

Frecuencia de anemia y principales etiologías en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad renal crónica sin terapia dialítica

The frequency of anemia and main etiologies in patients with recently diagnosed chronic kidney disease without dialysis

CÉSAR AUGUSTO RESTREPO-VALENCIA, JOSÉ ARNOBY CHACÓN-CARDONA,
CARLOS HERNÁN RESTREPO-DUQUE • MANIZALES (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2861>

Resumen

Introducción: la prevalencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica no dialítica (ERCND) afecta a un alto porcentaje de la población, y es mayor a menor tasa de filtración glomerular (TFG). Diversos factores están implicados en su etiología.

Objetivo: evaluar la frecuencia de anemia en pacientes con ERCND en un programa de nefroprotección a través de sus diferentes estadios y sus principales etiologías, analizar el déficit global de hierro en ese grupo de pacientes, independientemente de si presentaban o no anemia.

Material y métodos: pacientes interconsultados al servicio de nefrología por deterioro en la función renal, o presencia de tasa de filtración glomerular (TFG) más baja que la esperada para la edad, atendidos durante el periodo de enero de 2018 a enero de 2022 en la consulta de nefrología del Hospital de Caldas-Universidad de Caldas y quienes cumplieron con criterios compatibles con enfermedad renal crónica. A todos ellos se les solicitaron exámenes que permitieron identificar si presentaban anemia, su más probable origen y déficit de hierro independientemente de su TFG.

Resultados: mil trescientos veintinueve pacientes fueron evaluados, 725 pacientes fueron finalmente incluidos. El 67% se encontraron en estadio 3 de ERC, con un promedio de edad cercano a los 64 años. Independientemente de si presentaban anemia se encontró déficit absoluto de hierro en 10.7%, funcional 5.8%, de ácido fólico 0.6%, y de vitamina B12 en 13.5% de los pacientes. La hemoglobina se redujo progresivamente a partir del estadio 2, llegando a un valor promedio entre 11.5 y 9.6 para los estadios 4 y 5 respectivamente. Se encontró hiperparatiroidismo en 36.3% de los pacientes, observándose que a medida que la TFG se reducía caía de forma significativa los niveles de vitamina D. La anemia fue detectada en 18.62% de los pacientes, afectando más a los pacientes de los estadios 4 y 5, con un porcentaje de 41.25 - 85% respectivamente. En este grupo se encontró déficit absoluto de hierro en 23.0% y funcional 9.6%. El déficit de ácido fólico solo estuvo presente en 0.74% y de vitamina B12 en 11.9%. Valores de PTH compatible con hiperparatiroidismo en pacientes anémicos estuvo presente en 56.30% con menores valores de vitamina D a más baja TFG.

Conclusiones: la anemia afecta a una población importante de pacientes con ERCND, siendo su frecuencia mayor a más bajas TFG. Su etiología es variable, destacándose el déficit de hierro, vitamina B12 e hiperparatiroidismo secundario. (*Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2861>).

Palabras clave: *enfermedad renal crónica, anemia, hierro, hiperparatiroidismo.*

Abstract

Introduction: the prevalence of anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease (NDCKD) affects a large percentage of the population and is higher at lower glomerular filtration rates (GFRs). Various factors are involved in its etiology.

Dr. César Augusto Restrepo-Valencia: Internista, Nefrólogo. Profesor Titular Universidad de Caldas; Dr. José Arnooby Chacón-Cardona: Profesor Titular Universidad de Caldas; Dr. Carlos Hernán Restrepo-Duque: Médico General. MSc (c) en Salud Sexual y Reproductiva. Manizales (Colombia).

Correspondencia: Dr. César Augusto Restrepo-Valencia. Manizales (Colombia).

E-Mail: caugustorv@une.net.co

Recibido: 06/II/2023 Aceptado: 11/IX/2023

Objective: to evaluate the frequency of anemia in patients with NDCKD in a nephroprotection program throughout their different stages and main etiologies, and analyze the overall iron deficiency in this group of patients, regardless of whether they had anemia.

Materials and method: patients referred to the nephrology service due to impaired kidney function or a lower-than-expected GFR for their age, seen between January 2018 and January 2022 in the nephrology department at Hospital de Caldas-Universidad de Caldas, and who met the criteria for chronic kidney disease. They all underwent testing which showed if they had anemia, its most likely origin and their iron deficiency regardless of their GFR.

Results: one thousand three hundred twenty-nine patients were evaluated, with 725 ultimately included. Sixty-seven percent were in Stage 3 CKD, with an average age of approximately 64 years. Regardless of their anemia status, an absolute iron deficiency was found in 10.7%, a functional deficiency in 5.8%, folic acid deficiency in 0.6%, and vitamin B12 deficiency in 13.5% of the patients. Hemoglobin progressively decreased beginning at Stage 2, reaching an average level of 11.5 to 9.6 in Stages 4 and 5, respectively. Hyperparathyroidism was found in 36.3% of the patients, with vitamin D levels falling significantly as the GFR decreased. Anemia was found in 18.62% of the patients, with Stage 4 and 5 patients affected more often (41.25 - 85%, respectively). In this group, 23.0% had an absolute iron deficiency and 9.6% a functional deficiency. Only 0.74% had folic acid deficiency, and 11.9% had vitamin B12 deficiency. Altogether, 56.30% of anemic patients had PTH values compatible with hyperparathyroidism, with lower vitamin D levels at lower GFRs.

Conclusions: anemia affects a significant proportion of patients with NDCKD and is more frequent at lower GFRs. Its etiology varies, with notable iron deficiency, vitamin B12 deficiency and secondary hyperparathyroidism. (*Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2861>).

Keywords: *chronic kidney disease, anemia, iron, hyperparathyroidism.*

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define según las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*) por la presencia de daño renal que persiste por más de tres meses (1). En ese grupo de pacientes sin tratamiento dialítico se considera que existe anemia en adultos y niños mayores de 15 años si la hemoglobina es menor a 13 g/dL en hombres, y menor a 12 g/dL en mujeres (2). Su prevalencia aumenta a medida que se reduce la TFG, afectando entre 50.5 y 53.4% de los pacientes con ERC estadios 4 y 5 respectivamente (3). Su origen es multifactorial, existiendo la tendencia a pensar que es generalmente por déficit de eritropoyetina, pero otros factores están implicados como disminución absoluta o relativa (funcional) de hierro, reducción en la vida media de eritrocitos, déficits vitamínicos (ácido fólico, vitamina B12) e hiperparatiroidismo no controlado (4-7).

La presencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica no dialítica (ERCND) puede dar lugar a una serie de complicaciones, entre las que se incluye aceleración del deterioro renal (8,9), afectación en la calidad de vida (10), mayor número de hospitalizaciones con estancias más prolongadas (11) y menor sobrevida a largo plazo (12-14).

En este estudio se evaluó la frecuencia de anemia en pacientes con ERCND, a través de sus diferentes estadios y sus principales etiologías. También se analizó el déficit global de hierro en el grupo de pacientes con ERCND independientemente de si presentaban o no anemia, ante

la evidencia reciente de la importancia de ser tratado en grupos especiales como pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (15).

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes interconsultados al servicio de nefrología por deterioro en la función renal, o presencia de tasa de filtración glomerular (TFG) más baja que la esperada para la edad, atendidos durante el periodo de enero del 2018 a enero de 2022 en la consulta de nefrología del Hospital de Caldas-Universidad de Caldas. De ellos se seleccionaron los pacientes portadores de ERC estadios 1-5 (según el valor arrojado de TFG calculada por fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)), con base en el resultado de estudios imagenológicos, reporte de biopsia renal, o presencia de otros criterios según las guías KDIGO (1). Ese grupo de pacientes fueron ingresados posteriormente a un programa de nefroprotección, cuyo propósito fue enlentecer la progresión del daño renal.

A todos ellos, independientemente de la TFG y como parte del programa centralizándose en estudios hematológicos, se les solicitó los siguientes exámenes: hemograma completo (incluida hemoglobina, VCM, CHCM, RDW, WBC y plaquetas), hierro sérico, ferritina, %saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B12, y PTH.

Se consideró que los pacientes presentaban anemia, en hombres se detectó una hemoglobina menor a 13 g/dL y en mujeres menor a 12 g/dL. Se consideró que existía déficit

Tabla 1. Características de los pacientes según el grado de ERC.

Característica	ERC					P*
	1 n=3	2 n=142	3 n=486	4 n=80	5 n=14	
Edad, mediana - RIC	18(18-22)	54 (17 – 66.5)	64 (27 – 73)	64.5 (30 – 75)	63 (40 – 67.5)	NA
Sexo, n - %						NA
Femenino	3 (0.75%)	80 (18.6%)	289 (67.2%)	48 (11.2%)	10 (2.3%)	
Masculino	0 (0.0%)	62 (21.0%)	197 (66.8%)	32 (10.9%)	4 (1.4%)	
Anemia, n - %						
NO	2 (0.34%)	133 (22.5%)	406 (68.8%)	47 (8.0%)	2 (0.34%)	
SI	1 (0.74%)	9 (6.7%)	80 (59.3%)	33 (24.4%)	12 (8.9%)	
Hemoglobina, mediana - RIC	12 (11.2 – 15.3)	13.4 (11.2 – 14.5)	12.8 (9.1 – 13.9)	11.5 (9.4 – 12.7)	9.6 (8.1 – 11.2)	0.000
Hierro sérico, mediana – RIC	31.6 (31.6 – 81.2)	69.2 (19.8 – 92.3)	65.3 (12.7 – 84.5)	54 (25.1 – 70.0)	55.0 (22.0 – 64.7)	0.000
Ferritina, mediana – RIC	5.1 (5.1 – 28.2)	62.0 (6.7 – 109.0)	57.4 (3.5 – 105.4)	75.5 (9.3 – 129.0)	67.0 (32.4 – 187.5)	0.031
% sat transferrina, mediana – RIC	6.6 (6.6 – 23.6)	23.4 (6.0 – 29.6)	21.3 (4.2 – 27.4)	20.2 (7.4 – 24.7)	21.2 (12.8 – 25.7)	0.01
PTH mediana – RIC	36.1 (13.5 – 39.5)	49.3 (34.7 – 62.0)	54.1 (41.7 – 74.9)	97.4 (63.3 – 145.0)	222.0 (159.0 – 278.0)	0.01
Vitamina D mediana – RIC	31.0 (18.9 – 31.6)	26.9 (22.0 – 34.9)	26.3 (20.7 – 32.7)	25.3 (19.1 – 31.4)	13.1 (10.4 – 16.5)	0.02

RIC: rango intercuartílico. *Wilcoxon.

de ácido fólico cuando sus niveles séricos eran menores de 3 ng/mL, para vitamina B12 menores de 300 pg/mL, hiperparatiroidismo por PTH mayor de 65 pg/mL.

Deficiencia absoluta de hierro se definió por la detección de ferritina menor a 30 ng/mL, independientemente del valor del porcentaje (%) de saturación de transferrina y déficit funcional de hierro por la presencia de ferritina mayor de 100 ng/mL, con saturación de transferrina menor de 20%.

Resultados

Un total de 1329 pacientes fueron evaluados, 604 no cumplieron con criterios para ERC, o no se practicaron todos los exámenes solicitados, 725 pacientes fueron finalmente incluidos. Al clasificarlos de acuerdo con su TFG calculada por MDRD se distribuyeron como se informa en la Tabla 1, siendo el estadio 3 con el mayor número de pacientes y con un promedio de edad cercano a los 64 años.

Global e independientemente de si presentaban anemia en los 725 pacientes, se encontró los siguientes déficits: ab-

suelto de hierro en 78 (10.7%), funcional 42 (5.8%), ácido fólico 4 (0.6%) y 98 con déficit de vitamina B12 (13.5%). La hemoglobina se redujo progresivamente a partir del estadio 2, llegando a un valor promedio de 11.5-9.6 para

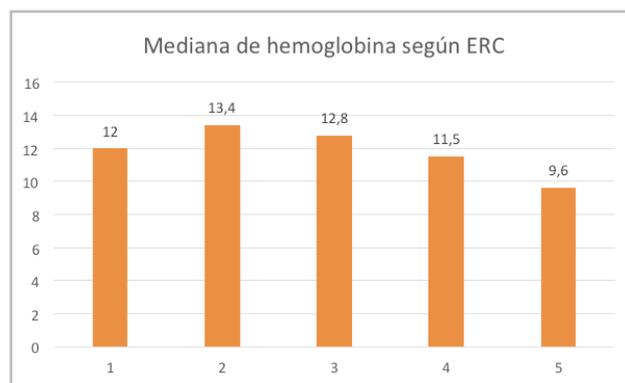


Figura 1. Mediana de hemoglobina en todos los pacientes con ERC.

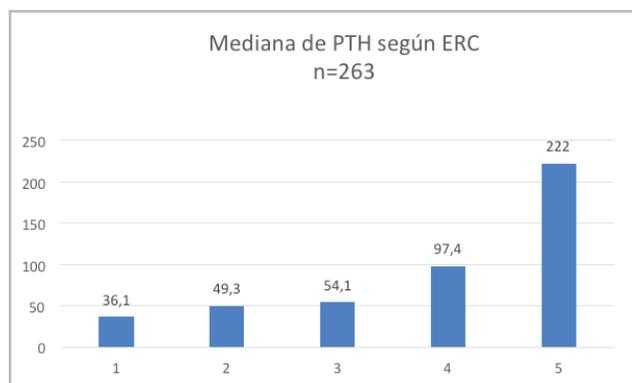


Figura 2. Nivel de PTH según etapa de ERC.

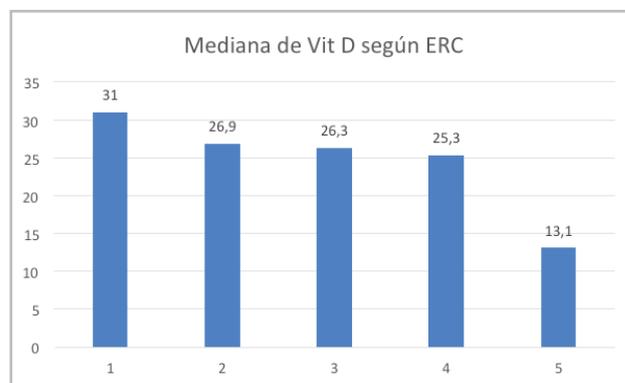


Figura 3. Niveles de vitamina D según etapa de ERC.

Tabla 2. Características de los pacientes con anemia según el grado de ERC. Se excluye la categoría de ERC 1, dado que solo se presentó un paciente con anemia.

Característica	ERC				P*
	2 n=9	3 n=80	4 n=33	5 n=12	
Edad, mediana - RIC	48.0 (25.0 – 73.0)	66.0 (31.0 – 73.0)	64.0 (34.0 – 74.0)	59.5 (40.0 – 67.5)	0.468
Sexo, n - %					NA
Femenino	6 (8.0%)	45 (60.0%)	15 (20.0%)	8 (10.7%)	
Masculino	3 (5.0%)	35 (58.3%)	18 (30.0%)	4 (6.7%)	
Hemoglobina, mediana - RIC	10.7 (10.3 – 11.6)	10.5 (9.1 – 11.4)	10.7 (9.4 – 11.4)	9.5 (8.1 – 10.7)	0.427
Hierro sérico, mediana - RIC	24.0 (19.8 – 56.1)	39.4 (15.9 – 56.2)	48.0 (27.9 – 59.0)	54.5 (22.0 – 61.5)	0.522
Ferritina, mediana - RIC	25.7 (6.7 – 98.0)	28.0 (3.5 – 62.0)	52.1 (9.3 – 130.0)	66.6 (32.4 – 152.0)	0.015
% sat transferrina, mediana - RIC	7.9 (5.9 – 17.5)	12.1 (4.2 – 20.2)	18.1 (7.9 – 25.6)	18.7 (12.8 – 22.9)	0.024
Déficit de hierro, n - %					NA
Absoluto	3 (9.7%)	21 (67.8%)	6 (19.4%)	0 (0.0%)	
Funcional	1 (7.7%)	8 (61.5%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	
Sin déficit	5 (5.5%)	51 (56.0)	25 (27.5%)	10 (11.0%)	
Déficit de Vit B 12					NA
NO	8 (6.7%)	71 (59.7%)	28 (23.5%)	11 (9.2%)	
SI	1 (6.3%)	9 (56.3%)	5 (31.3%)	1 (6.3%)	
PTH, mediana - RIC	47.0 (44.3 – 72.8)	63.2 (39.9 – 90.6)	90.0 (81.1 – 141.5)	191 (117.0 – 265.0)	0.001
Vitamina D, mediana - RIC	20.6 (17.1 – 26.6)	27.1 (21.4 – 35.0)	26.3 (20.5 – 35.5)	13.1 (10.4 – 16.5)	0.021

RIC: rango intercuartílico. *Wilcoxon.

los estadios 4 y 5 respectivamente, aunque en el estadio 1 solo se incluyeron tres pacientes (Figura 1).

Se encontraron valores de PTH compatible con hiperparatiroidismo en 263 pacientes (36.3%), observándose elevación progresiva de la PTH a medida que la TFG se reducía, y caída significativa de los niveles de vitamina D (Figuras 2 y 3).

Anemia fue detectada en 135 pacientes (18.62%), afectando más a los pacientes de los estadios 4 y 5 con un porcentaje entre 41.25 y 85% respectivamente (Tabla 1).

En este grupo de pacientes con anemia se encontró los siguientes déficits: absoluto de hierro en 31 (23.0%), funcional 13 (9.6%). El déficit absoluto y funcional afectó principalmente a los pacientes del estadio 3, en quienes se concentró entre 67.8 y 61.5% respectivamente del total. Déficit de ácido fólico solo estuvo presente en un paciente (0.74%).

En 16 pacientes se encontró déficit de vitamina B12 (11.9%), siendo afectados principalmente los estadios 3 y 4.

Valores de PTH compatible con hiperparatiroidismo en pacientes anémicos estuvo presente en 76 pacientes (56.30%). La vitamina D en este grupo de pacientes anémicos presentó una media de 27.25 (DS: 10.87). De forma semejante al total de pacientes se observó mayor elevación en los valores de PTH y menores valores de vitamina D a más baja TFG.

Discusión

La presencia de anemia en paciente con ERCND lleva a diversas complicaciones, las cuales se evitan con un trata-

miento adecuado. Establecer su etiología representa el reto más importante para los médicos que atienden a este grupo de pacientes. En ellos se ha documentado déficit global de hierro en 40% de las mujeres y 21% de los hombres, pero la incidencia puede llegar de 59-69% respectivamente cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor de 20 mL/minuto (16, 17). El déficit de hierro puede ser: absoluto cuando la cantidad de hierro en el hígado, bazo y médula ósea está bajo, o funcional con adecuados almacenamientos de hierro corporal, pero con incapacidad para ser suministrado para la eritropoyesis.

Las principales causas de déficit absoluto de hierro en la ERCND son: pérdidas excesivas de sangre (principalmente gastrointestinales), inadecuada toma de hierro (dieta deficiente), e inadecuada absorción de hierro. A esta última contribuye los altos niveles de hepcidina, los cuales son comunes en la ERC (18). Déficit funcional ocurre en la ERC por ser generadora de un estado inflamatorio crónico, el cual estimula la síntesis hepática de hepcidina, dando lugar esta última a internalización de la ferroportina, con incapacidad para la exportación de hierro a partir de las células de almacenamiento (enterocitos, macrófagos) (19).

La guía KDIGO para el manejo de anemia en pacientes con ERCND sugiere restringir la evaluación y monitorización de los almacenamientos de hierro solo a pacientes con anemia, en quienes se está considerando la posibilidad de iniciar agentes estimulantes de la eritropoyesis (2). Lo anterior puede dejar un grupo grande de pacientes con requerimientos de hierro en ausencia de anemia, en quienes se puede necesitar su tratamiento, aspecto relevante ante la

reciente evidencia de beneficios cardiovasculares que ofrece la terapia con hierro parenteral en pacientes con insuficiencia cardíaca (20, 21).

En nuestro estudio encontramos globalmente déficits absoluto de hierro en 10.7% de los pacientes y funcional en 5.8%. Déficit de ácido fólico solo en 0.6%, y de vitamina B12 en 13.5%. Valores de PTH compatible con hiperparatiroidismo en 36.3%, lo cual sugiere que la determinación de estas variables debería ser rutinaria en todos los pacientes con ERC independientemente de su estadio.

Aunque anemia solo se detectó en 18.62% de los pacientes, su incidencia aumentó a medida que la TFG se reducía. En relación a su etiología encontramos déficit absoluto de hierro en 23.0% y funcional 9.6% de los pacientes, una cifra relativamente baja en comparación con otros reportes internacionales (16, 17). El déficit de ácido fólico solo estuvo presente en 0.74%, y el de vitamina B12 en 11.9%, siendo afectados principalmente los estadios 3 y 4. Es probable que el alto consumo de IBP sea la causa en este grupo de pacientes, aunque en la población de pacientes con ERC en terapia dialítica no se ha visto que sea importante (22). El hiperparatiroidismo afectó a 56.30% de los pacientes anémicos, y su prevalencia fue mayor a más baja TFG, lo cual refleja el diagnóstico tardío de la ERC y ausencia de consultas por especialistas en años anteriores. Datos semejantes reportamos en otros estudios de observación, resaltándose la importancia del déficit de vitamina D, diagnóstico precoz y tratamiento adecuado según el valor de la TFG (23, 24).

Se concluye que la anemia afecta a un porcentaje importante de pacientes con ERC, y en su etiología intervienen diversas variables, las cuales se deberían evaluar en todos los pacientes con ERC independientemente de su TFG, lográndose con ello aportar un tratamiento adecuado. El déficit de hierro absoluto y funcional también afecta globalmente a todos los pacientes con ERC, requiriéndose con frecuencia la utilización de hierro, el cual idealmente se debería administrar en forma parenteral (25).

Referencias

- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney international supplements*. 2013; **3**: 19–62.
- Chapter 1. Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int supplements* 2012; **2**:288-291
- Stauffer M, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *Plos One* 2014; **9**: e84943
- Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;**8**:642296
- Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2020;**13**:613-624
- Babbitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;**23**:1631-1634
- A Sikole. Pathogenesis of anemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses* 2000; **54**: 236-238
- Keane WF, Brenner BM, Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; **63**: 1499-1507
- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slow the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003; **66**: 753-760
- Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish cooperative renal patients quality of life study group of the Spanish society of nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 335-342
- Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1309-1316
- Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Kee M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; **63**: 1908-1914
- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 610-619
- Thorp ML; Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2009; **14**:240-246
- Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* 2018;**138**:80-98
- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associate with chronic renal insufficiency among adults in the united states: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 504-510
- Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the national health and nutritional examination survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 57-61
- Swinkels D, Wetzels JFM. Hepcidin: a new tool in the management of anemia in patients with chronic kidney disease?. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 2450-2453
- Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 394-400
- Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron supplementation improves cardiovascular outcomes in patients with heart failure. *Am J Med* 2019; **132**: 955–963,
- Anker SD, Kirwan BA, Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; **20**: 125–133
- Restrepo Duque CH, Botello Jaimes JJ, Lopez Castro LM, Aguirre Arango JV, Restrepo CA. Impacto de los inhibidores de la bomba de protones en los niveles de vitamina B12 en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis: Experiencia de un centro en Manizales, Colombia. *Acta Med Colomb* 2017;**42**(3):172-9.
- Restrepo VCA, Aguirre AJV. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2–5. *Colomb Med (Cali)* 2016; **47**: 160–166.
- Restrepo-Valencia CA, Aguirre-Arango JV, Musso CG. Effectiveness of native vitamin D therapy in patients with chronic kidney disease stage3 and hypovitaminosis D in Colombia, South America. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2019; **6**: 241-250.
- Restrepo-Valencia CA, Chacón-Cardona JA, Giraldo-Muñoz CA. Experiencia con hierro carboximaltosa para corregir deficiencia de hierro en pacientes con ERC sin terapia dialítica. *Nefro Latinoam*. 2022;**19**:6-12.

