	89,89	18,99	35,56	79,07	42,54	2,08
HCM <31,8 pg	89,89	35,75	41,03	87,67	53,73	4,95
VCM <94,8 fl	89,89	25,14	37,38	83,33	46,64	2,99
HCTO <35%	39,33	31,28	22,15	50,91	33,96	0,30
SRIVASTAVA <8,9	89,89	38,55	42,11	88,46	55,60	5,58
Mentzer <28,24	89,89	25,14	37,38	83,33	46,64	2,99
MODELO 1 <114,7	89,89	26,26	37,74	83,93	47,39	3,16
MODELO 2 <124	73,03	79,89	64,36	85,63	77,61	10,76
ADE \geq 14.5 %	77,53	45,25	41,32	80,20	55,97	2,85
HCM <26 pg	8,99	99,4	88,9	68,7	69,4	17,6
VCM < 80 fl	5,62	98,88	71,43	67,82	67,91	5,27

Nota. s, sensibilidad; e, especificidad; vpp, valor predictivo positivo; vpn, valor predictivo negativo; ie, índice de exactitud; ORD, OR diagnóstico; ADE, ancho de distribución eritrocitaria; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM, hemoglobina corpuscular media, VCM, volumen corpuscular medio; HCTO, hematocrito; RBC, número de eritrocitos; RDWI; Red cell distribution width index.

como herramientas menos complicadas en su interpretación el uso de índices para nuestra población como el índice de Srivastava, con un punto de corte menor a 8,9 como definitorio de ferropenia, como una herramienta diagnóstica útil, especialmente cuando no se dispone del valor de saturación de transferrina o ferritina, sin embargo, es importante tener presente que un valor menor a 3,8 sugiere un rasgo beta talasémico. Estos hallazgos son novedosos porque identificamos nuevas formas de usar herramientas diagnósticas, en este caso para definir la ferropenia.

De igual manera, podríamos recomendar el uso de nuestros modelos propuestos, especialmente el modelo 2, cuando se dispone del valor de hierro sérico.

Conclusiones

Determinar la probabilidad de que un paciente es ferropénico, es importante en la práctica clínica porque nos permite iniciar un ensayo con hierro antes de realizar la determinación de saturación de

transferrina y ferritina, lo que podría ser beneficioso para no retrasar la suplementación de hierro cuando sea necesaria.

La ferropenia y anemia ferropénica son condiciones frecuentes en los pacientes con ERC en HD, sin embargo su diferenciación con pacientes anémicos no ferropénicos puede ser difícil, especialmente porque varios parámetros hematimétricos pueden estar en rangos de normalidad, aun coexistiendo un estado de deficiencia de hierro. Por esto, recomendamos incluir el análisis de nuevos puntos de corte para VCM, HCM, ADE, así como el uso de índices, especialmente el de Srivastava. Adicionalmente, proponemos dos modelos de estudio de la ferropenia, el primero sin contar con hierro sérico definido por la ecuación $0,966 \cdot \text{HCM} + 0,824 \cdot \text{VCM} + 0,766 \cdot \text{Srivastava}$, y el segundo incluyendo la determinación de hierro sérico, dado por la ecuación $0,784 \cdot \text{HCM} + 0,731 \cdot \text{VCM} + 0,669 \cdot \text{Srivastava} + 0,622 \cdot \text{Hierro}$. Consideramos importante la necesidad de valorar nuevos índices, así como la correcta interpretación de los parámetros hematimétricos, ya que la ERC con necesidad de HD es una condición

clínica con varias particularidades, siendo una de ellas la ferropenia, en la que el análisis de las pruebas diagnósticas de una manera tradicional posiblemente no se ajuste a la realidad de nuestros pacientes, por lo que es importante el estudio y validación de las herramientas diagnósticas que disponemos actualmente.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Financiación

Esta investigación fue realizada con fondos propios de los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Idea y redacción del manuscrito: David Garrido y Jorge Huertas.

Concepción y diseño del trabajo: David Garrido, Jorge Huertas, Washington Osorio y Sandra Valarezo.

Adquisición y análisis de datos: Norlys Fontalvo, Isaac Espinoza, Lorena Arias, David Garrido y Doris Almeida.

Revisión crítica del manuscrito: Jorge Huertas y Washington Osorio.

Aprobación de la versión final del manuscrito: David Garrido, Jorge Huertas, Washington Osorio, Sandra Valarezo, Norlys Fontalvo, Isaac Espinoza, Lorena Arias, David Garrido y Doris Almeida.

Referencias

1. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *JASN*, 2012;23(10):1631-1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
2. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078. <https://doi.org/10.1002/ajh.24820>
3. Wish JB, Aronoff GR, Bacon BR, Brugnara C, Eckardt KU, Ganz T, et al. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? *Am J Nephrol*. 2018;47:72-83. <https://doi.org/10.1159/000486968>
4. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018. 71(3):423-435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad; c2019 [updated 2013 Aug 12; cited 2019 Jan 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85842/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y
6. Dignass A, Farrag Ka, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *International Journal of Chronic Diseases*, 2018;2018:1-11. <https://doi.org/10.1155/2018/9394060>
7. Nasouti MA, Ahmadi Halili S, Beladi Mousavi Z, Nasouti A, Tamadon MR. Anemia among hemodialysis patients; an updated mini-review. *Ann Res Dial*. 2017; 2(1):e03
8. KDOQI National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5Suppl 3):S11-145. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.010>
9. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):44-56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.014>
10. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008;74(6):791-798. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.295>
11. Afshar R, Sanavi S, Salimi J, Ahmadzadeh M. Hematological profile of chronic kidney disease (CKD) patients in Iran, in pre-dialysis stages and after initiation of hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(2):368-371.
12. Valenti L, Messa P, Pelusi S, Camprotrini N, Girelli D. Hepcidin levels in chronic hemodialysis patients: a critical evaluation. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):613-9. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0769>
13. Liu Y, Zhang R, Zhu L. Clinical significance of serum hepcidin for the treatment of anemia in maintenance hemodialysis patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(6):6549-6553.
14. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):177-84. <https://doi.org/10.1177/1756283X11398736>
15. Al-Ageel NA, Al-Aqeel SA, Abanmy NO, Alwakeel JS, Sabry A, Alsaran KA. Appropriateness of anemia management in hemodialysis patients. *Saudi Pharm J*. 2011;20(1):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpsp.2011.08.007>
16. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(2):197-202. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.093>
17. Amini M, Khosravi M, Baradaran HR, Atlasi R. Vitamin B12 supplementation in end stage renal diseases: a systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:167. Published 2015 Jan 27.