

Efecto de la suplementación de Hierro, L-Carnitina y probióticos sobre perfil de lípidos, estado hematológico, PCR y síntomas gastrointestinales en pacientes mexicanos con ERC en hemodiálisis: estudio tipo exploratorio de antes y después.

Rocha Gloria¹, Alanís Itzel², Jiménez Daniel², Herrera José²

¹Laboratorio Desacaf Biotec; ²Clínica Diamante, Zacatecas

Autor por correspondencia: grocha@desacaf.com.mx

Resumen:

La enfermedad renal crónica (ERC), considerada un problema de salud pública importante, conlleva varias complicaciones, que van apareciendo mientras progresa la enfermedad, entre las que destaca la Anemia.

La Anemia, es una complicación común con causas multifactoriales en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y los tratamientos se han centrado en la estimulación de eritropoyesis, suplementación con Hierro y transfusiones sanguíneas, sin embargo, el tratamiento sigue siendo una vertiente de investigación.

El objetivo de nuestro estudio es observar el efecto de la suplementación de hierro, L-Carnitina y probióticos sobre perfil de lípidos, estado hematológico y PCR en pacientes con ERC en hemodiálisis.

Introducción:

La enfermedad renal crónica (ERC), considerada un problema de salud pública importante, conlleva varias complicaciones (figura 1), que van apareciendo mientras progresa la enfermedad, entre las que destaca la Anemia.

En pacientes con ERC, la anemia se define como la situación en la que la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre se encuentra 2 desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo.¹

Causas de Anemia

La disfunción renal, por sí sola, propicia la disminución de la producción de eritropoyetina, este podría considerarse inicialmente entre las causas de Anemia en la población renal, sin embargo, se deben contemplar otros causantes, deficiencia de B12 y folatos, resistencia a la eritropoyetina, toxinas inflamatorias, hiperparatiroidismo, deficiencia de

hierro, aumento de hepcidina y acumulación de toxinas urémicas.²

Los riñones son de los encargados en la producción adecuada de Eritropoyetina (EPO), las células peritubulares renales que producen eritropoyetina se atrofian o lesionan parcial o totalmente conforme la enfermedad renal progresa, generando así la deficiencia de EPO.³

Desde etapas tempranas de la enfermedad, los pacientes tienden a tener deficiencia de vitaminas y minerales, derivado de una ingesta alimentaria disminuida, pérdidas durante la terapia sustitutiva o alteraciones en el metabolismo de vitaminas debido al efecto de las toxinas urémicas⁴, entre las vitaminas deficientes se encuentran folatos y B12, dos vitaminas involucradas en la producción adecuada de glóbulos rojos. Cuando hay deficiencia, los glóbulos rojos suelen ser grandes y anormales.

La resistencia a la Eritropoyetina, es generada cuando los pacientes no alcanzan niveles adecuados de hemoglobina, aun cuando las dosis de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) son elevadas.⁵ Las causas que generan la resistencia a la eritropoyetina siguen sin ser claros, sin embargo, se mencionan algunas como deficiencia de Zinc, deficiencia de Hierro, hemólisis, procesos inflamatorios, neoplásicos o infecciones, toxicidad por fármacos, aluminio, hiperparatiroidismo, diálisis y otros.⁶

La deficiencia de hierro aumenta significativamente el riesgo de anemia en ERC, tal es generada por escasez en las reservas de hierro de forma absoluta o funcional por pérdida de sangre, absorción deficiente de hierro e inflamación crónica.⁷

Otra de las causas de Anemia por mencionar es el exceso de hepcidina, la hepcidina es una proteína reguladora de hierro y mientras más avanza la enfermedad aumentan los niveles de hepcidina y disminuye la absorción de hierro, es así, como el equilibrar los niveles de hepcidina puede favorecer la disminución de anemia en el paciente con ERC.⁸

Tratamiento de Anemia

La anemia se ha tratado con hierro, agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) y transfusiones de glóbulos rojos en caso de ser necesario, el tratamiento depende de la gravedad de la anemia, sin embargo, sigue siendo un tratamiento asueto y la dosificación sigue sin ser precisa.⁹

Entre las terapias coadyuvantes del tratamiento de Anemia se ha identificado el uso de L-Carnitina, la cual ha demostrado mejorar peso seco, IMC, albúmina, hemoglobina y una reducción de colesterol y triglicéridos en pacientes con Enfermedad Renal.¹⁰¹¹¹²

La L-Carnitina como función primordial es la producción de energía, así como la de actuar como antioxidante, al reducir la peroxidación lipídica y, por ende, reduce el daño potencial a la membrana

celular durante el estrés oxidativo, sin embargo, en pacientes con ERC está suele estar disminuida.

La suplementación con L-Carnitina puede ser una buena alternativa para disminuir el uso de EPO en pacientes en terapia sustitutiva, resultaría un mayor costo beneficio para el paciente; sin embargo, es conveniente seguir investigando al respecto.

Métodos

El protocolo de investigación se realizó en la Clínica de hemodiálisis Diamante, Guadalupe en Zacatecas, en el periodo de julio 2021 a Marzo del 2022.

Para la selección de la muestra se realizó un muestreo no probabilístico al azar, los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes que lleven más de 6 meses asistiendo a terapia de hemodiálisis.
- Pacientes que no cursen con antibioterapia.
- Pacientes dependientes móviles.
- Pacientes con niveles disminuidos de hemoglobina >13.2 g/dL.
- Pacientes sin terapia de Fe vía oral.

La muestra fue de 30 pacientes, quienes firmaron el consentimiento informado para participar en el protocolo de investigación.

La población se dividió en grupos, control y placebo de probiótico *Bifidobacteria Longum* y *Lactobacillus Rhamnosus* e Inulina de Agave, con la finalidad de evaluar sintomatología gastrointestinal con y sin simbióticos

El total de la población consumía 1 g de L-Carnitina con 60 mg de Hierro durante el día.

Se realizaron 3 intervenciones al paciente: una al inicio del estudio, una media y otra al finalizar la suplementación con el probiótico (placebo o control) y Carnitina con Hierro; se realizó medición corporal

con un modelo de cinco compartimentos de un analizador de impedancia bioeléctrica (Biodynamic BIA 450; Biodynamic Corp., Seattle, WA) con una corriente eléctrica de 50 kHz. Se realizó una valoración de desgaste energético - proteico, valoración de análisis de laboratorio y cuestionario de sintomatología gastrointestinal urémica y calidad de vida.

Se entregaron los frascos de probióticos mensualmente y se realizó un pase de visita en sala de hemodiálisis para reforzar apego al tratamiento y preguntar sintomatología gastrointestinal.

El apego al tratamiento se evaluó solicitando los frascos del paciente vacíos y un registro diario de toma de suplemento.

Al finalizar la suplementación de 6 meses se realizó un análisis de resultados con el paquete estadístico Stata versión 16.

Los instrumentos para la recolección de datos fueron los siguientes:

- Medición corporal con un modelo de cinco compartimentos de un analizador de impedancia bioeléctrica (Biodynamic BIA 450; Biodynamic Corp., Seattle, WA) con una corriente eléctrica de 50 kHz.
- Laboratorios clínicos trimestrales del periodo de inicio de suplementación a la culminación del estudio: hemoglobina, Hierro, Captación Total de Fijación de Hierro, creatinina, ácido úrico, urea, BUN, albumina, glucosa, perfil de lípidos, triglicéridos, potasio, y fósforo.
- Recordatorio de alimentos de 24 horas, de un día que no asisten a la terapia, se contabilizaron calorías y proteínas y se obtuvieron en cada medición.
- Criterios diagnósticos de Desgaste energético – proteico.
- Cuestionario de sintomatología gastrointestinal, se realizó un cuestionario al inicio, medio y final de la intervención.

Cuestionario de calidad de vida, se realizó un cuestionario al inicio, medio y final de la intervención.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA versión 16, se usaron medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo de la distribución de las variables para presentar los datos. Las variables paramétricas con distribución normal fueron reportadas en medias \pm desviación estándar y distribuciones no paramétricas en medianas y rango intercuartil. Las variables nominales fueron reportadas en porcentajes. Para conocer las diferencias entre los porcentajes de cambio se utilizó una prueba t en las variables con distribución normal y la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas con distribución no paramétrica. Para conocer las diferencias en la frecuencia de la sintomatología representada en porcentajes tanto en la medición basal y en la medición final una prueba χ^2 . Para conocer las diferencias en el mismo grupo de intervención entre la medición basal vs la final se utilizó para variables cuantitativas con distribución normal la prueba t pareada y en las no paramétricas la prueba Wilcoxon, en cuanto a los porcentajes de las variables nominales una prueba de Mc Nemar. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

Resultados

En la tabla 1 se muestra las características generales de la población, ambos grupos de intervención son similares, no hay diferencias significativas dentro de los indicadores antropométricos, de peso los pacientes presentaban un peso de 62.34 ± 15.52 Kg e IMC de 23.56 ± 4.28 Kg/m².

En la tabla 2 se presenta el comportamiento al inicio y final del estudio en cuanto a composición corporal.

Tabla 1. Características generales de la población.

Variables	Población Total	Grupo A Media \pm	Grupo B Media \pm	p
-----------	-----------------	---------------------	---------------------	---

	Media ± Desviación Estándar	Desviación Estándar	Desviación Estándar		Talla (metros)	1.61± 0.12	1.59± 0.13	1.64± 0.11	0.33
					IMC (kg/talla ²)	23.56± 4.28	23.58± 1.11	23.54± 1.52	0.98
Edad (años)	45± 17	48± 21.44	42± 9.45	0.42	Creatinina Sérica (mg/dl)	9.1 (7.4- 10.3)	8.54 (7.51- 9.57)	10.65 (8.30- 12.99)	0.08
Sexo (F/M)	n (%)	n (%)	n (%)						
Mujeres	7 (30)	5 (56.52)	2 (20)	0.36	Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	52.28± 13.48	51.01± 13.87	53.93± 13.49	0.61
Hombres	16 (69)	8 (24.78)	8 (80)						
Peso (Kg)	62.34±15.52	60.92±16.35	64.2±15.03	0.62					

Tabla 2. Composición corporal.

Parámetro	GRUPO A			GRUPO B			*p
	Media±D.E.			Media±D.E.			
	Mediana (RIC)			Mediana (RIC)			
	Mediana (RIC)			Mediana (RIC)			
	BASAL	FINAL	P	BASAL	FINAL	P	
PESO SECO (kg) n=43	60.92± 16.35	62.79± 16.31	0.28	64.2± 15.03	64.4± 14.80	0.83	0.28
ANGULO DE FASE	3.86±.94	4.27±1.07	0.35	4.45±1.25	4.88±1.92	0.35	0.17
IMC (kg/talla ²)	23.58±4.02	23.54±4.81	0.16	24.59±5.34	23.97±4.92	0.1	0.06

De acuerdo con los laboratorios del estado anémico reportados en la tabla 3 se obtuvo una importancia en la hemoglobina después de la intervención que se hizo con la suplementación de L-Carnitina, Hierro en la población total, como también en la tabla 4 podemos apreciar que se obtuvieron resultados significativos en la albúmina, colesterol LDL y HDL al igual que en sodio en ambos grupos y en la población total.

En cuanto a sintomatología gastrointestinal, se puede observar en la tabla 5 sin diferencias significativas entre grupos, sólo hay mejoría significativa en estreñimiento de inicio a fin de la intervención, lo cual podría deberse al consumo del simbiótico.

Los resultados dietéticos señalan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B y al final del estudio en la población total. Se muestra incremento en calorías totales, carbohidratos y proteína (Tabla 6.)

Finalmente, en calidad de vida, el grupo A y B no reflejan diferencias estadísticamente significativas, solo se observaron resultados significativos al final del estudio en la población total con mayor puntaje en sintomatología por la enfermedad.

Tabla 3. Laboratorios estado anémico

Parámetro	POBLACIÓN TOTAL		*p
	Media±D.E.		
	Mediana (RIC)		
	Mediana (RIC)		
	BASAL	FINAL	
Hb (g)	9.20± 2.03	10.82± 2.29	0.0002
CTFH (mcg/dL)	213.66± 51.88	213.35± 48.59	0.97
Fe (mcg/dL)	60.11± 39.75	60.56± 28.16	0.18

Tabla 4. Resultados de laboratorio antes y después del estudio.

Parámetro	GRUPO A			GRUPO B			*p
	Media±D.E.			Media±D.E.			
	Mediana (RIC)			Mediana (RIC)			
	Mediana (RIC)			Mediana (RIC)			
	BASAL	FINAL	P	BASAL	FINAL	P	
Albúmina (g/dL)	3.33 (.65)	3.79 (.54)	0.2	3.63 (.65)	4.11 (.51)	0.17	0.0002
Glucosa (mg/dL)	95.76 (11.89)	116.38 (46.52)	0.68	134.3 (84.65)	143.9 (83.56)	0.27	0.36
Colesterol total (mg/dL)	146.15 (35.65)	162.69 (52.28)	0.12	121.6 (30.041)	128.1 (41.28)	0.42	0.07
Triglicéridos (mg/dL)	98.61 (33.32)	129.92 (69.32)	0.06	182.2 (102.69)	155.3 (132.03)	0.26	0.67
C-HDL (mg/dL)	35 (10.49)	47.84 (12.77)	0.001	33 (6.81)	41 (11.62)	0.04	0.001
C-LDL (mg/dL)	102.69 (33.99)	85.84 (33.35)	0.02	83.3 (35.48)	52.7 (16.21)	0.02	0.001
Ácido Úrico (mg/dL)	4.86 (.77)	4.43 (.66)	0.09	6 (1.06)	5.8 (1.18)	0.54	0.09
Fósforo (mg/dL)	4.13 (1.19)	4.08 (1.08)	0.9	4.5 (1.87)	4.62 (1.37)	0.72	0.92
Potasio (mg/dL)	5.23 (1.12)	5.05 (.58)	0.65	5.31 (.53)	5.4 (.71)	0.64	0.79
Sodio (mg/dL)	140.53 (2.43)	138.07 (2.05)	0.0005	142.2 (1.61)	138.5 (2.87)	0.0007	0.001
Urea (mg/dL)	109.18 (29.67)	103.62 (27.38)	0.59	115.43 (28.88)	119.9 (28.81)	0.64	0.86
BUN (mg/dL)	51.01 (13.87)	48.39 (12.85)	0.59	53.93 (13.49)	56.02 (13.46)	0.64	0.86
Creatinina (mg/dL)	8.54 (1.70)	7.86 (1.59)	0.164	10.65 (3.28)	10.02 (2.76)	0.413	0.11
PCR (mg/dL)	16.61 (19.87)	15.38 (14.48)	0.68	14.1 (17.14)	18.5 (21.37)	0.26	0.9
TFG (ml/min)	6.16 (1.58)	6.73 (1.39)	0.18	5.49 (1.60)	5.87 (1.77)	0.44	0.11

Tabla 5. Presencia (% , [n]) y episodios (media± DE) de síntomas gastrointestinales durante el estudio.

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES							
Parámetro	GRUPO A			GRUPO B			*p
	Media±D.E.			Media±D.E.			
	BASAL	FINAL	P	BASAL	FINAL	P	
REFLUJO							
% (n)	(2) 15.38	(0) 0	0.15	(1) 10	(1) 10	0.31	0.56
Media ± DE	0.3±.75	0±0		0.1±.31	0.3±.94		
DOLOR ABDOMINAL							
% (n)	(4) 15.38	(0) 0	0.15	(2) 20	(1) 10	0.31	0.08

Media ± DE	0.3±.85	0±0		0.2±.42	0.1±.31		
INDIGESTIÓN							
% (n)	(1) 7.69	(0) 0	0.31	(1) 10	(0) 0	0.31	0.15
Media ± DE	0.15±.55	0±0		0.1±.31	0±0		
DIARREA							
% (n)	(2) 15.38	(2) 15.38	0.31	(2) 20	(2) 20	0.94	0.59
Media ± DE	0.38±.96	0.30±.35		0.5±1.08	0.7±1.49		
ESTREÑIMIENTO							
% (n)	(2) 15.38	(1) 7.69	0.15	(3) 30	(1) 10	0.15	0.04
Media ± DE	0.23±.59	0.07±.27		0.4±.69	0.1±.31		

Tabla 6. Resultados dietéticos inicial y final.

Parámetro	GRUPO A			GRUPO B			*p
	Media±D.E.			Media±D.E.			
	BASAL	FINAL	P	BASAL	FINAL	P	
Energía (Kcal)	1672.30±395.43	2087.92±574	0.0042	1885.7±308.66	2310.4±439.23	0.0044	0.0001
Energía (Kcal/Kg)	29.19±10.21	34.97±12.88	0.021	30.38±6.46	36.97±7.91	0.0029	0.0001
Carbohidratos (g)	255.15±79.97	305.84±92.69	0.006	295.1±84.83	363.7±81.53	0.0132	0.0002
Lípidos (g)	26.38±12.78	41.69±16.56	0.0089	39.3±26.63	43.35±15.47	0.6864	0.051
Proteína (g)	103.61±127.49	122.92±26.49	0.14	100.7±43.68	127.55±26.49	0.03	0.012
Poteína (g/kg)	1.80±.63	2.01±.51	0.42	1.58±.61	2.05±.50	0.043	0.039

Tabla 7. Resultados de calidad de vida inicio y final entre grupos.

Variable	Grupo A		p	Grupo B		p	P
	Inicial	Final		Inicial	Final		
	Media±D.E.			Media±D.E.			
Síntomas	92.65±9.23	94.05±9.11	0.14	95.22±8.12	96.59±6.62	0.13	0.03
Efectos de la enfermedad renal	59.85±22.92	59.86±22.92	0.01	67.18±17.93	68.13±18.51	0.19	0.18
Carga de la enfermedad renal	4.32±8.60	8.65±16.64	0.31	10±13.88	8.75±11.48	0.94	0.56
Componente físico	43.25±11.44	42.45±11.62	0.24	49.55±9.22	48.30±9.27	0.15	0.058
Componente mental	49.31±10.27	49.90±9.36	0.28	47.92±9.47	48.12±9.85	0.88	0.51

Discusión

La anemia es una complicación común de la ERC y está asociada con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, como también un aumento de la morbilidad y la progresión de la ERC.¹³

La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, la cual es una

hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de precursores de la serie roja.¹³

Nemati et al. menciona que la corrección de la anemia se asocia con mejores resultados en pacientes con ERC; la anemia se puede tratar con eritropoyetina humana recombinante pero algunos pacientes llegan a desarrollar resistencia a esta.¹⁴

Los pacientes con ERC sometidos a terapia sustitutiva renal como la hemodiálisis suelen sufrir deficiencia de L-carnitina, la cual tiene una propiedad inhibitoria sobre los marcadores inflamatorios, la peroxidación lipídica y las vías de apoptosis, además los suplementos de L-carnitina pueden aumentar los niveles de hematocrito y disminuir así el requerimiento de eritropoyetina.¹⁴

Varios estudios han demostrado que la suplementación con L-carnitina puede beneficiar a los pacientes con ERC. El autor Hurot et al. demostraron que la suplementación con L-carnitina puede aumentar los niveles de hemoglobina y hematocrito, como también disminuir el requerimiento de eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis.¹⁴

Kitamura et al. demostró que la suplementación con L-carnitina puede prolongar a vida útil de los glóbulos rojos y puede estimular la eritropoyesis al aumentar el número de colonias eritroides, como también los efectos antioxidantes y antiapoptóticos de la L-carnitina de la L-carnitina se ha descrito in vitro e in vivo y se ha demostrado que su suplementación puede aumentar la expresión hexooxigenasa y mejorar la eritropoyesis.¹⁴

La deficiencia de hierro juega un papel importante en la anemia en la ERC, ya que esto puede deberse a una escasez de reservas de hierro o una deficiencia relativa que impide el uso de las reservas de hierro disponibles. Existen varios factores que contribuyen a la deficiencia de hierro tanto absoluta y funcional en la ERC, incluyendo las pérdidas de sangre, absorción deficiente de hierro y la inflamación crónica.¹⁵

El hierro intravenoso es la vía de administración preferida en pacientes en hemodiálisis, ya que se ha demostrado un aumento significativo en los niveles de hemoglobina para el hierro intravenoso en comparación del oral, como también el hierro oral muestra algunos efectos secundarios gastrointestinales y mala absorción¹⁶. En nuestro estudio la suplementación con hierro oral trajo consigo varios beneficios a los pacientes con ERC, no padecieron ningún síntoma gastrointestinal, redujeron su perfil de lípidos, como también no sufrieron procesos inflamatorios.

Conclusiones:

Nuestro estudio ha demostrado favorecer niveles de hemoglobina, peso seco, colesterol y albúmina en

pacientes con hemodiálisis suplementados con Hierro aminoquelado vía oral (60 mg) y L-carnitina (1g). El estudio permite observar que la suplementación de L-Carnitina con Hierro puede favorecer el estado anémico del paciente. No se observaron síntomas gastrointestinales, se identificaron mejoras en calidad de vida en sintomatología y mejoras significativas en la ingesta del paciente.

REFERENCIAS:

1. Cases A., Egocheaga, MI., Tranche, T., Pallarés, P., Ojeda, R., Górriz, JLy Portolés, JM. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *nefrologia2018*;38(1):8–12.
2. Medina LF. Anemia en enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(6):660-5.
3. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med.* 2006;73 (3):289-97.
4. Pinzón, A. y Cols. Anemia en Enfermedad Renal Crónica. *iMedPub Journals*, 2021 Vol. 17 No. 2:1 doi: 10.3823/1462.
5. Drüeke TB, Parfrey PS. Resumen de la guía KDIGO sobre anemia y comentario: lectura entre la(s) línea(s) de la (guía) . *Riñón Int.* 2012; 82 (9):952–960.
6. NEFROLOGIA. Vol. XIX. Suplemento 3. 1999.
7. Santos et al. [Int J Nephrol Renovasc Dis.](#) 2020; 13: 231–237.
8. Meredith A. Atkinson & Colin T. Blanco. [Nefrología Pediátrica volumen 27](#) , paginas33–40 (2012).
9. AK Bello et al.: Enhancing optimal care for CKD-related complications. *Kidney International Supplements* (2017) 7, 122–129.
10. Martínez-Morales, JA, Raya-Jiménez, P, Monroy-Torres, R, & Daza-Benítez, L. (2016). Beneficios de la suplementación con L-carnitina en pacientes pediátricos hemodializados. Reporte de casos. *Acta pediátrica de México*, 37(5), 260-270.
11. Branimir L, Bojan K, Nikolina B. The Unexpected Effects of L-Carnitine Supplementation on Lipid Metabolism in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43:1113-1120.

12. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectina: ¿más que otra hormona de células grasas? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450
13. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, Portolés JM. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología [Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology]. *Aten Primaria*. 2018 Jan;50(1):60-64. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2017.09.007
14. Nemati A, Moghadam RA, Mazani M, Darvishi A. Effect of L-carnitine and conjugated linoleic acid supplements on haemoglobin levels and haptoglobin genotype in chronic kidney disease. *J Pak Med Assoc*. 2019 Mar;69(3):343-348. PMID: 30890825.
15. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar;31(3):456-468. doi: 10.1681/ASN.2019020213
16. Rottembourg J, Rostoker G. Utilisation des dérivés injectables du fer au cours de la maladie rénale chronique : intérêts, limites et conseils pour un bon usage [Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: Interests, limits, and recommendations for a better practice]. *Nephrol Ther*. 2015 Dec;11(7).