

**Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica**

**Cátedra de Nefrología (UdelaR) \* y Grupo de Estudio de Anemia de la Sociedad Uruguaya de Nefrología (SUN) §**

- Marzo de 2006: primer actualización realizada en el marco de la reunión multidisciplinaria para consenso en el estudio y tratamiento de la anemia en sus diversas formas de presentación clínica, organizado por la Cátedra de Hematología.
- Junio 2008: última revisión corregida:

Autores responsables:

Dra. Nieves Campistrús. §  
Dra. Hena Caorsi. \*\*  
Dra. Liliana Chifflet. § \*\*  
Dra. Anabela Rébori. §  
Dra. Emma Schwedt. \*\*

Cátedra de Nefrología: \*\*.

Sociedad Uruguaya de Nefrología: §.

## **Anemia en la enfermedad renal crónica (ERC)**

Las enfermedades renales crónicas suelen ser responsables de anemia; la prevalencia y la importancia de la misma aumenta con la severidad de la insuficiencia renal.

Se define insuficiencia renal crónica al descenso del clearance de creatinina por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, o la presencia de marcadores de daño renal, durante más de 3 meses.

El descenso de la Hb por debajo de 11g/dl generalmente se ve cuando el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min, (estadio 4 de la Enfermedad Renal Crónica-ERC), y/o la creatininemia es mayor de 2 mg/dl, aunque puede verse en etapas previas. (1)

El objetivo de corrección de la anemia es el mismo, en todas las etapas de la ERC: antes del ingreso a tratamiento sustitutivo, una vez en él, así como en trasplantados renales. (2, 3)

El objetivo del adecuado estudio y tratamiento de la anemia es corregir las alteraciones asociadas a la misma, mejorar la calidad de vida, disminuir la morbilidad cardiovascular, la frecuencia de hospitalización, y mejorar la sobrevida de los pacientes (4, 5, 6).

### **Recomendación 1: Qué paciente debe estudiarse**

Todo paciente portador de una enfermedad renal con anemia, tiene que ser estudiado, cualquiera sea el nivel de su insuficiencia renal, e independientemente de si requiere o no diálisis (2, 3, 7).

En la práctica, se debe estudiar cuando la Hb cae por debajo de:

- 11 g/dl en la mujer adulta premenopáusica.
- 13 g/dl en el hombre adulto y mujer post-menopáusica
- <12 g/dl en el hombre de más de 70 años

### **Recomendación 2 : Como se estudia**

Estudio básico: a) Hemograma completo con recuento reticulocitario, VCM, HCM.

b) Sideremia, Ferritina, Transferrina.

En pacientes en hemodiálisis la muestra se obtendrá antes de la hemodiálisis de la mitad de la semana. Estos exámenes se realizan para descartar otras causas de anemia diferentes a la Insuficiencia Renal (Carencia férrica, hemólisis, etc). (3)

De acuerdo a los resultados iniciales se realizará:

- Búsqueda de sangrado gastrointestinal
- Valoración ginecológica
- Búsqueda de patologías hematológicas (gamapatía monoclonal)
- Determinación de Proteína C Reactiva (PCR)
- Medida de Dosis de Diálisis que recibe el paciente
- Determinación de Hormona Paratiroidea
- Marcadores de hemólisis (Haptoglobina, LDH, Bilirrubina, Coombs)
- Determinación de Vitamina B12 y ácido fólico
- Aluminio en sangre, control de calidad del agua para diálisis

- Electroforesis de hemoglobina
- Diagnóstico de endocrinopatías, sobre todo hipotiroidismo, que también se asocia con anemia normocítica normocrómica)
- Neoplasias.

### **Recomendación 3: Aporte de Hierro**

**La indicación del aporte de hierro tiene como objetivo alcanzar y mantener Hb mayor o igual a 11g/dl.** (Evidencia Grado B) (3, 7, 8, 9)

En los pacientes urémicos la absorción digestiva de hierro es insuficiente, y existen pérdidas obligatorias sobretodo en la hemodiálisis (10).

### **Recomendación 4: Determinación de metabolismo férrico**

La ferritina se usa como índice de capital férrico, de reservas, mientras que la saturación de transferrina refleja el hierro disponible para la eritropoyesis.

Otros estudios posibles o útiles son: Glóbulos Rojos Hipocrómicos (menor a 10%) y concentración de Hb en reticulocitos, aún no disponibles en nuestro medio.

Si la ferritina es menor a 100 ug/l hay que buscar la causa de la carencia férrica y el aporte de hierro será el único tratamiento inicial de la anemia.

Frecuencia de Control del Metabolismo férrico: Lo ideal en pacientes en hemodiálisis es la determinación mensual, pero se recomienda, como mínimo, cada 3 meses. No debe realizarse antes de los 15 días de la última dosis de hierro parenteral (Evidencia Grado B), o transfusión.(2, 3)

### **Recomendación 5: Tratamiento con hierro**

#### **Pacientes en hemodiálisis:**

La vía intravenosa es la óptima para la administración de hierro a los pacientes en HD (Evidencia Grado A). La dosis total se adecuará según el valor de ferritina sérica del paciente con el objetivo de alcanzar la Hb deseada. El tipo de droga usada, su dosis y frecuencia de administración se adecuará según la necesidad de cada caso. (3)

En pacientes en HD: **la ferritina debe estar entre 200 y 500 ug/l**, la saturación de transferrina entre 30 y 40%, los GR Hipocrómicos menores a 10% y la concentración de Hb en los reticulocitos debe estar cercana a 35 pg/célula . (7)

**Déficit funcional de hierro:** Se observa frecuentemente y se define por Ferritina elevada con Saturación de Transferrina baja. En general se asocia a estados inflamatorios crónicos, en que existe un bloqueo a la utilización del hierro de las reservas para la eritropoyesis. Estudios observacionales recientes sugieren que el aporte de Fe IV a pacientes con Ferritina > 500 ug/l suele mejorar su anemia sin efectos secundarios significativos. (11) Dicho aporte de Fe IV sólo se mantendrá si la Hemoglobina asciende, y se asegura el control recuento de parámetros férricos. El nivel máximo de Ferritina no está aún definido, pero debe mantenerse cautela cuando éste supera 1000 ug/l. (Opinión)

#### **Pacientes sin diálisis y en diálisis peritoneal**

La administración de hierro está indicada frente a signos de anemia con carencia férrica, absoluta o funcional.

La vía oral puede utilizarse, aunque la absorción digestiva de hierro es pobre con ferritina mayor a 50 ug/l.

Se sugieren 200 mg de hierro elemental por día v/o para adultos.

La absorción de las sales de hierro es más efectiva lejos de las ingestas y si se asocia a vitamina C, mientras que los complejos de Fe con polisacáridos pueden ser administrados junto con las comidas.

La vía i/v se indica en caso de mala tolerancia a la vía oral, o insuficiente respuesta a la misma. La vía i/m se desaconseja en pacientes con IRC.

Existen actualmente, en nuestro medio, dos presentaciones para el hierro intravenoso:

- Hierro dextrano, en ampollas de 100 mg. Se han descrito reacciones agudas graves con una incidencia de 0,65%-0,7%. Existen reacciones tardías (artralgias, mialgias), de mayor frecuencia aunque de menor gravedad y dependientes de la dosis.

Se sugiere la realización de una prueba de tolerancia previo a la inyección de una dosis completa. La prueba se realizaría con 25 mg i/v en 100cc de SF, en microgotero, en perfusión lenta (7).

- Hierro sacarato, ampollas de 100mg. No se han descrito reacciones de tipo anafilácticas, aunque dependiendo de la dosis y velocidad de infusión, se describieron dolor lumbar, hipotensión y otros síntomas aislados (2).

#### **Recomendación 6: Tratamiento de la anemia con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE):**

Se inicia el tratamiento cuando en 2 determinaciones consecutivas con 15 días de intervalo la Hb está por debajo de 11 g/dl.

Se iniciarán Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis (AEE) si no hay carencia férrica ni otras causas de anemia además de la insuficiencia renal (Evidencia Grado A) (2).

Estudios observacionales mostraron que los pacientes en quienes la anemia fue tratada durante el año previo al ingreso a tratamiento sustitutivo de la función renal tuvieron menor morbilidad cardiovascular, mejor calidad de vida, disminución del requerimiento de transfusiones y por lo tanto del riesgo de hiperinmunización HLA, disminución de las hospitalizaciones y mejor sobrevida al ingresar al mismo (12).

#### **Recomendación 7: Hemoglobina objetivo: mayor o igual a 11g/dl.**

Se ha demostrado beneficio clínico en aquellos pacientes que alcanzan una hemoglobina superior a 11g/dl (Evidencia Grado A). En cuanto al nivel máximo no se vieron significativos beneficios con niveles de Hb superiores a 13 g/dl. El objetivo se adecuará a cada situación particular y comorbilidad asociada. En pacientes en hemodiálisis tratados con AEE no se aconseja más de 13 g/dl prediálisis por el riesgo de hemoconcentración durante la sesión (2, 5, 6, 13).

#### **Recomendación 8: Presentaciones, vías de administración y dosis de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (A.E.E.):**

Actualmente existen, además de eritropoyetina alfa y eritropoyetina beta (Epo), otros agentes estimulantes de la eritropoyesis, tales como darbepoetina alfa y metoxy polietilenglicol – epoetin beta (CERA: activador continuo del receptor de la

eritropoyetina). Todas estas moléculas, de diversa estructura y/o composición, han demostrado similar eficacia y, por el momento, seguridad, aunque las dos últimas presentan como ventaja, una vida media más prolongada que la Epo, lo que permite administrar las dosis 1 a 2 veces en el mes. (14, 15, 16, 17) En Uruguay se han comercializado hasta ahora, eritropoyetinas alfa, eritropoyetina beta, y muy recientemente, el metoxy polietilenglicol – epoetin beta.

Estos A.E.E. pueden administrarse por vía s/c o i/v. La vía sub-cutánea es la adecuada en la etapa pre-dialítica, pero también es la preferida cuando el paciente ya está en diálisis, ya que, cuando es bien tolerada, permite alcanzar similar resultado con menor dosis de eritropoyetina. (18) Se sugiere, en ese caso, rotar los sitios de punción, utilizando región deltoidea, cara anterior de muslos y abdomen. La vía intraperitoneal no se recomienda ya que requiere abdomen seco para su administración, y por tanto, manipulación extra del catéter peritoneal.

**No debe iniciarse AEE en pacientes que no tengan un adecuado control de la presión arterial, ni en quienes presenten signos de carencia férrica funcional y absoluta.** (2)

**Dosis inicial:** Se sugiere comenzar el uso de Eritropoyetina con dosis entre 50 y 100 UI/Kg/semana (opinión). (7) En caso de comenzar con Darbepoetina o CERA, las dosis se expresan en la siguiente tabla.

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis inicial</b>
Eritropoyetina	50 – 100 UI/Kg/semana, en 2 o 3 dosis semanales
Darbepoetina	0.45 ug/Kg/semana, o 0.75 ug/Kg cada 2 semanas
C.E.R.A.	0.6 ug/Kg cada 2 semanas

La dosis inicial elegida va a depender de la severidad de la anemia, del número de transfusiones recibidas recientemente y de la velocidad planeada para alcanzar el objetivo.

**La dosis debe ajustarse según la evolución clínico-paraclínica.**

Durante la fase de corrección la dosis debe dirigirse a aumentar la Hb entre 1 y 2 g/dl por mes, de modo que ésta debería controlarse cada 2 semanas.

Si la Hb aumenta menos de 1 g/dl mes, se aumenta la dosis en 25%.

Si el aumento es superior a 2g/dl por mes, justifica disminuir la dosis en 25 a 50%, o aun suspender transitoriamente (3, 7).

Durante la fase de mantenimiento, el control será mensual o cada 2 meses (pacientes que no están en tratamiento sustitutivo).

Si durante el mantenimiento la Hb aumenta mas de 1g/dl en 2 determinaciones consecutivas, está justificado disminuir la dosis en 25% o disminuir la frecuencia de administración (3, 7).

Si hay enfermedades intercurrentes se debe aumentar la frecuencia de los controles y ajustar oportunamente las dosis del AEE a estas situaciones (2).

**Recomendación 9: Resistencia a EPO:**

Se plantea cuando el paciente no alcanza la Hb objetivo con 300 UI/Kg/semana s/c ( o 450 UI/Kg/sem vía IV) de EPO, o más de 1,5 ug/Kg/semana de darbepoetina alfa, o requiere estas dosis persistentemente para mantener la Hb en el nivel deseado (Evidencia Grado B). (3)

Debe controlarse el cumplimiento del tratamiento en los pacientes que se auto administran la medicación.

Deben estudiarse las causas más frecuentes de resistencia a EPO (19):

- Carencia férrica, absoluta y /o funcional.
- Enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas (la PCR es predictor de respuesta a EPO)(20)
- Otras causas: Pérdidas sanguíneas, malnutrición, diálisis inadecuada (21), hiperparatiroidismo, déficit en vitaminas, mieloma u otros cánceres, mielofibrosis, hemólisis, hemoglobinopatías, drogas inmunosupresoras, intoxicación por aluminio o eritroblastopenia (22).

### **Recomendación 10: Efectos adversos de los AEE:**

HTA: En todas las fases de tratamiento con estos agentes debe controlarse la presión arterial, ya que este tratamiento puede elevarla en pacientes con enfermedad renal.

La prevención de esta complicación consiste en la lenta corrección de la anemia.

El tratamiento es el mismo que con otras causas de HTA, a lo que se asocia ajuste de la dosis del AEE: descenso e incluso suspensión transitoria hasta lograr estabilización (23).

Convulsiones: No hay evidencia de aumento del riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben EPO (2).

Trombosis: No se comprobó aumento de los requerimientos de heparina en pacientes que reciben EPO, ni necesidad de un seguimiento diferente en el acceso vascular ya sea nativo o protésico (2).

Eritroblastopenia: Complicación poco frecuente definida por la ausencia de eritroblastos en la MO, con indemnidad de las otras líneas (22, 24). Debe sospecharse si un paciente tratado con EPO por mas de 4 semanas presenta:

- Descenso brusco e importante de la Hb.
- Necesidad de transfusión de 1 o 2 volúmenes de GR/semana para mantener la Hb.
- Plaquetas y leucocitos normales.
- Reticulocitosis menor a 10000/ml.

La confirmación de este diagnóstico requiere:

- Mielograma que muestre celularidad normal, eritroblastos menor a 5%, y un bloqueo de la maduración de la línea de precursores eritroides.
- Presencia de Ac anti EPO en el suero del paciente.

Si se comprueba eritroblastopenia se debe suspender la administración de EPO. Algunos autores recomiendan iniciar tratamiento inmunosupresor.

### **Recomendación 11: Tratamientos adyuvantes diferentes al hierro**

Optimización de la diálisis y del estado nutricional:

Una diálisis adecuada contribuye a la corrección de la anemia, mientras que la desnutrición la agrava.

Vitaminas a dosis farmacológicas:

Vit B12 1 mg/semana y ácido fólico 2 mg/semana son suficientes para la eritropoyesis.

Vit C: en pacientes con capital férrico suficiente, la vitamina C ayuda a movilizar el hierro al sector funcional, el tratamiento prolongado con dosis altas requiere control con oxalemia. Incluso en pacientes con sobrecarga de hierro, la vitamina C lleva a una corrección de la anemia al movilizar el hierro de los depósitos, disminuyendo la ferritinemia y aumentando la saturación de transferrina. La dosis recomendada es de 300 mg hasta 3 veces a la semana i/v postdialisis. (25, 26)

L-Carnitina: algunos pacientes pueden mejorar la respuesta a la EPO con L-Carnitina, pero no hay evidencia científica suficiente (20 mg/kg i/v al final de cada sesión de HD).

Andrógenos: si bien en algunos pacientes estimulan la eritropoyesis, no son usados por sus efectos colaterales y la vía i/m (100mg de nandrolona i/m por semana).

Transfusiones: Deben evitarse (riesgo de enfermedades transmisibles y alloinmunización).

Estarían indicadas cuando:

- Agravación aguda de la anemia por sangrado, hemólisis o resistencia a los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis.
- Anemia sintomática, isquemia crítica (coronaria, MMII en Arteriopatía Obstruccion)

### **Recomendación 12: Tratamiento de la anemia en el niño.**

El tratamiento de la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos, no presenta diferencias sustanciales con respecto al sugerido para pacientes adultos (3, 7, 27).

Al igual que en éstos, existe una importante interacción entre anemia, enfermedad renal y complicaciones cardiovasculares, por lo que disminuir la morbilidad cardiovascular es uno de los objetivos principales del tratamiento temprano de la anemia en los niños (27, 28).

Es importante corregir otros efectos secundarios frecuentes de la anemia; mejorar el apetito, considerando que es necesario una correcta nutrición para lograr un buen crecimiento y que la nutrición es un factor pronóstico vinculado a diversas complicaciones; mejorar la inmunidad y con ello disminuir complicaciones infecciosas, las cuales son más frecuentes en la edad pediátrica, constituyendo una causa importante de hospitalizaciones. No menos importante es poder disminuir el número de transfusiones, y con ello el riesgo de infecciones transmitidas y de hiperinmunización HLA, en un grupo etario con expectativa de vida más larga y donde lograr un transplante renal exitoso es lo deseado (29).

*El inicio del tratamiento está indicado cuando los valores de hemoglobina descienden por debajo de los valores normales para la edad.*

El objetivo de hemoglobina sugerido para niños con IRC tratados con AEE es el mismo que el indicado para pacientes adultos: no menos de 11g/dl sin superar los 13g/dl. (27, 30) Mucho se ha discutido si estos pacientes en crecimiento, generalmente con más actividad física y menos factores comórbidos que los adultos podrían beneficiarse de valores más altos de hemoglobina, sin que hasta la fecha haya estudios concluyentes. (30)

Las dosis de inicio del tratamiento con AEE son las mismas que para los adultos, al igual que su seguimiento. Se ha referido, en niños menores, requerimientos de dosis mayores.

En cuanto a las indicaciones de aporte de hierro:

- Si la indicación es vía oral se sugieren 5 mg/Kg/día lejos de las comidas (31). Debemos destacar los inconvenientes en esta forma de suplementación del hierro por mala adherencia, disminución del apetito, aumento de síntomas digestivos por frecuencia de gastritis y reflujo gastroesofágico (28).
- Todo esto conduce a que en un alto porcentaje de pacientes deba administrarse en forma intravenosa. En este caso el aporte sugerido es de 4 a 5 mg/Kg/dosis, ajustando las siguientes dosis de acuerdo al déficit férrico (29). No hemos tenido reacciones adversas inmediatas con hierro sacarato tal como se refiere en trabajos pediátricos, en cambio se han presentado reacciones de tipo alérgico inmediato con hierro dextrano en pacientes más pequeños. (28, 32)

Evidencia Grado A: Prueba científica establecida.

Evidencia Grado B: Presunción científica.

Evidencia Grado C: Débil nivel de prueba científica

## **Bibliografía.**

1-Pautas Clínicas en la Enfermedad Renal Crónica.

[www.nefroprevención.org.uy](http://www.nefroprevención.org.uy)

2-Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. Groupe de travail de l' Agence française de sécurité sanitaire e des produits de santé. Néphrologie et Thérapeutique 1 (2005) S1.

3- Locatelli F. Aljama P. Barany P. Carrera F. Eckardt KU. Hörl WH. Macdougall IC. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial. Trasplant 2004; Vol 19 Suppl 2. ii 1-47.

4- Levin A. Ognjenka D. Thomson C. Barrett B. Ethier J. Carlisle E. Canadian Randomized Trial of Hemoglobin Maintenance to prevent or Delay Left Ventricular Mass Growth in Patients with CKD. AJKD. Noviembre, 2005.Vol 46, N° 5, pp 799-811.

5- Locatelli F, Pisoni R. Combe C. Bommer J. Andreucci VE. Piera L. Anaemia in hemodialysis patients of five European Countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. (DOPPS). Nephrol Dial. Trasplant 2004, Vol 19. pp121-132.

6- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, y col. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 355: 2071 – 2084, 2006.

7-National Kidney Foundation I, Kidney-Dialysis Outcome Quality Initiative: K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Anemia of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 37 [Suppl 1]: S182- S238, 2001.

8-Valderrábano F. Hörl WH. Macdougall IC. Rossert J. Rutkowski B. Wauters JP. Predialysis European Survey on Anaemia Management. *Nephrol Dial Trasplant* 2003; 18: 89-100.

9-Mircescu G. Gârneata L. Capusa C. Ursea N. Intravenous supplementation for the treatment of anaemia in predialysis CRF patients. *Nephrol Dial. Trasplant.* (2006) Vol 21: 120-124.

10-Linsey M. Sheathing the Sword of Phylacus. *Dialysis & Transplantation.* Abril 2000; 29 (4): 192-201.

11- B.M. Robinson, M.K. Poler, A. Sen, T. Akiba, J.M. Cruz, F. Locatelli, A. Saito, F.K. Port. Parenteral (IV) iron dosing to Hemodialysis Patients with Ferritin levels > 500 ng/mL: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). XLV CONGRESO ERA – EDTA: MP374.

12-Levin A. Hemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of Hb with long term outcomes. *Nephrol Dial. Trasplant.* 2006. Vol 21 (2) pp 370-377.

13- Singh AK, Szczech L, Tang KL, y col. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355:2085-2098, 2006.

14- Macdougall I, Eckardt K-U. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* August 15, 2006 (on line).

15- Locatelli F, Canaud B Giancardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:362-9

16- Macdougall I, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay H, Nader P, Locatelli F, Dougherty F, Beyer U., on behalf of the ARCTOS study investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: Results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 337-347, 2008.

17- Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for hemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007 Oct 20; 370 (9596): 1415-21.

18- Vercaigne LM, Collins DM, Penner SB. Conversion from subcutaneous to intravenous erythropoietin in a hemodialysis population. *J Clin Pharmacol.* 2005 Aug; 45 (8): 895-900.

19-Tilman Drüeke. Hyporesponsivness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial. Trasplant* 2001. Vol 16 Suppl 7. pp 25-28.

20-Stevinkel P. The rol of inflammation in the anaemia of end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* (2001) 16 Suppl 7. pp 36-40

- 21- Locatelli F. Dialysis; its role in optimizing recombinant EPO treatment Nephrol Dial. Transplant 2001. Vol 16. Suppl 7. pp 29-35.
- 22- Gershon S., Luksenburg H., Cote T., Braun M. Pure red Cell Aplasia and Recombinant Erythropoietin. N. England J. Med, Correspondence. Vol 346, 2002 May 16, N° 20 pp.
- 23- Kai-Uwe Eckardt. Anaemia in ERT, fisiopathological considerations. Nephrol Dial. Transplant 2001. Vol 16. Suppl 7. pp 2-8.
- 24- Eckardt K. Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. Nephrol Dial. Transplant. 2003 18:pp 865-869.
- 25- Hörl WH. Non EPO based anaemia management. Nephrol Dial. Transplant 2002 Vol 17. Suppl 11 pp 35-38
- 26- DerChang Tang. Erythropoietin and iron: the rol of ascorbic acid. Nephrol Dial. Transplant 2001 Vol 16. Suppl 5 pp 35-39
- 27 - Cornelis H. Schröder and the European Pediatric Peritoneal Diálisis Working Group. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European Committec Pediatric Nephrology online, 15 May 2003.
- 28- Mcdougall C, Hiporesponsivebess to anemia therapy, What are we doing wrong?. Perit. Dial. Int. 2001; 21 sup 3 (225-230).
- 29- Gillespie RS, Wolf FM. Intavenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. Pediatric Nephrology 2004; 19:662-6.
- 30- KDOQI Clinical practice Guideline and Clinical practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. Am J Kidney Diseases. 50 (3): 474-530; 2007.
- 31- Johnson D, Herzingk et al. Oral versus intravenous iron supplementation in peritoneal dialysis patients. Perit. Dial. Int. 2001, 21 sup 3 (231-235).
- 32- Warady BA, Kausz A, Lerner G. et col. Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. Pediatric Nephrology 2004; 19:655-61.