

de una adecuada respuesta al tratamiento a la suplementación de hierro (5,83,85,86).

Cuando encontramos niveles de ferritina bajos asociados con transferrina baja, estamos ante un déficit de hierro real; por otro lado, si hallamos niveles de ferritina altos con una transferrina baja, asociados con un aumento en el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos y niveles bajos de hemoglobina en reticulocitos, hay reservas de hierro adecuadas pero inefectivas, es decir, un déficit de hierro funcional. Es importante determinar la diferencia entre estos dos tipos de déficit de hierro, ya que son mecanismos fisiopatológicos diferentes, y en el caso del déficit de hierro funcional, aumenta el estrés oxidativo y el riesgo de infección. Además, si no se diagnostica, suele aumentarse la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis, sin adecuados objetivos terapéuticos, que aumentan la incidencia de reacciones adversas como hipertensión arterial, coágulos en las vías de diálisis, entre otras. A este fenómeno se le denomina *hiporreactividad* o resistencia a los estimulantes de eritropoyesis, definida como dos niveles consecutivos de hemoglobina < 10 g/dL mientras recibía eritropoyetina > 7700 unidades por dosis, que puede ocurrir en un 10-20% de los pacientes (79,83).

Es necesario dividir a los pacientes con ERC en quienes son sometidos o no a diálisis. Los pacientes sin diálisis candidatos a tratamiento con suplemento de hierro son aquellos con transferrina $< 20\%$ o ferritina < 100 ng/dL (recuérdese la definición de déficit de hierro funcional) o mayores a esto si presenta hemoglobina < 13 en hombres o mujeres posmenopáusicas o < 12 en mujeres en edad fértil (83,87). Varios estudios han señalado que el citrato ferroso estabiliza los parámetros mencionados de manera más eficaz (87,88,89). Se podrán utilizar agentes intravenosos cuando hay un déficit de hierro severo (transferrina $< 12\%$), riesgo de sangrado elevado (pacientes con comorbilidades gastrointestinales) y antecedente de no mejoría con el uso de hierro vía oral.

En este grupo de pacientes, el más utilizado es el gluconato férrico, en dosis de 250 mg, semanal, de 3 a 4 dosis. Otras opciones son el

ferumoxutol, hierro sacarosa y carboximaltosa de hierro que muestran igual eficacia, pero con diferencia en costos. No se recomienda hierro dextrano, por la mayor incidencia de reacciones anafilácticas. El tratamiento oral, en comparación con el tratamiento intravenoso, es un tema de debate en este grupo de pacientes; algunos estudios muestran las ventajas de la terapia intravenosa respecto a la mejoría en los índices de homeostasia del hierro, además de disminuir las dosis de estimulantes de la eritropoyesis. Por lo tanto, hay evidencia de que esta es la vía de administración óptima (87,88,89,90,91,92); las guías recomiendan en este grupo de pacientes el uso de hierro oral, por temas prácticos, en aquellos que no usan agentes estimulantes de la eritropoyesis, o la usan en bajas dosis y ofrecen terapia intravenosa en aquellos que no toleran la vía oral o que no muestren mejoría en los primeros tres meses de tratamiento con hierro oral.

Conclusiones

Durante muchos años se ha enfocado la atención en la hemoglobina como el parámetro más importante en el diagnóstico de la anemia; no obstante, como podemos observar en el presente artículo, este hallazgo es tardío y existe un gran número de cambios que preceden la disminución de esta proteína en la sangre. En el caso de la anemia por déficit de hierro, son múltiples las ayudas diagnósticas que muestran las alteraciones en el metabolismo del hierro y que representan los distintos estadios de la disminución de los depósitos de hierro, que en su gran mayoría se presentan antes de la reducción en los valores de hemoglobina. La ferropenia sin anemia es el término que se acuñó a la alteración de estos parámetros sin aún tener descenso de hemoglobina.

Inicialmente, no se buscaba ni se conocía la importancia de este diagnóstico; sin embargo, con el avance en los métodos diagnósticos podemos darnos cuenta de que la presencia de este hallazgo se relaciona con cambios funcionales cardíacos, deterioro de la calidad

de vida por disnea, alteraciones cognitivas, entre otras. En falla cardíaca y en insuficiencia renal se conoce mucho sobre el impacto de la ferropenia; pero aún existen brechas importantes en la fisiopatología, diagnóstico temprano y las implicaciones de su reposición en las distintas enfermedades.

Referencias

1. Sohrabi F. Tip of the iceberg: Extra-haematological consequences of early iron deficiency. *J Glob Health* [Internet]. 2015;5(2):20304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421147> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4587592> <http://www.jogh.org/pdfviewer.html?pdf=documents/forthcoming/jogh-05-020304.pdf>
2. Baart AM, van Noord PAH, Vergouwe Y, Moons KGM, Swinkels DW, Wiegerinck ET, et al. High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion* [Internet]. 2013 Aug 1 [citado 2017 Oct 28];53(8):1670-7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1537-2995.2012.03956.x>
3. Brittenham GM. Disorders of iron homeostasis: Iron deficiency and overload. En *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 437-49.
4. Bentley DP, Williams P. Serum ferritin concentration as an index of storage iron in rheumatoid arthritis. *J Clin Pathol* [Internet]. 1974 Oct [citado 2017 Oct 25];27(10):786-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4426972>
5. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2001 Jul [citado 2017 Oct 25];16(7):1416-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427634>
6. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2017 Jun 14 [citado 2017 Oct 25];147(2324):w14434. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634965>
7. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. [citado 2017 Oct 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893236/pdf/nihms190912.pdf>
8. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
9. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* [Internet]. 2002 Feb 15 [citado 2017 Oct 28];99(4):1489-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830506>
10. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Clinical value of hypochromia markers in the detection of latent iron deficiency in nonanemic premenopausal women. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2016 Sep [citado 2017 Oct 28];30(5):623-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899023>
11. Malczewska-Lenczowska J, Orysiak J, Szczepańska B, Turowski D,

- Burkhard-Jagodzińska K, Gajewski J. Reticulocyte and erythrocyte hypochromia markers in detection of iron deficiency in adolescent female athletes. *Biol Sport*. 2017;34(2):111-8.
12. Witte KKA, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JGF, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J*. 2004;147(5):924-30.
13. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: Mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011;8(9):485-93. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2011.77>
14. de Silva R, Rigby AS, Witte KKA, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2006 Aug 1 [citado 2017 Oct 30];98(3):391-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860030>
15. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Aug 1 [citado 2017 Oct 30];31(15):1872-80. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq158>
16. Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, Pilz S, Scharnagl H, Tomaschitz A, et al. Hemoglobin, iron metabolism and angiographic coronary artery disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Atherosclerosis* [Internet]. 2014 Oct [citado 2017 Oct 30];236(2):292-300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112800>
17. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, Recasens L, Bazán V, Comín-Colet J. Iron deficiency in patients with acute coronary syndrome: Prevalence and predisposing factors. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2016 Jun 1 [citado 2017 Oct 30];69(6):615-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188558571630010X>
18. Huang C-H, Chang C-C, Kuo C-L, Huang C-S, Chiu T-W, Lin C-S, et al. Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction. En Guo Y, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 6 [citado 2017 Oct 30];9(8):e104495. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0104495>
19. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015 Mar 1 [citado 2017 Oct 30];182:517-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661858>
20. Rangel I, Gonçalves A, De Sousa C, Leite S, Campelo M, Martins E, et al. Iron Deficiency status irrespective of anemia: A predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology* [Internet]. 2014 [citado 2017 Oct 31];128:320-6. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/358377>
21. Anand I. Iron deficiency in heart failure. *Cardiol* [Internet]. 2014;128(4):317-9. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com>

22. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Dec [citado 2017 Oct 31];48(12):2485-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109706023485>
23. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 10 [citado 2017 Oct 31];352(10):1011-23. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041809>
24. Naito Y, Tsujino T, Fujimori Y, Sawada H, Akahori H, Hirotani S, et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. *J Hypertens* [Internet]. 2011 Apr 1 [citado 2017 Oct 31];29(4):741-8. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21191310>
25. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 [citado 2017 Nov 1];35:1737-44.
26. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 Jun 1 [citado 2017 Nov 1];37(7):1775-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401110>
27. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* [Internet]. 2006 Dec [citado 2017 Nov 1];152(6):1096.e9-1096.e15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161060>
28. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne A-S. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* [Internet]. 2003 Jan 21 [citado 2017 Nov 1];107(2):294-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12538431>
29. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Feb 20 [citado 2017 Nov 1];49(7):753-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306703>
30. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan 29 [citado 2017 Nov 1];117(4):526-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195176>
31. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJA, Wasserman SM, Baker N, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Aug 2

- [citado 2017 Nov 1];28(18):2208-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681958>
32. Bolger AP, Bartlett FR, Penston hierro sérico, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Sep 19 [citado 2017 Nov 1];48(6):1225-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979010>
33. Okonko D, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal A, Slater R, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC-HF: A randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Jan 15 [citado 2017 Nov 1];51(2):103-12. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707033633>
34. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* [Internet]. 2017 Oct 10 [citado 2017 Nov 2];136(15):1374-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701470>
35. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency. *JAMA* [Internet]. 2017 May 16 [citado 2017 Nov 2];317(19):1958. Disponible en: [http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10,1001/jama.2017,5427](http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.5427)
36. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Gold executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Mar 1 [citado 2017 Nov 4];195(5):557-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128970>
37. Barberan-García A, Rodríguez DA, Blanco I, Gea J, Torralba Y, Arbillaga-Etxarri A, et al. Non-anaemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology*. 2015;20(7):1089-95.
38. Robalo Nunes A, Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev Port Pneumol (English Ed)* [Internet]. 2017 May [citado 2017 Nov 2];23(3):146-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28233650>
39. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: Prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2014 Dec 24 [citado 2017 Nov 2];14(1):24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564844>
40. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Cassano PA, Britton J. A multivariate analysis of serum nutrient levels and lung function. *Respir Res* [Internet]. 2008 Dec 29 [citado 2017 Nov 5];9(1):67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823528>
41. Nguyen N-B, Callaghan KD, Ghio AJ, Haile DJ, Yang F.

- Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2006 Sep 1 [citado 2017 Nov 6];291(3):L417-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648237>
42. González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, et al. Prevalencia de déficit de hierro sin anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal y su impacto en la calidad de vida. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Sep [citado 2017 Nov 7]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570517301899>
43. Bou-Fakhredin R, Halawi R, Roumi J, Taher A. Insights into the diagnosis and management of iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2017;10(9):801-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2017.1355233>
44. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, British Society of gastroenterology. guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* [Internet]. 2011 Oct 1 [citado 2017 Nov 7];60(10):1309-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561874>
45. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* [Internet]. 2004 Apr 5 [citado 2017 Nov 7];116(7):44-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050885>
46. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Sep 21 [citado 2017 Nov 7];22(35):7908-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672287>
47. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7908-25.
48. García Herce JA, Muñoz Gómez M. Hepcidina: una molécula clave para explicar la fisiopatología de la anemia. *Gastroenterol y Hepatol Contin* [Internet]. 2008 Jun [citado 2017 Nov 7];7(3):119-23. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1578155008730018>
49. Carlson ES, Tkac I, Magid R, O'Connor MB, Andrews NC, Schallert T, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus. *J Nutr* [Internet]. 2009 Apr [citado 2017 Nov 7];139(4):672-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211831>
50. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2006 Sep [citado 2017 Nov 7];13(3):158-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101454>
51. Todorich B, Pasquini JM, García CI, Páez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: The role of iron. *Glia* [Internet]. 2009 Apr 1 [citado 2017 Nov 7];57(5):467-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837051>
52. Bastian TW, von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron deficiency impairs developing hippocampal neuron gene expression, energy metabolism, and dendrite complexity. *Dev Neurosci* [Internet]. 2016 [citado 2017 Nov 7];38(4):264-76. Disponible

- en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27669335>
53. Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord* [Internet]. 2007 Jan 1 [citado 2017 Nov 7];22(S18):S401-8. Disponible en: [http://doi.wiley.com/10,1002/mds.21604](http://doi.wiley.com/10.1002/mds.21604)
54. Llana-González MA, Abella-Corral J, Aldrey-Vázquez JM, Aneiros-Díaz A, Macías-Arribi M, Santos-García D. Restless legs syndrome. *Rev Neurol* [Internet]. 2009 Jan 23 [citado 2017 Nov 7];48 Suppl 1:S33-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222013>
55. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* [Internet]. 1994 May [citado 2017 Nov 7];23(3):200-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8085504>
56. Zobeiri M, Shokoohi A. Restless leg syndrome in diabetics compared with normal controls. *Sleep Disord* [Internet]. 2014 [citado 2017 Nov 7];2014:871751. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24895540>
57. Rizzo G, Manners D, Testa C, Tonon C, Vetrugno R, Marconi S, et al. Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Nov [citado 2017 Nov 7];28(13):1886-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780623>
58. Connor JR, Wang X-S, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* [Internet]. 2009 Sep 1 [citado 2017 Nov 7];132(9):2403-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467991>
59. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* [Internet]. 2000 Apr 25 [citado 2017 Nov 7];54(8):1698-700. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762522>
60. Connor JR, Ponnuru P, Lee B-Y, Podskalny GD, Alam S, Allen RP, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med* [Internet]. 2011 Jun [citado 2017 Nov 7];12(6):614-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570342>
61. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* [Internet]. 2009 Oct [citado 2017 Nov 7];10(9):973-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230757>
62. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2004 Apr [citado 2017 Nov 7];43(4):663-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042543>
63. Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: A multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical

- trial. *Sleep Med* [Internet]. 2011 Oct [citado 2017 Nov 7];12(9):906-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978726>
64. Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Clinical efficacy of ferric carboxymaltose treatment in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* [Internet]. 2016 Sep [citado 2017 Nov 7];25:16-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823710>
65. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. En: Trotti LM, editor. *Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2012 [citado 2017 Nov 7]. p. CD007834. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592724>
66. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* [Internet]. 1996 Oct 12 [citado 2017 Nov 7];348(9033):992-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855856>
67. Ji X, Cui N, Liu J. Neurocognitive function is associated with serum iron status in early adolescents. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2017 May 15 [citado 2017 Nov 7];19(3):269-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196427>
68. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 Sep 23 [citado 2017 Nov 7];7:585. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065908>
69. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr J* [Internet]. 2010 Jan 25 [citado 2017 Nov 7];9:4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100340>
70. Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, Kvalsvig J, van Stuijvenberg ME, Hurrell RF, et al. Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention in South Africa. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Dec 1 [citado 2017 Nov 7];96(6):1327-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097272>
71. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Mar [citado 2017 Nov 7];85(3):778-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344500>
72. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Targets for therapeutics. *J Neurochem* [Internet]. 2016 Oct [citado 2017 Nov 7];139:179-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545340>
73. Carlson ES, Magid R, Petryk A, Georgieff MK. Iron deficiency alters expression of genes implicated in Alzheimer disease pathogenesis. *Brain Res* [Internet]. 2008 Oct 27 [citado 2017 Nov 7];1237:75-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723004>
74. Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, et al. Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2012 Mar [citado 2017 Nov 7];16(3):220-4. Disponible

- en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456776>
75. 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* [Internet]. 2009 Jan 1 [citado 2017 Nov 20];4(1):57-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987297>
76. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2011 Dec 5 [citado 2017 Nov 20];12(1):53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21970625>
77. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins A J. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):610-9.
78. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, Brunelli SM. Spectrum and burden of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among contemporary hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Nov [citado 2017 Nov 20];68(5):763-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528373>
79. Babitt JL. Mechanisms of anemia in CKD. *Med Clin North Am*. 2012;40(3):857-70.
80. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* [Internet]. 2004 May 1 [citado 2017 Nov 20];113(9):1271-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124018>
81. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Apr [citado 2017 Nov 20];55(4):726-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189278>
82. Tessitore N, Girelli D, Campostrini N, Bedogna V, Pietro Solero G, Castagna A, et al. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3996-4002.
83. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Jun [citado 2017 Nov 20];161(5):639-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23573815>
84. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Sep 1 [citado 2017 Dec 24];1 Suppl 1(Supplement 1):S9-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699375>
85. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: The role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Nov 1 [citado 2017 Nov 20];3(6):1691-701. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922994>
86. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012 Aug [citado 2017 Nov 20];2(4):288-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018948>

87. Vaziri ND. Safety issues in iron treatment in CKD. *Semin Nephrol* [Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Nov 20];36(2):112-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236132>
88. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(5):967-74.
89. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Nov [citado 2017 Nov 20];68(5):677-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321965>
90. Tomer A, Amir B, Alon G, Hefziba G, Leonard L, Anat GG. The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):12-23.
91. Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, Bârsan L, Dumitru D, Lipan M, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Apr [citado 2017 Nov 20];55(4):639-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079959>
92. Sanai T, Ono T, Fukumitsu T. Beneficial effects of oral iron in Japanese patients on hemodialysis. *Intern Med* [Internet]. 2017;56(18):2395-9. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/56/18/56_8520-16/_article