



11230
6

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**NIVELES DE HEMOGLOBINA Y CINÉTICA DE HIERRO
EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES EN DPCA CON Y
SIN ERITROPOYETINA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA
P R E S E N T A :
JUAN PABLO HERRERA FELIX

TUTOR:
DR. RICARDO CORREA ROTTER



MÉXICO, D.F.

**TESIS CON
VALIA DE ORIGEN**

2003.

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Alumno



Dr. Juan Pablo Herrera Félix

Asesor de Tesis




Dr. Ricardo Correa Rotter


Jefe del Depto de Nefrología y Metabolismo Mineral.
Profesor Titular del Curso de Nefrología.



Dr. Luis F. Uscanga Dominguez
Subdirector General de Enseñanza.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A Tita Roxy por ser fuente interminable de ejemplo, apoyo, fortaleza y optimismo.

A Adriana por caminar conmigo este camino, a veces dejando de lado el suyo. Por los sueños compartidos. Por su amor incondicional.

A Ana Sofía, María y Jerónimo por ser estímulo constante de superación.

A mis padres por mostrarme el camino y darme todo para cumplir mis sueños.

A Jaime por su presencia constante.

A María Rosa y Daniel por su paciencia y apoyo en todo momento.

A mis suegros Adriana y Francisco por la confianza y apoyo.

A Maco por su sabiduría.

A mi familia y amigos por estar siempre presentes.

Al Dr. Ricardo Correa por su apoyo durante estos años.

A mis compañeros por lo compartido.

RESUMEN

NIVELES DE HEMOGLOBINA EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES EN DPCA CON Y SIN ERITROPOYETINA.

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
México D.F.

Objetivo. Describir los niveles de Hb en una población en DPCA del Instituto con o sin eritropoyetina (EPO).

Material y Métodos. Se calculo el tamaño de muestra para detectar diferencias de 1 gr en hemoglobina con base a un error alfa de 0.05 con poder de 80%, teniendo en un estudio piloto una desviación estándar de 3.0, siendo de 112 pacientes. Se incluyeron los valores de género, edad, peso, tiempo en DPCA, uso o no de EPO y la dosis. Biometría hemática, albúmina sérica y química sanguínea en el último mes; ferritina, saturación de transferrina, hierro sérico en los 3 meses previos y PTH en los últimos seis meses.

Resultados. El 34% de los pacientes recibió EPO. La dosis promedio fue 69.8 ± 41.6 U/Kg/sem. El 30% recibe una dosis menor a 50 U/Kg/sem. El 89% recibe menos de 100 U/Kg/sem. La Hb promedio de los 2 grupos no fue estadísticamente significativa (9.6 ± 2.2 g/dl EPO vs 10 ± 2.5 g/dl No EPO). El 26% de los pacientes que reciben EPO tuvieron Hb igual o mayor a 11 g/dl. No se encontró diferencia significativa en las variables descritas en el apartado anterior.

Conclusiones. Estos resultados sugieren que la prevalencia de tratamiento subóptimo en esta población es elevada. Igualmente, plantean que el uso de EPO a dosis subterapéuticas no repercute significativamente en los niveles de hemoglobina.

INDICE

Introducción	5
<i>Fisiología de la eritropoyesis</i>	5
<i>Producción inadecuada de eritropoyetina en insuficiencia renal</i>	8
<i>Disminución de la vida media eritrocitaria</i>	10
<i>Pérdidas sanguíneas</i>	11
<i>Eritropoyetina recombinante humana</i>	11
<i>Deficiencia de hierro y otros cofactores</i>	12
<i>Consecuencias de la anemia en la IRC</i>	13
<i>Guías para la corrección de la anemia en IRC y uso de EPO</i>	15
Justificación	16
Objetivo	16
Material y Métodos	17
Resultados	19
<i>Grupo sin exposición a eritropoyetina</i>	20
<i>Grupo con exposición a eritropoyetina</i>	21
Discusión	23
Conclusiones	26
Apéndice 1	27
<i>Figuras y cuadros</i>	27
Bibliografía	37

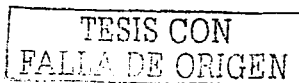
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción.

Desde que se describió la asociación entre la enfermedad renal y anemia en 1836¹, se ha considerado a la disminución de la masa eritrocitaria como una de las características de la insuficiencia renal. El término eritropoyetina fue acuñado en 1948 para describir un factor eritropoyético en el plasma de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca², su presencia fue demostrada en animales anémicos 5 años más tarde por Erslev³. En 1957 Jacobson demostró experimentalmente el papel fundamental del riñón en la producción de eritropoyetina⁴. Ahora sabemos que la eritropoyesis se encuentra inexorablemente ligada a la producción renal de eritropoyetina y que su ausencia es la principal causa de la anemia en pacientes con insuficiencia renal.

Fisiología de la eritropoyesis.

El gen humano de la eritropoyetina codifica para una prohormona de 193 aminoácidos, los primeros 27 son eliminados antes de la secreción. Dentro de las células intersticiales peritubulares especializadas, la eritropoyetina existe como un péptido de 166 aminoácidos con dos puentes de sulfuro y cuatro sitios de unión de carbohidratos⁵. La proteína es glucosilada por cuatro cadenas de carbohidratos complejos que contienen ácido siálico antes de su secreción⁶.



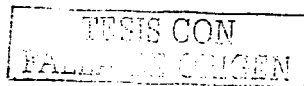
Estas estructuras constituyen el 40% del peso molecular de la eritropoyetina que es de 30 000 daltons.

La eritropoyetina actúa como un factor esencial de crecimiento en las células progenitoras de la médula ósea a través de un receptor específico⁷. Además de la eritropoyetina, otros factores contribuyen a la diferenciación de los eritrocitos, p.e. el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1)⁸. Sin embargo, la eritropoyetina es el único factor de crecimiento eritroide que regula la eritropoyesis en función de la demanda de oxígeno⁹. Al disminuir el aporte de oxígeno al riñón, ya sea por anemia o por una disminución en la oxigenación arterial, la expresión renal del mRNA de eritropoyetina puede incrementar 100 veces en menos de una hora y hasta 1000 veces en unas horas más. La respuesta máxima de la médula ósea es de cuatro a seis veces la producción de eritrocitos¹⁰. Este incremento en la expresión del mRNA se debe a un aumento en el número de fibroblastos peritubulares en los que el gen se activa¹¹. El mantenimiento de niveles "normales" entre 8 y 24 mU/mL en el humano requiere la producción diaria de entre 2 y 3 U/Kg de peso (1000 a 1500 U/semana para un individuo de 70 kg)¹⁰. En condiciones normales, los niveles de eritropoyetina en un sujeto normal son sumamente constantes; hay una variación diurna de baja amplitud con un pico a la 1 AM y un nadir a la 1 PM¹². Los niños sanos parecen tener los mismos niveles que los adultos sanos¹³. Los sujetos con apnea obstructiva del sueño grave tienen mayores niveles basales y mayores amplitud

en la variación¹⁴. Los niveles de eritropoyetina inmunoreactiva en hombres y mujeres son iguales aunque los hombres producen más eritropoyetina¹⁵.

La glucosilación es necesaria para la secreción celular y para la actividad biológica¹⁶ ya que el ácido siálico permite a la proteína permanecer en la circulación el tiempo suficiente para llegar a la médula ósea. La exposición de los residuos de galactosa condiciona una endocitosis rápida mediada por receptores y disminuye la vida media de la eritropoyetina desialicada circulante a minutos¹⁶, mientras que la hormona con los residuos de ácido siálico completos tiene una vida media en humanos de entre cuatro y 12 horas¹⁷. Las modificaciones en la estructura cuaternaria de las cadenas de azúcar ligadas al extremo aminoterminal alteran el metabolismo¹⁷. La captación renal se duplica, la desaparición del plasma se incrementa y cae la captación esplénica y de médula ósea; todos estos efectos son bloqueados por con nefrectomía. La estructura ramificada es indispensable para mantener niveles séricos adecuados y permitir la transferencia efectiva a su sitio de acción. La modificación de la molécula para agregar más residuos siálicos y sitios de glucosilación aumenta la vida media de la hormona y prolonga su efecto en la médula ósea. Este es el caso de la darbopoyetina, que ofrece ventajas de aplicación más espaciada en pacientes con insuficiencia renal¹⁸.

La eritropoyetina no afecta la división celular o la diferenciación de células pluripotenciales; su presencia constante es fundamental para el sustento,



multiplicación y diferenciación de los progenitores eritroides. La eritropoyetina incide sobre estos precursores para promover su proliferación hacia la vía de los eritrocitos a través de la unidad formadora de colonias eritroides, actúa a nivel de la proliferación, diferenciación y maduración y es indispensable para la diferenciación terminal.

La eritropoyetina ejerce su señal a través de un receptor, una proteína transmembrana de 55 000 daltons¹⁹. El gen del receptor codifica para un polipéptido de 507 aminoácidos que tiene un solo dominio transmembrana, la región amino-terminal extracelular contiene el sitio de unión de la eritropoyetina y el extremo intracelular carboxi-terminal participa en la transducción de la señal intracelular²⁰. El receptor de eritropoyetina es miembro de una superfamilia porque tiene una secuencia de gran homología con otros receptores de factores de crecimiento como GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos), IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, hormona de crecimiento y prolactina²¹.

Producción inadecuada de eritropoyetina en insuficiencia renal.

A pesar de la gran cantidad de publicaciones que demuestran una producción inadecuada de eritropoyetina en la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, las razones por las cuales se da este fenómeno no se han demostrado con gran claridad²². Generalmente se asume que la insuficiencia renal crónica se asocia con daño y pérdida de los fibroblastos productores de

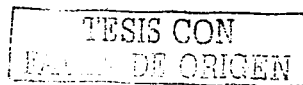
eritropoyetina, pero se han propuesto otras causas como transformación de los fibroblastos productores de eritropoyetina en productores de colágena o miofibroblastos, ausencia de señales parácrinas del epitelio tubular adyacente, inhibición local de la producción de eritropoyetina por citocinas inflamatorias y falta de compensación hepática en la producción de eritropoyetina²³. En pacientes con anemia renal que sufren de una pérdida aguda de sangre, hemólisis aguda o disminución súbita de la oxigenación arterial, los niveles plasmáticos de eritropoyetina muestran una elevación considerable²⁴. Aunque estas respuestas son menores que en sujetos sanos, podrían (de ser sostenidas) ser suficientes para corregir la anemia renal. Estas elevaciones agudas en la fabricación de eritropoyetina pueden deberse en parte a la producción hepática que puede generar grandes cantidades de esta hormona²⁵ a pesar de no compensar normalmente por la falta de producción renal. Evidencia experimental sugiere también que los riñones con daño crónico mantienen la habilidad de producir cantidades normales de eritropoyetina^{9,26}. Esto sugiere la posibilidad de que la causa fundamental de la anemia renal sea una falla en los mecanismos que ajustan la producción de eritropoyetina a la capacidad sanguínea de transportar oxígeno. Otros factores que pueden contribuir son la ausencia de señales parácrinas de las células tubulares adyacentes a los fibroblastos productores y un aumento en la expresión de mediadores inflamatorios²⁷.

Aunque la disminución en la producción de eritropoyetina es totalmente independiente de la etiología de la patología renal, la enfermedad poliquística representa una excepción interesante. En la enfermedad poliquística autosómica dominante el grado de anemia es menos grave y hay pacientes que desarrollan policitemia²⁸. La poliquistosis adquirida también puede condicionar policitemia²⁹. Los niveles plasmáticos de eritropoyetina en pacientes con poliquistosis son casi del doble que los encontrados en otras nefropatías. Los quistes que se originan en el túbulo proximal pero no en el distal desarrollan niveles cuatro veces más altos que los del plasma³⁰. Aunque no se han dilucidado los mecanismos por los que la formación de quistes estimula la producción de eritropoyetina, se sabe que las células intersticiales en la pared de los quistes expresan el gen que codifica para dicha hormona³⁰.

Además de la disminución en la producción de ésta hormona, existen otras causas que tienen participación en la disminución de hemoglobina en estos pacientes y que es importante mencionar.

Disminución de la vida media eritrocitaria.

La vida media eritrocitaria disminuye a medida que incrementa la uremia, esta puede llegar hasta un tercio de la normal³¹. Experimentos transfusionales han demostrado la normalización de la vida media de eritrocitos de pacientes



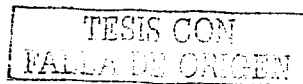
urémicos en el torrente sanguíneo de pacientes sanos y una reducción de la vida media de eritrocitos de pacientes sanos cuando se transfunden a pacientes urémicos^{32,33}. Lo anterior sugiere que factores plasmáticos asociados a la uremia juegan un papel importante en la destrucción prematura de los eritrocitos. Se ha demostrado también que los eritrocitos de pacientes urémicos son más sensibles a daño oxidativo, osmótico y mecánico³⁴.

Pérdidas sanguíneas.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica pierden continuamente sangre en hemodiálisis, muestras para laboratorio y por el tracto gastrointestinal. Se ha calculado que la pérdida anual de un paciente en hemodiálisis puede ser de uno a cuatro litros de sangre³⁵. Las pérdidas moderadas de sangre por el tubo digestivo pueden ser detectadas con estudios de eritrocitos marcados con radioisótopos aún cuando las pruebas de sangre oculta en heces sean negativas³⁶. La hemorragia de la mucosa intestinal es causada por la diátesis hemorrágica asociada a uremia, el uso de heparina en hemodiálisis y la polifarmacia habitual en estos pacientes³⁷.

Eritropoyetina recombinante humana.

La clonación y la expresión del gen de eritropoyetina humano fue lograda en 1984 y hacia finales de 1986 su eficacia había sido confirmada en los

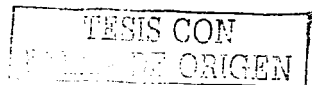


Estados Unidos de América³⁸, Europa y Japón. Su utilidad también se demostró fehacientemente en pacientes en etapas predialíticas³⁸ y en pacientes en diálisis peritoneal. Para 1991 se habían tratado mas de 175 000 pacientes con esta hormona.

La eritropoyetina recombinante humana (rEPO) contiene la secuencia idéntica de 165 aminoácidos de la EPO natural, pero los sitios de glucosilación varían. Existen dos tipos de rEPO: alfa y beta. La primera es producida por DNA genómico y la segunda por DNA complementario; difieren entre ambas por el componente de oligosacáridos. Ambas formas de rEPO son útiles clínicamente, no se ha demostrado ninguna diferencia en farmacocinética o eficacia³⁹. La vida media varía de 4 a 13 horas después de una inyección intravenosa y es de alrededor de 24 horas con la administración subcutánea. Cuando se utiliza por esta última vía, los niveles pico se alcanzan entre 8 y 12 horas y posteriormente descienden lentamente; los niveles máximos alcanzados con la vía subcutánea son sólo del 10% de los que se alcanzan con la dosis intravenosa. Ambas preparaciones son eliminadas primordialmente por vías no renales.

Deficiencia de hierro y otros cofactores.

Es de primordial importancia buscar dirigidamente deficiencias nutricionales que pueden agravar el grado de anemia, especialmente en



pacientes de edad avanzada; la prevalencia de deficiencia de hierro, vitamina B12 y/o deficiencia de folatos es mayor que en individuos jóvenes. Se ha reportado también que la deficiencia de L-carnitina, vitamina B6, ácido ascórbico y vitamina D pueden contribuir en la generación de anemia⁴⁰. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede condicionar disminución en la cifra de hemoglobina y puede incrementar los requerimientos de eritropoyetina recombinante⁴¹.

La microcitosis, hipocromia, aumento en el ancho de distribución eritrocitaria, trombocitosis y un incremento en la capacidad de fijación total de hierro sugieren (cada uno por sí sólo) deficiencia grave de hierro. Su ausencia o normalidad no descartan la deficiencia de hierro.

Consecuencias de la anemia en la IRC.

Se ha establecido claramente que los cambios hemodinámicas inducidos por la anemia pueden precipitar insuficiencia cardíaca y precipitar episodios de isquemia⁴². Igualmente, se ha demostrado que la anemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia renal crónica; el incremento en 1 g/dl de hemoglobina está asociado a una reducción de 6% en el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular⁴³. En el estudio canadiense multicéntrico para el estudio de la enfermedad renal a 12 meses de seguimiento, solo la hemoglobina y la presión

arterial sistólica fueron las variables significativas para el desarrollo de hipertrofia ventricular⁴⁴.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y representa cerca del 50% de las muertes en esta población de pacientes⁴⁵. Las complicaciones cardiovasculares son altamente prevalentes en la población de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal al momento de iniciar terapia sustitutiva⁴⁵. En el estudio Morbilidad y Mortalidad en Diálisis de población incidente en hemodiálisis y diálisis peritoneal, el 42% de los pacientes tenían historia de infarto del miocardio o revascularización coronaria y el 40% tenía un episodio previo de insuficiencia cardíaca⁴⁵. Se ha informado evidencia ecocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda en el 63 a 75% de los pacientes en insuficiencia renal crónica terminal al momento de iniciar terapia sustitutiva⁴⁶. Múltiples estudios han demostrado que la cardiopatía sintomática y las anomalías ventriculares en la población con insuficiencia renal crónica terminal son predictores significativos para morbilidad cardíaca y mortalidad en diálisis^{46,47}.

Además de las alteraciones cardiovasculares se han informado muchas otras alteraciones clínicas asociadas a la anemia de la insuficiencia renal, entre estas podemos mencionar disminución en la calidad de vida, alteraciones

cognitivas, disfunción sexual, alteraciones inmunológicas y capacidad aeróbica entre otras^{40,48,49}.

Guías para la corrección de la anemia en IRC y uso de EPO.

Los lineamientos internacionales sobre manejo de anemia en insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) son muy variables. En Estados Unidos de Norteamérica se sugiere un nivel óptimo de hemoglobina (Hb) igual o mayor a 11 g/dl. En Europa se recomienda que más del 85% de los pacientes con IRCT tengan un nivel de Hb igual o mayor a 11 g/dl⁵⁰.

Por otro lado, las metas no se han logrado alcanzar aún en países desarrollados. En el caso del Reino Unido, se reporta no haber logrado la meta de Hb > 10 g/dl en el 80% de los casos, con un rango de 37-78%. El porcentaje de pacientes en este grupo que utilizó EPO fue de 33 a 48%. Para el resto de los países de la comunidad europea, se reporta haber logrado este objetivo en el 53.6% de los pacientes. Cabe destacar que el acceso a EPO en estas poblaciones es prácticamente universal (> 95%)⁵¹.

En nuestra población el acceso a EPO es muy errático y depende de factores extramédicos entre los que se incluyen la capacidad económica del paciente, el acceso o no a un seguro médico, apoyo institucional (IMSS,

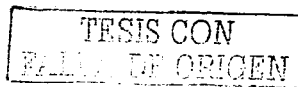
ISSSTE, ISSTECH, ISSEMYM, etc...) y que se les proporcione el medicamento de acuerdo a los lineamientos propios de cada institución.

Justificación.

La población en diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán tiene un acceso errático al suministro de eritropoyetina recombinante humana. Este depende de los criterios de la institución a la que se encuentre afiliado. Por lo anterior, consideramos de suma importancia conocer el porcentaje de pacientes que la reciben y la repercusión sobre los niveles de hemoglobina. Igualmente importante es conocer el perfil de hierro de dicha población, ya que este es un factor fácilmente modificable que puede optimizar o repercutir en el grado de anemia de estos pacientes.

Objetivo.

Conocer los niveles de hemoglobina y la cinética de hierro en un grupo de pacientes en DPCA con o sin EPO.

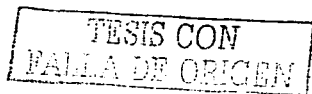


Material y Métodos.

Se calculó el tamaño de muestra para detectar diferencias de 1 gr/dl de Hb con base a un error alfa de 0.05 con un poder de 80%; el resultado fue de 112 pacientes.

Se analizaron los expedientes de pacientes que acudieron en el período de julio a septiembre de 2001 a la consulta externa de terapia sustitutiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se recolectaron los siguientes datos de cada expediente:

- Edad
- Género
- Peso
- Diagnóstico o etiología de insuficiencia renal
- Meses en diálisis peritoneal.
- Uso o no de EPO
- Dosis utilizada de EPO
- Cinética de hierro
- Parathormona molécula intacta (PTH)
- Biometría hemática
- Química sanguínea de cuatro elementos (glucosa, urea, creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo)



- Calcio sérico
- Fósforo sérico
- Albúmina sérica

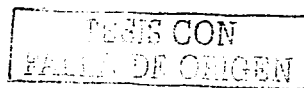
Se incluyeron pacientes con 3 o más meses en diálisis peritoneal que tuvieran una determinación de cinética de hierro en los últimos 3 meses, PTH en los últimos seis meses y biometría hemática, química sanguínea, calcio, fósforo y albúmina sérica en el último mes.

Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba T de Student. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados.

El número total de pacientes estudiados fue de 112. Las características generales de la población se describen en el cuadro 1. La etiología de la insuficiencia renal se muestra en la figura 1. En ella destaca como la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal la diabetes mellitus seguida de etiología desconocida y en tercer lugar el lupus eritematoso generalizado. La elevada frecuencia de ésta última entidad se debe a que nuestro Instituto es un centro de referencia para este tipo de padecimientos. Dividimos a la población total de 112 pacientes de acuerdo al uso o no de EPO. El 34% (38 pacientes) recibieron eritropoyetina y 66% (74 pacientes) no la recibieron. En el cuadro 2 se muestran los datos de acuerdo a esta división. De todas las variables analizadas entre estos dos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas. Cabe destacar que la media de Hb para el grupo de EPO fue de 9.6 ± 2.2 g/dl y para el que no recibió EPO de 10 ± 2.5 g/dl; esto se demuestra gráficamente en la figura 2. Es importante hacer hincapié en que los valores del perfil de hierro para ambos grupos se encontraron dentro de lo recomendado para el tratamiento de este tipo de pacientes (ferritina mayor a 100 ng/dl y saturación de transferrina por arriba de 20%). Igualmente, los valores de PTH se encontraron dentro de los valores habituales para esta población, es decir, más de tres veces el valor normal.

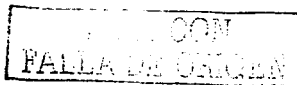


Posteriormente estudiamos a cada grupo en forma individual para conocer la proporción de pacientes que lograban la meta de Hb recomendada internacionalmente, es decir, mayor o igual a 11 g/dl estos datos se resumen gráficamente en la figura 3.

Grupo sin exposición a eritropoyetina.

En este grupo, 27 pacientes (36.4%) tuvieron una Hb \geq 11 g/dl. En 47 pacientes (63.6%) el valor fue menor a lo recomendado. Al comparar estas dos subpoblaciones, se encontró que aquellos pacientes con Hb superior a 11 g/dl tuvieron valores mayores de calcio ($p=0.04$) y albúmina ($p=0.01$) y menores de fósforo ($p=0.03$). Lo anterior sugiere que en esta subpoblación de pacientes sin EPO, los que tenían niveles óptimos de hemoglobina estaban en mejores condiciones generales. Es importante destacar que la distribución por género fue distinta; en la subpoblación de pacientes con niveles óptimos predominó el género masculino (63%) y en el grupo con niveles subóptimos predominó el género femenino (57.5%). Estos resultados se resumen en el cuadro 3.

Con el propósito de conocer la influencia de la cinética de hierro en los valores de hemoglobina, dividimos a este subgrupo de acuerdo al nivel de ferritina en: mayor de 100 ng/l (lo recomendado internacionalmente) y menor de 100 ng/l. La media de Hb para el grupo mayor de 100 ng/dl fue de 10.5 ± 2.4 g/dl y para el grupo con ferritina menor de 100 ng/l fue de 10.1 ± 2.5 g/dl ($p=0.64$).



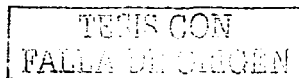
Esto se demuestra en la gráfica 5. Así mismo, se realizó un estudio de correlación entre los valores de ferritina y los de hemoglobina, demostrándose que ésta no es significativa ($r^2 = 0.06$ y $p = 0.06$). Este análisis se grafica en la figura 6.

Al dividir al grupo sin exposición a eritropoyetina de acuerdo al porcentaje de saturación de transferrina (<20% o \geq 20%) no encontramos diferencias en el valor de hemoglobina; 9.9 ± 2.6 g/dl para el grupo con saturaciones <20% y 10 ± 2.2 g/dl para el grupo con saturación \geq 20% con una $p=0.6$.

Grupo con exposición a eritropoyetina.

En el grupo que recibió EPO 10 pacientes (26.4%) presentaron una Hb \geq 11 g/dl y en 28 pacientes (73.6%) los valores de Hb estuvieron por debajo de lo recomendado. Al comparar estos dos subgrupos encontramos que la PTH fue mayor en el grupo con Hb mayor a 11 g/dl ($p=0.02$). El nivel de fósforo sérico fue mayor en el grupo con Hb menor a 11 g/dl ($p=0.02$). En ambos subgrupos predominó el género femenino. Los valores y su comparación estadística se muestran en el cuadro 4.

Por último dividimos al grupo que recibió EPO de acuerdo a las unidades administradas por semana en dos subgrupos: menos de 80 U/Kg/sem y más de 81 U/Kg/sem. El 68.4% de los pacientes recibieron menos de 80 U/Kg/sem, la



hemoglobina promedio de este subgrupo fue de 9,3 g/dl. El 31.6% de los pacientes recibió mas de 81 U/Kg/sem; la media de Hb para este subgrupo fue de 10.2 g/dl. Estos resultados se resumen en el cuadro 5 y de manera gráfica en la figura 4.

Al dividir el grupo que recibió EPO de acuerdo a los niveles de ferritina sólo 5 pacientes mostraron un nivel por debajo de lo recomendado (<100 ng/l) por lo que no fue posible la comparación estadística. Igualmente, dividimos a este grupo según el porcentaje de saturación de transferrina (<20% o ≥20%). No encontramos diferencias en el valor de hemoglobina: 9.2 ± 2.9 g/dl para el grupo con saturaciones <20% y 9.4 ± 1.7 g/dl para el grupo con saturación ≥20% con una $p=0.75$ al compararlos. Se realizó un estudio de correlación lineal entre valores de ferritina vs. valores de hemoglobina, sin demostrarse significancia ($r^2 = 0.002$ y $p = 0.87$). Esto se muestra en la figura 7.

Discusión.

Múltiples estudios han demostrado que la corrección de la anemia asociada a insuficiencia renal con rHbEPO se asocia con mejorías significativas en calidad de vida, sensación global de bienestar, nivel energético, capacidad de trabajo, capacidad aeróbica, función cognitiva, función sexual y función inmune^{52,53}. Más aún, la corrección de la anemia disminuye o elimina los requerimientos transfusionales y las complicaciones asociadas como sobrecarga de hierro, infecciones y el desarrollo de anticuerpos citotóxicos que pueden complicar la posibilidad de un trasplante renal.

Hay evidencia también de mejoría en la función del ventrículo izquierdo posterior a la corrección del anemia que es independiente del control de la presión arterial, así como reducción dramática en las complicaciones cardiovasculares⁵³.

Por lo anterior, es indispensable optimizar la corrección de la anemia asociada a la insuficiencia renal. Las herramientas con las que contamos en la actualidad permiten lograrlo con facilidad siempre que se cuente con los medicamentos y un seguimiento adecuado. Desafortunadamente, los costos de esto resultan excesivos para la mayoría de los servicios de salud de la mayoría de los países del mundo.

En el presente trabajo demostramos que en nuestra población sólo una tercera parte (34%) tiene acceso al uso de eritropoyetina, esto se contrapone con lo reportado para países desarrollados en donde el acceso a esta herramienta terapéutica es prácticamente universal⁵¹.

El subgrupo que tiene acceso a la administración de rHPO estuvo conformado principalmente por mujeres (79%). El porcentaje de pacientes en este grupo que tuvo una Hb igual o mayor a la recomendada independientemente del acceso a eritropoyetina fue de 37 (10 pacientes del grupo con EPO y 27 pacientes del grupo sin EPO) es decir el 33% de la población. Esta cifra dista mucho de lo reportado para países desarrollados como la comunidad europea en donde este objetivo se cumple en el 53,6% de la población⁵¹.

Claramente se establece que la administración de eritropoyetina en nuestro grupo de pacientes no logró elevar significativamente los valores de hemoglobina (figura 2). La principal razón de esto es la elevada proporción de pacientes que reciben dosis subóptimas (figura 4), ya que el 68% reciben menos de 80 U/kg/sem. Este resultado se contrapone dramáticamente con los resultados reportados para la comunidad europea en donde más del 50% de los pacientes reciben por arriba de 100 U/Kg/sem⁵¹. En cuanto a la dosis promedio de mantenimiento, en este grupo de pacientes fue de 69.8 U/Kg/sem

comparado con la reportada para la comunidad europea de 110 U/Kg/sem⁵¹, estos valores son superiores en los Estados Unidos de Norteamérica⁵⁴.

Por otro lado, es importante recalcar el hecho de que en ambos grupos el perfil de hierro se encuentra dentro de los valores recomendados para optimizar la eritropoyesis; condición que requiere un seguimiento en la consulta externa por parte del cuerpo médico.

Uno de los factores que pueden influir directamente sobre los resultados es el número de transfusiones recibidas. En esta población es muy difícil conocer con precisión dicha información ya que todos los pacientes acuden al menos a dos instituciones, una que les provee de medicamentos y bolsas de diálisis y otra la nuestra. En ambas se toman muestras de laboratorio para control y en las dos se dan indicaciones médicas, desafortunadamente la comunicación interinstitucional es muy poca y los acontecimientos en una institución no se registran en la otra; el único nexo entre las dos es el paciente que difícilmente puede informar con precisión las maniobras terapéuticas realizadas en otro hospital.

Conclusiones.

- Los niveles de hemoglobina entre los grupos no mostraron diferencias a pesar del uso de eritropoyetina.
- Sólo una tercera parte de esta población de pacientes en DPCA recibe eritropoyetina.
- El 70% de los pacientes que recibe eritropoyetina la recibe a dosis subóptimas.
- Únicamente el 33% de los pacientes del grupo estudiado logra la meta recomendada de 11 g/dl de hemoglobina.
- En el grupo de pacientes que no recibe eritropoyetina es fundamental controlar los factores que pueden contribuir al desarrollo de anemia como hiperparatiroidismo y deficiencia de hierro.

Apéndice 1.
Figuras y cuadros.

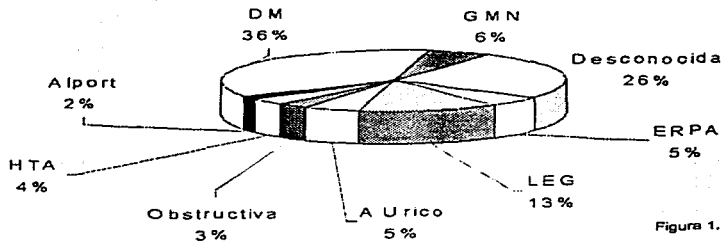


Figura 1. Etiología de la insuficiencia renal. DM: diabetes mellitus tipo 2. GMN: glomerulonefritis. ERPA: enfermedad renal poliquística del adulto. LEG: lupus eritematoso generalizado. A Urico: nefropatía por hiperuricemia. HTA: hipertensión arterial.

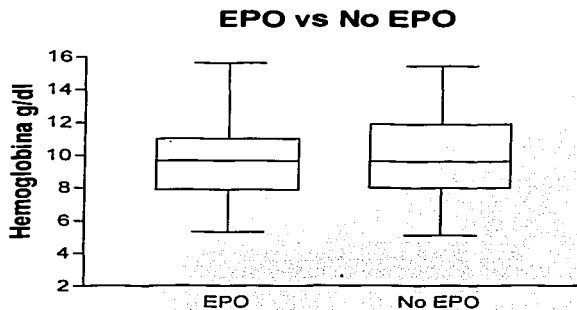


Figura 2. Valores promedio y desviaciones estándar de hemoglobina de acuerdo a la exposición a eritropoyetina (EPO) o no (No EPO).

Cuadro 1.

Características generales	
Género	48% H 52% M
Edad (años)	45.1 ±14.3
Peso (Kg)	65.4 ±14.8
BUN (mg/dl)	60 ±20
Creatinina sérica (mg/dl)	11 ±3.4
Hemoglobina (mg/dl)	9.8±2.4
Hematocrito (%)	29±6.4
Ferritina (ng/L)	323±329
Saturación Transferrina (%)	26.4±13.3
Hierro sérico	68±35
Calcio sérico (mg/dl)	8.9±0.77
Fósforo sérico (mg/dl)	5.7±1.9
PTH (pm/l)	360±315
Albúmina sérica (g/dl)	2.9±0.5

Cuadro 2.

Características de la población de acuerdo al uso o no de EPO.			
	EPO	No EPO	p
	N=38 (34%)	N=74 (66%)	
Género	8 H 21% 30 M 79%	37 H 50 % 37 M 50%	
Edad (años)	41.9±13.9	46.5±16.9	NS
Peso (Kg)	61.8±15	67±14.7	NS
Meses en DP	27.9±26.3	22.7±18.7	NS
U EPO/sem	4158±2400	-	
U EPO/Kg	69.8±41.6	-	
BUN (mg/dl)	63±20	59±19	NS
Creatinina sérica (mg/dl)	12±3.5	11±4.6	NS
Leucocitos (miles/ml)	6.9±2.6	6.7±2.2	NS
Hemoglobina (g/dL)	9.6±2.2	10±2.5	NS
Hematocrito (%)	28±6.4	29±7.3	NS
VGM	91.7±5.3	91.2±4.1	NS
CMHC	33.9±0.75	33.8±0.9	NS
ADE	14.2±1.4	13.9±1.5	NS
Plaquetas	272±113	263±92.3	NS
Ferritina (ng/L)	408±343	267±285	NS
Saturación Transferrina (%)	26.5±14.5	26.3±16.6	NS
Hierro Sérico	69±38	68±37	NS
PTH (pm/L)	353±395	383±451	NS
Calcio sérico (mg/dl)	8.9±0.7	8.9±0.8	NS
Fósforo sérico (mg/dl)	5.8±2	5.6±1.9	NS
Albumina sérica (mg/dl)	2.8±0.5	2.9±0.5	NS

Cuadro 3.

Grupo sin eritropoyetina			
	Hb > 11 g/dl N=27 (36.4%)	Hb < 11 g/dl N=47 (63.6%)	p
Género	17 H 63% 10 M 37%	20 H 42.5% 27 M 57.5%	
Edad (años)	56±15.9	41±14.9	NS
Peso (kg)	66.2±12.3	67.4±16.0	NS
Meses en DP	23.9±19.6	22.0±18.4	NS
BUN (mg/dl)	57.1±16.2	60±20	NS
Creatinina sérica (mg/dl)	10±3.8	11.9±4.8	NS
Leucocitos (miles/ml)	7.4±2.2	6.2±2.1	NS
Hemoglobina (g/dl)	12.6±1.3	8.3±1.3	<0.01
Hematocrito (%)	37.1±4.4	24.7±3.9	<0.01
VGM	92.2±4.0	90.5±4.0	NS
CMHC	33.9±0.7	33.7±0.9	NS
ADE	14.3±1.6	13.7±1.4	NS
Plaquetas (miles/ml)	261±64.4	264±106	NS
Ferritina (ng/l)	243±20.1	283±304	NS
Saturación Transferrina (%)	29.9±20.1	23.9±13.7	NS
Hierro Sérico	74.6±39.9	63.4±34.9	NS
PTH (pm/l)	506±544	316±383	NS
Calcio sérico (mg/dl)	9.2±0.9	8.8±0.8	0.04
Fósforo sérico (mg/dl)	5.0±1.4	5.9±2.0	0.03
Albumina sérica (mg/dl)	3.1±0.4	2.7±0.5	0.01

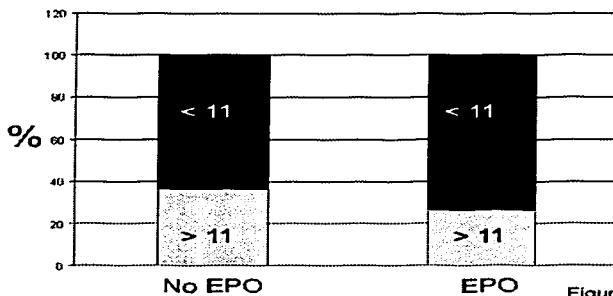


Figura 3.

Figura 3. Porcentaje de pacientes que logran la meta de 11 g/dl de Hb. En el grupo sin exposición a eritropoyetina (No EPO) 36.4% lograron Hb>11g/dl y 63.6% presentaron niveles menores a esta meta. En el grupo de pacientes con exposición a eritropoyetina (EPO) 26.4% lograron la meta recomendada y 73.6% presentaron valores menores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 4.

Grupo con eritropoyetina

	Hb > 11 g/dl N=10 (26.4%)	Hb < 11 g/dl N=28 (73.6%)	p
Género	4 H 40%	13 H 46.4%	
	6 M 60%	15 M 53.6%	
Edad (años)	43.1±17.2	41.5±12.9	NS
Peso (kg)	57.4±12.2	63.3±15.7	NS
Meses en DP	25±27.4	29±26.3	NS
U EPO/sem	3800±2201	4286±2492	NS
U EPO/Kg	65.6±31.9	71.3±45	NS
BUN (mg/dl)	56.8±22.2	65.1±19	NS
Creatinina (mg/dl)	10.5±2.6	12.0±3.6	NS
Leucocitos (miles/ml)	7.24±3.1	6.7±2.4	NS
Hemoglobina (g/dl)	12.3±1.4	8.53±1.31	<0.003
Hematocrito (%)	36.7±4.0	25.1±3.8	<0.001
VGM	91.7±4.8	91.7±5.5	NS
CMHC	33.7±0.8	34±0.7	NS
ADE	14.3±1.9	14±1.2	NS
Plaquetas (miles/ml)	315±140	256±99.5	NS
Ferritina (ng/L)	453±411	394±329	NS
Saturación Transferrina (%)	21.5±10.8	27.8±15.2	NS
Hierro Sérico	56.8±26.9	71.9±40.2	NS
PTH (pm/l)	644±554	260±287	0.02
Calcio (mg/dl)	9.0±0.6	8.9±0.7	NS
Fósforo (mg/dl)	4.62±1.6	6.2±1.9	0.02
Albumina (g/dl)	3.1±0.5	2.7±0.4	NS

Cuadro 5.
Unidades de EPO administradas.

Grupo	Porcentaje de pacientes	Hb promedio g/dl
≤ 80 U/kg/sem	68.4%	9.26
> 81 U/kg/sem	31.6%	10.4

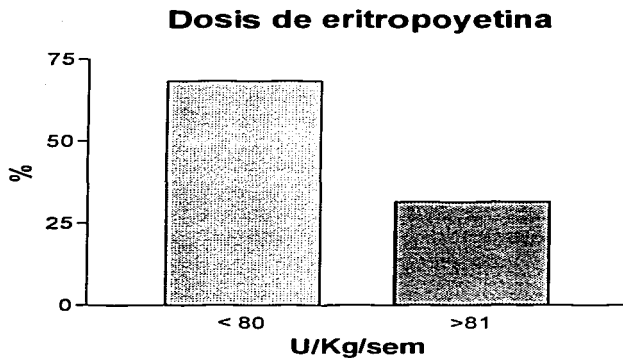


Figura 4. Porcentaje de pacientes que recibieron menos de 80 U/Kg/sem (68.4%) y mas de 81 U/Kg/sem (31.6%). Los niveles promedio de Hb para cada subgrupo se muestran en el cuadro 5.

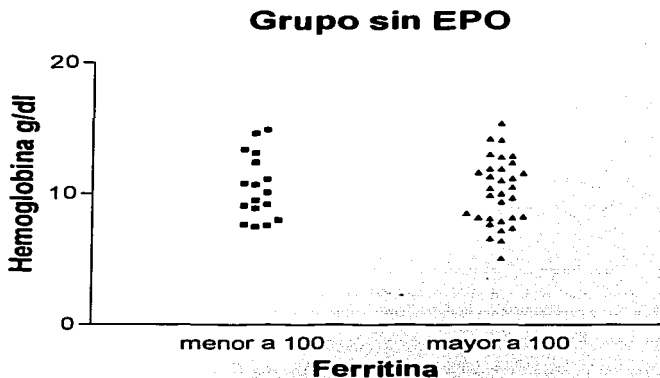


Figura 5. Valores de hemoglobina en los pacientes del grupo sin exposición a eritropoyetina de acuerdo al valor de ferritina sérica. La comparación entre los dos subgrupos no mostró diferencia ($p=0.64$). Ferritina en ng/l.

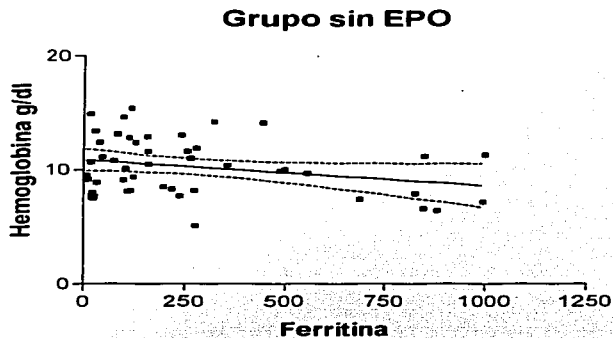


Figura 6. Correlación entre los valores de hemoglobina y ferritina en el grupo sin exposición a eritropoyetina. La comparación no mostró significancia estadística, $r^2 = 0.06$ y $p = 0.06$. Ferritina en ng/l.

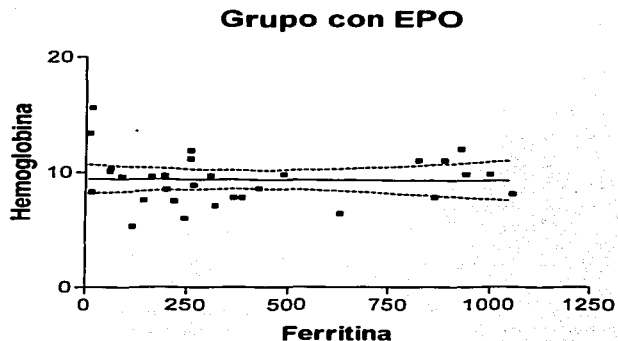


Figura 7. Correlación entre los valores de hemoglobina y ferritina en el grupo de pacientes con exposición a eritropoyetina. La comparación no fue estadísticamente significativa; $r^2 = 0.002$ y $p = 0.87$. Hemoglobina en g/dl y ferritina en ng/L.

Bibliografía

1. Bright R.: Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1:338-400, 1836
2. Bonsdorff E JE: A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* 16:150-170, 1948
3. Erslev AJ: Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8:349-357, 1953
4. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L: Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 179:633-634, 1957
5. Recny MA, Scoble HA, Kim Y: Structural characterization of natural humanurinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. *J Biol Chem* 62:17156-17163, 1987
6. Wang FF, Kung CKF, Goldwasser E.: Some chemical properties of human erythropoietin. *Endocrinology* 116:2286-2292, 1985
7. Krantz SB: Erythropoietin. *Blood* 77:419-434, 1991
8. Kurtz A, Zapf J, Eckardt KU, Clemons GK, Froesch ER, Bauer C: Insulin-like growth factor I stimulates erythropoiesis in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci* 85:7825-7829, 1988
9. Eckardt KU: Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 67:7-23, 1994
10. Erslev AJ: Erythropoietin. *N Engl J Med* 324:1339-1344, 1991

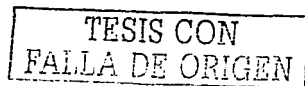
11. Eckardt KU, Koury ST, Tan CC, Schuster SJ, Ratcliffe PJ, Kaissling B, Kurtz A: Distribution of erythropoietin-producing cells in rat kidneys during hypoxic hypoxia. *Kidney Int* 43:815-823, 1992
12. Cahan C, Decker MJ, Arnold JL: Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 72:2112-2117, 1992
13. Müller-Wiefel D, Schärer K: Serum erythropoietin levels in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 24:S70-S76, 1983
14. Goldman JM, Ireland RM, Berton-Jones M: Erythropoietin concentrations in obstructive sleep apnea. *Thorax* 46:25-27, 1991
15. García JF, Ebbe SN, Hollander L: Radioimmunoassay of erythropoietin circulating levels in normal and polycythemic human being. *J Lab Clin* 99:624-635, 1982
16. Dube S, Fisher JW, Powell JS: Glycosilation at specific sites is essential for biosynthesis, secretion and biological function. *J Biol Chem* 263:17516-17521, 1988
17. Misaizu T, Atsuki S, Strickland TW: Role of antennary structure of N-linked sugar chains in renal handling of recombinant human erythropoietin. *Blood* 86:4097-4104, 1995
18. Macdougall I: Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin Nephrol* 20:375-381, 2000
19. D'Andrea AD, Lodish HF, Wong GG: Expression cloning of the murine erythropoietin receptor. *Cell* 57:277-285, 1989
20. Wong GG, Jones SS, D'Andrea AD: The molecular biology of erythropoietin receptors., in Erslev AJ, Adamson JW, Eschbach JW,

Winearls GG (eds): Erythropoietin: Molecular, Cellular and Clinical Biology., Baltimore MD, 1991, pp 133-161

21. Nicola NA, Metcalf D: Subunit promiscuity among hematopoietic growth factor receptors. *Cell* 67:1-4, 1991
22. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ: Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 93:449-458, 1979
23. Eckardt KU: Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 53:S2-S8, 2000
24. Chandra M, Clemons GK, McVicar M: Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: Evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 113:1015-1021, 2003
25. Tan CC, Eckardt KU, Firth J, Ratcliffe PJ: Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin messenger RNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am J Physiol* 263:F474-F481, 1992
26. Tan CC, Eckardt KU, Ratcliffe PJ: Organ distribution of erythropoietin messenger RNA in normal and uremic rats. *Kidney Int* 40:69-76, 1991
27. Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C: Regulation of erythropoietin formation is related to proximal tubular function. *Am J Physiol* 256:F942-F947, 1989
28. Pavlovic-Kentera V, Clemons GK, Djukanovic L, Biljanovic-Paunovic L: Erythropoietin anemia in chronic renal failure. *Exp Hematol* 15:785-789, 1987
29. Rosse WF, TA Waldmann, P Cohen: Renal cysts, erythropoietin and polycythemia. *Am J Med* 34:76-81, 1963

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

30. Eckardt KU, Mollman M, Neumann R, Brunkhorst R, Burger HU, Lonneman G, Scholz H, Keusch G, Buchholz B, Frei U, Bauer C, Kurtz A: Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest* 84:1160-1166, 1989
31. Eschbach JW, Funk D: Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic hemodialysis. *N Engl J Med* 276:653-658, 1967
32. Desforge JF, Dawson JP: The anemia of renal failure. *Arch Intern Med* 101:326-332, 1958
33. Joske RA, McAlister JM, Prankred TAJ: Isotope investigations of red cell production and destruction in chronic renal disease. *Clin Sci* 15:511-516, 1956
34. Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW: Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed uremic patients. *Ann Intern Med* 82:460-465, 1975
35. Hocken AG, Marwah PK: Iatrogenic contribution to anaemia of chronic renal failure. *Lancet* 1:164-165, 1971
36. Linton AL, Clark WF, Dreidger AA, Werb R, Lindsay RM: Correctable factors contributing to the anemia of dialysis patients. *Nephron* 19:95-98, 1977
37. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M: Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 22:668-676, 1993
38. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, et al: Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci* 296:171-179, 1988
39. Fisher JW: Erythropoietin: physiologic and pharmacologic aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 216:358-369, 1997



40. Kausz A, Obrador G, Pererira B: Anemia Management in patients with chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 36:S39-S51, 2000
41. Dhondt A, Vanholder R, Ringoir S: Angiotensin converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 10:2107-2109, 1995
42. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. Adv Renal Repl Ther 4:194-211, 1997
43. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. Am J Kidney Dis 27:347-354, 1996
44. Levin A: How should anemia be managed in predialysis patients? Nephrol Dial Transplant 14:66-74, 1999
45. US Renal Data System: USRDS 1998 Annual Report. National Institute of Diabetes and digestive kidney diseases, 1998
46. Foley RN, Parfrey PS, Hamett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int 47:186-192, 1995
47. Hamett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int 47:884-890, 1995
48. Stivelman JC: Benefits of anemia treatment on cognitive function. Nephrol Dial Transplant 15:29-35, 2000
49. Valderrábano F: Quality of life benefits of early anemia treatment. Nephrol Dial Transplant 15:23-28, 2000

50. NKF, K/DOQI: Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. . Am J Kidney Dis 37:S182-S238, 2001
51. Valderrábano F, Hörl WH, Jacobs C, Macdougall I: European Survey on Anemia Management. Nephrol Dial Transplant 15: 2000
52. Eschbach JW, Egrie J, Downing M, Browne J, Adamson JW: Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 316:73-78, 1987
53. Marsh J, Brown W, Wolcott D, Carr C, Harper R, Schweitzer S, Nissenson A: rHuEPO treatment improves brain and cognitive function in anemic dialysis patients. Kidney Int 39:155-163, 1991
54. Frankenfield D, Johnson CA, Wish JB, Rocco MV, Madome F, Owen WF Jr: Anaemia management of adult hemodialysis patients in the US: results from the ESRD Core Indicators Project. Kidney Int 57:578-589, 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN