



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Original

Manejo de la eritropoyetina humana recombinante en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio IV

María Carmen Espinosa-Furlong^{a,b,*}, Rogelio Barajas-Arcega^b y Juvenal Torres-Pastrana^b

^aServicio de Nefrología, Hospital General de Zona/UMF 8 Dr. Gilberto Flores-Izquierdo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Colonia San Ángel, Ciudad de México Distrito Federal, Estados Unidos Mexicanos

^bServicio de Nefrología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México Distrito Federal, Estados Unidos Mexicanos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2008

Aceptado el 17 de febrero de 2009

Palabras clave:

Anemia
Enfermedad renal crónica
Eritropoyetina
Hierro
Prediálisis
Población mexicana

RESUMEN

Introducción: La aplicación de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEpo) a pacientes anémicos por insuficiencia renal crónica (IRC) permite una mejoría clínica, con la consiguiente disminución de su morbi-mortalidad.

Objetivo: Determinar la dosis necesaria de r-HuEpo para alcanzar una hemoglobina (Hb) de 11 a 12 g/dl y un hematocrito (Hto) entre 33-36% en pacientes con IRC en prediálisis en una población mexicana.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo y abierto que incluyó a 16 pacientes en prediálisis. Se realizaron una historia clínica completa y exámenes de laboratorio: biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), electrolitos séricos (ES), pruebas de función hepática (PFH), depuración de creatinina (Dcr) y cinética de hierro que se efectuaron a las 2, 4, 8 y 12 semanas. Se registraron las cifras de presión arterial (PA) diariamente durante las 12 semanas. La r-HuEpo se administró por vía subcutánea a dosis inicial de 50 U/kg/semana, incrementándose a 75 U/kg/semana a la cuarta semana en los pacientes cuya Hb se incrementó menos de 1 g/dl. Todos los pacientes recibieron sulfato ferroso 200 mg por día durante el estudio. Cuando los valores de hierro sérico se encontraron por debajo de 40 µg/dl y el índice de saturación era inferior al 20%, se administró sulfato ferroso 300 mg vía oral por día dividido en 2 a 3 dosis. Se cuantificaron el ácido fólico y la vitamina B₁₂ al inicio y al final del estudio. Se aplicaron el análisis de la varianza (ANOVA), la estadística descriptiva y la prueba de p para significación.

Resultados: Se estudió a 16 pacientes, 5 varones y 11 mujeres, con una edad promedio de 42 años (rango: 16 a 60 años). Las causas de la IRC fueron glomerulonefritis crónica en 6 (37,5%) casos, nefropatía lúpica en 1 (6,25%), poliquistosis renal en 1 (6,25%), nefropatía diabética en 5 (31%), nefritis tubulointersticial en 2 (13%) y nefrosclerosis en 1 (6,25%). Al término del estudio, la Hb se elevó de 3,1 g/dl del valor basal ($p < 0,00001$) y el Hto 5,5% ($p < 0,00001$). La dosis requerida fue de 50 U/kg/semana en 12 pacientes (75%) y de 75 U/kg/semana en 4 (25%) casos. Las cifras de PA se mantuvieron estables; 2 (12,5%) pacientes manifestaron hipertensión arterial leve, que requirió ajuste de los medicamentos antihipertensivos y 1 (6,25%) paciente tuvo cefalea.

Conclusiones: La dosis requerida de r-HuEpo para alcanzar el Hto y la Hb fue de 50 a 75 U/kg/semana en pacientes prediálisis; no se encontraron cambios significativos en las cifras de presión arterial, los efectos colaterales fueron mínimos y la función renal residual se mantuvo estable.

© 2008 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcnfurlong@yahoo.com.mx (M.C. Espinosa-Furlong).

Predialysis management of patients with stage IV chronic renal failure using human recombinant erythropoietin

ABSTRACT

Keywords:

Anemia
Chronic kidney disease
Erythropoietin
Iron
Predialysis
Mexican population

Introduction: Administration of recombinant human erythropoietin (r-HuEpo) in patients with anemia due to chronic renal failure (CRF) produces clinical improvement with a consequent reduction in morbidity and mortality.

Objective: To determine the required dose of rHuEpo to achieve a hemoglobin level of 11 to 12 g/dl and hematocrit between 33% and 36% in predialysis patients with chronic renal failure in a Mexican population.

Patients and methods: We performed a prospective open analysis of 16 predialysis adult patients. A complete clinical history and examination was performed in all patients, as well as laboratory tests, which included a complete blood cell count, blood chemistry, serum electrolytes, functional liver tests, creatinine clearance and iron kinetics, obtained at 2, 4, 8 and 12 weeks. Blood pressure was measured daily for the 12 weeks of the study. r-HuEpo was administered subcutaneously with a first dose of 50 UI/kg/week, increasing to 75 UI/kg/week in the fourth week in all patients whose hemoglobin had increased less than 1 g/dl. All patients received ferrous sulphate 200 mg once daily throughout the study period. Patients with serum iron values below 40 mcg/dl and a saturation index of less than 20% received ferrous sulphate 300 mg orally, divided in two or three doses. Folic acid and vitamin B12 quantifications were also obtained at the beginning and end of the study. The statistical method applied was analysis of variance (ANOVA), descriptive statistics and p-values to determine statistical significance.

Results: Sixteen patients were included, five men and 11 women, with a mean age of 42 years (range: 16 to 60). The cause of CRF was chronic glomerulonephritis in six patients (37.5%), lupus nephropathy in one (6.25%), polycystic kidney disease in one (6.25%), diabetic nephropathy in five (31%), tubulointerstitial nephritis in two (13%) and nephrosclerosis in one (6.35%). At study completion, hemoglobin levels had increased to 3.1 g/dl ($P<.00001$) and hematocrit to 5.5% ($P<.000001$). The dosage required was 50 UI/kg/week in 12 patients (75%) and 75 UI/kg/week in four patients (25%). Blood pressure measurements remained stable; two patients (12.5%) had mild hypertension, requiring adjustment of antihypertensive medication, and one patient (6.25%) had headache.

Conclusions: The dosage required to achieve the hematocrit and hemoglobin values recommended by the National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) was 50 to 75 UI/kg/week in predialysis patients. No significant changes were observed in blood pressure, side effects were minimal, and residual renal function remained stable.

© 2008 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aplicación de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEpo) en los pacientes anémicos por enfermedad renal crónica (ERC) permite reducir los riesgos de infección por transfusión sanguínea, mejora la actividad física, las funciones cognitivas, el apetito y el estado nutricional del paciente, disminuye la morbimortalidad y permite que el paciente se reincorpore a sus actividades cotidianas y de trabajo, lo que repercute en la disminución de los ingresos hospitalarios. No se han realizado estudios de esta índole para valorar la dosis de r-HuEpo requerida en pacientes con ERC en estadio IV (prediálisis) en la población mexicana.

El objetivo de este estudio fue determinar la dosis necesaria de r-HuEpo para alcanzar cifras de hemoglobina (Hb) entre 11-12 g/dl y hematocrito (Hto) del 33-36% en los pacientes con ERC en estadio clínico IV o prediálisis en la población mexicana.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo y abierto que incluyó a 16 sujetos con insuficiencia renal crónica (IRC) en etapa de prediálisis y con anemia.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con IRC de cualquier etiología en período prediálisis, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 15 y los 60 años, con aclaramiento de creatinina (Ccr) en rangos de 10-30 ml/min, con anemia secundaria (Hb de 10 g/dl o menor y Hto del 30% o menor), hipertensión arterial controlada 120/80 mmHg, con parámetros de la cinética de hierro normales.

Los criterios de exclusión fueron: transfusiones sanguíneas dentro de un período de 4 semanas previas al ingreso del estudio, mujeres embarazadas con IRC o en período de lactancia, hepatopatía aguda,

deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂, infecciones activas, sangrado activo o evidencia de hemólisis y sujetos con desnutrición severa.

Los criterios de eliminación fueron: infecciones sistémicas recurrentes, hipertensión arterial severa (120 mmHg de diastólica, aun con incremento del tratamiento antihipertensivo), abandono del estudio por parte del paciente, sangrado activo y transfusiones durante el estudio. En la primera visita se llenó una cédula de recolección de datos para cada paciente, que incluyó una historia clínica completa, y se solicitaron estudios de laboratorio: biometría hepática (BH), química sanguínea (QS), electrolitos séricos (ES), depuración de creatinina (Dcr), pruebas de función hepática (PFH), determinación sérica de ácido fólico y vitamina B₁₂; en la segunda visita se inició tratamiento de la anemia con r-HuEpo, iniciando con 50 U/kg/semana durante 3 meses y se ajustó la dosis en base a la respuesta del incremento del Hto. La respuesta a la corrección parcial de la anemia se evaluó con las determinaciones al inicio, a 2, 4, 8 y 12 semanas del tratamiento con r-HuEpo mediante BH, cinética de hierro (hierro sérico, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina), QS, ES, PFH y Ccr; se realizó la determinación de ácido fólico y vitamina B₁₂ al inicio y final del estudio. Se documentaron la toma de otros medicamentos y los eventos adversos atribuidos al empleo de la eritropoyetina.

Resultados

Se incluyó a 19 pacientes, de los que se eliminaron 3 (1 abandonó el estudio, 1 con actividad lúpica y 1 ingresó a hemodiálisis); de los 16 restantes, 11 fueron mujeres y 5 varones, con edad promedio de 42 años (rango: 16 a 60 años). Las causas de IRC fueron la glomerulonefritis crónica 6 (37,5%), nefropatía lúpica 1 (6,25%), poli-

quistosis renal 1 (6,25%), nefropatía diabética 5 (31%), nefritis tubulointersticial 2 (13%) y nefroesclerosis 1 (6,25%). Al término del estudio, la Hb se elevó 3,1 g ($p < 0,00001$) y el Hto 8,7% ($p < 0,000001$), todos los pacientes alcanzaron valores de Hb de 11 a 12 g (fig. 1) y Hto de 33 a 36% (fig. 2); 4 pacientes no incrementaron más de 1 g de Hb a las 6 semanas de tratamiento, aun cuando la cinética de hierro fue corregida y en éstos se incrementó la dosis a 75 U/kg/semana. Al término del estudio, 12 (75%) pacientes requirieron 50 U/kg/semana y 4 (25%) la dosis de 75 U/kg/semana. Las cifras de presión arterial (PA) sistólica se mantuvieron en 125 mmHg en promedio (rango: 112 a 144 mmHg) y la diastólica en 76 mmHg (rango: 72 a 87 mmHg); solamente 2 (12,5%) pacientes manifestaron hipertensión arterial leve y se realizó el ajuste de la medicación antihipertensiva; en 11 (69%) más no se modificó el régimen antihipertensivo, 3 no requirieron medicamentos antihipertensivos y 1 presentó cefalea relacionada al uso de la eritropoyetina (tabla 1). Durante el seguimiento de los pacientes, se estudiaron los factores de riesgo de progresión del daño renal a través de las mediciones de la glucemia, el valor promedio fue de 98 mg/dl a inicio y 96 mg/dl al final (rango: 81 a 115 mg/dl); el colesterol sérico promedio al inicio fue de 182 mg/dl y al final de 180 mg/dl (rango 104 a 199 mg/dl); los triglicéridos de 155 y 120 mg/dl al inicio y al final (rango: 51 a 174 mg/dl). El ácido úrico fue de 6,2 y 5,5 mg/dl, al inicio y al final, respectivamente (rango: 4 a 7 mg/dl). La Cr sérica al inicio fue de 3,8 mg/dl en promedio y al final de 3,5 (rango 2,1 a 4,8 mg/dl); el nitrógeno ureico sanguíneo al inicio fue de 55 y al final de 46 (rango: 27 a 60 mg/dl). No se modificaron los valores de la DCr en forma significativa, al inicio 16,2 ml/min y 18,85 ml/min al final (rango: 10,2 a 34,3 ml/min; $p < 0,00001$). El estado nutricional se valoró mediante el valor de albúmina sérica, que en promedio fue de 3,6 g/dl al inicio y al final de 4,2 g/dl (rango: 3,6 a 4,8 g/dl); la transferrina promedio fue de 283 mg/dl al inicio y al final (rango: 233 a 382 mg/dl). Quince pacientes incrementaron 1 kg de peso y 1 sujeto cursó con sobrepeso.

Discusión

Cada vez con más frecuencia el tratamiento con r-HuEpo no se limita a pacientes en programa de diálisis, sino que están bien demostrados los efectos benéficos en pacientes que se encuentran en el estadio IV. El Registro de los Pacientes Renales de los Estados Unidos (USRDS), entre los años 1995 y 1997, informó del porcentaje de la utilización de r-HuEpo en adultos en prediálisis por edad y sexo, con un rango de porcentaje del 22,9 al 24,8%, en edades comprendidas entre los 20 y los 75 años, y por sexo un 22,5% en varones y un 26,0% en mujeres¹. Una de las primeras cuestiones que se plantean es decidir el momento adecuado para iniciar el tratamiento; empíricamente se ha establecido un Hto $<$ del 30%, que puede aparecer cuando la Ccr es $<$ 20 ml/min. Hoy en día es necesario considerar que no todos los pacientes son iguales, de forma que la edad, la actividad física, la situación laboral y la comorbilidad de los pacientes son aspectos que pueden modificar las necesidades de tratamiento, por lo que su inicio debe individualizarse². Al igual que en los pacientes en diálisis, el efecto de la r-HuEpo depende de la dosis³⁻⁵. Las dosis empleadas en las primeras series de pacientes publicadas oscilan entre 50 y 150 U/kg, administradas 3 veces por semana por vía intravenosa, con las que se obtenían una rápida mejoría de la anemia, aunque no exenta de efectos secundarios como hipertensión arterial⁵⁻⁷. Más tarde, el empleo de la vía subcutánea y el objetivo de mejorar la anemia a más largo plazo permitieron utilizar dosis iniciales más bajas, entre 50 y 100 U/kg/semana^{7,8}. El empleo de 75 U/kg/semana permite alcanzar la concentración máxima de hemoglobina sérica entre los 2 y 3 meses, sin efectos secundarios⁹. Aunque inicialmente se empleó la vía parenteral, en la actualidad no existe duda acerca de que la vía de elección en el paciente en prediálisis es la subcutánea, ya que permite la autoad-

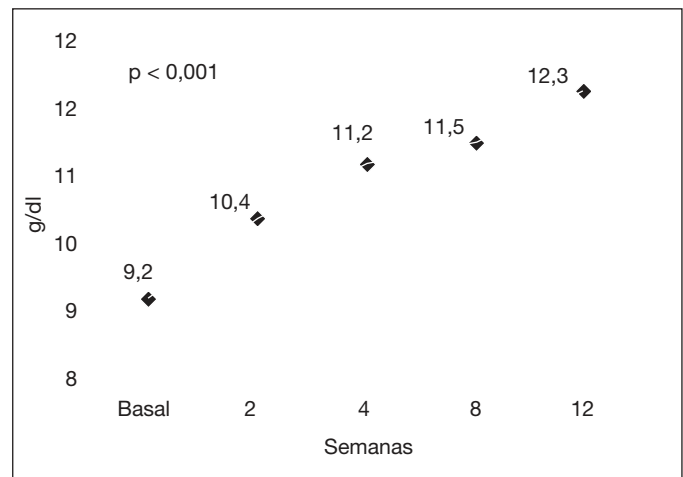


Figura 1. Hemoglobina promedio por semana durante el estudio. $p < 0,001$.

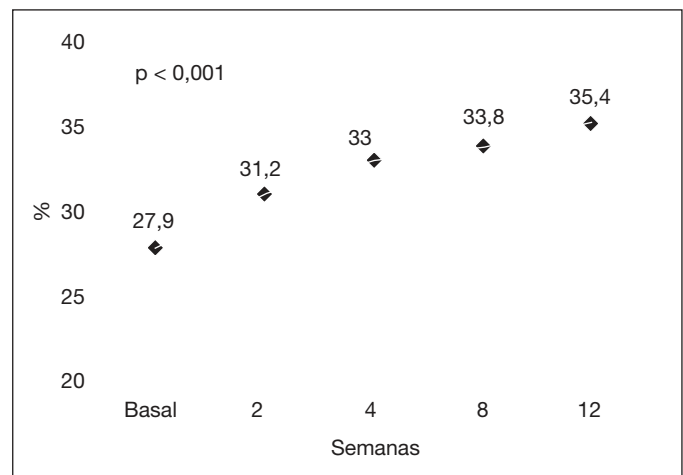


Figura 2. Hematocrito promedio por semana durante el estudio. $p < 0,001$.

ministración en el propio domicilio y evita las punciones venosas repetidas en pacientes que pueden requerir a futuro un acceso vascular para hemodiálisis. Además, la experiencia con pacientes en diálisis sugiere que la dosis por vía subcutánea es un 20-30% más baja que por vía intravenosa, lo que permite un considerable ahorro del medicamento¹⁰⁻²¹. La pauta de administración semanal fue objeto de algunas revisiones; un estudio multicéntrico español demostró que las dosis bajas de r-HuEpo, administradas una sola vez a la semana, no ofrecían diferencias significativas comparadas con la misma dosis administrada 3 días a la semana⁹, resultados similares a los obtenidos por otros autores¹²⁻²⁵.

Durante muchos años se ha considerado que el nivel óptimo de Hto era del 30-33%²⁶; sin embargo, algunos estudios indican en voluntarios sanos una disminución del 42,5 al 37,7% del Hto, producida mediante flebotomía y hemodilución, conduce a una disminución del contenido total de oxígeno de la sangre arterial en el cerebro²⁷. Ahora es bien sabido que valores más altos de Hto en pacientes con IRC producen un incremento de las complicaciones vasculares (incremento en los infartos agudos al miocardio y en las hemorragias cerebrales^{5,28}) como consecuencia del tratamiento con r-HuEpo. Otros investigadores correlacionan un valor más alto de Hto con un incremento de la PA, convulsiones, trombosis del acceso vascular y complicaciones cardiovasculares por lo que, en una revi-

Tabla 1

Variación de los valores sanguíneos de ferrocinética

Paciente	Diagnóstico	Edad (años)	Sexo (kg)	Peso	Dosis	Aplicación	Hb basal	Hb final	Hto basal	Hto final	Fármacos	Ajuste	Efectos secundarios
1	Glomerulonefritis crónica	24	M	62	75 U/kg	4.000 U/ semana	9,2	11	28,8	32,9	Captopril 25 mg/8 h, metoprolol 100 mg/24 h	50 mg/8 h	HAS leve
2	Nefropatía lúpica	31	M	55	50 U/kg	2.000 U/ semana	8,1	12,8	22,7	36,2	Captopril 25 mg/8 h	50 mg/8 h	HAS leve
3	Nefropatía diabética	59	M	46,2	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,9	12,3	28,1	36,2	Sin tratamiento		Ninguno
4	Glomerulonefritis crónica	21	M	4	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,7	12,2	29,1	35,9	Metoprolol 100 mg/12 h		Ninguno
5	Nefropatía diabética	60	M	52	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,1	11,6	29,6	35,2	Captopril 25 mg/12 h		Ninguno
6	Nefropatía diabética	60	M	47,5	50 U/kg	2.000 U/ semana	7,7	12	23,7	35,8	Captopril 25 mg/12 h		Cefalea
7	Nefropatía diabética	58	M	50,1	50 U/kg	2.000 U/ semana	8	12,1	27	36,4	Sin tratamiento		Ninguno
8	Glomerulonefritis crónica	16	V	87	75 U/kg	6.000 U/ semana	9,6	11,5	29,2	34,6	Felodipino 5 mg/12 h		Ninguno
9	Poliquistosis renal	56	V	52,5	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,8	12,3	27,2	36,6	Sin tratamiento		Ninguno
10	Glomerulonefritis crónica	20	V	54,3	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,8	11,4	29,7	35,4	Felodipino 5 mg/12 h		Ninguno
11	Nefropatía diabética	58	V	51,8	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,6	12,7	29	36,8	Sin tratamiento		Ninguno
12	Nefroesclerosis	40	M	60	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,5	12,3	29,5	36,7	Captopril 50 mg/8 h, propranolol 40 mg/8 h		Ninguno
13	Nefritis tubulointersticial	52	V	72	75 U/kg	4.000 U/ semana	9,5	11,5	27,2	34,2	Captopril 25 mg/12 h		Ninguno
14	Nefritis tubulointersticial	56	V	69	75 U/kg	4.000 U/ semana	9,9	12	29,6	35,8	Captopril 25 mg/8 h		Ninguno
15	Glomerulonefritis crónica	37	M	50,4	50 U/kg	2.000 U/ semana	8,6	11,6	24,9	35	Captopril 25 mg/12 h		Ninguno
16	Glomerulonefritis crónica	35	M	57,5	50 U/kg	2.000 U/ semana	9,6	11,8	28,1	35,7	Captopril 25 mg/12 h		Ninguno

Hb: hemoglobina; HAS: hipertensión arterial sistólica; Hto: hematocrito; M: mujer; V: varón.

sión realizada por el Grupo de Trabajo sobre la Anemia de la National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) de Estados Unidos²⁹, se concluyó que el valor óptimo de Hto no debía ser inferior al 33% ni superior al 36%, especialmente en pacientes con complicaciones cardíacas. La NKF-DOQI ha confirmado que los rangos de Hb y Hto diana son entre 11 y 12 g/dl y del 33 al 36%, respectivamente, para los pacientes con IRC³⁰. La aparición de hipertensión arterial o el empeoramiento es la complicación más importante en los pacientes en prediálisis^{5,7,23}, aunque su incidencia ha disminuido de forma importante en la medida que se ha generalizado su administración subcutánea y la individualización de la dosis. La serie de Eschbach, en 1989, 11 (65%) de 17 pacientes tratados desarrollaron hipertensión arterial y requirieron ajuste del antihipertensivo que ya recibían⁵. En un estudio multicéntrico, publicado en 1995, que incluyó a 266 pacientes en prediálisis tratados con r-HuEpo por vía subcutánea, a los que se administraron 3.000-3.500 U semanales, con menos de 75 kg de peso o una dosis doble a aquellos con más, la incidencia de hipertensión o empeoramiento atribuible al tratamiento fue del 25%²⁴, datos similares a los descritos experimentalmente en pacientes en diálisis^{31,32}. En un estudio multicéntrico realizado en España se administraron 75 U/kg/semana a 34 pacientes y sólo el 6% necesitó iniciar o aumentar la dosis de tratamiento antihipertensivo⁹. Roth et al³³ publicaron en 1994 un trabajo realizado en 83 pacientes, de los cuales 40 fueron sujetos placebo y 43 fueron tratados con 50 U/kg por vía subcutánea 3 veces por semana, con un rango de creatinina de 5-11 mg/dl, Hto < 27% y función renal residual de 19-22 ml/min, en un tiempo de 48 semanas; observaron que no hubo deterioro de la filtración glomerular, según estudios de medicina nuclear con yodo-talamato, que tiene una especificidad del 90%. Un estudio prospectivo de Por-

tolés et al³⁴ durante 6 meses de aplicación de 1.000 U por vía subcutánea, 3 veces por semana, en 11 pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis estudió la medición de parámetros ecocardiográficos, como el índice de masa ventricular izquierda en etapa basal, a los 3 y 6 meses de tratamiento con r-HuEpo, y se observó una disminución importante de este parámetro, lo que repercutió en una mejoría de la morbimortalidad de estos enfermos³⁴.

Para finalizar, diremos que la dosis requerida de r-HuEpo para alcanzar una Hb y un Hto diana en este grupo de estudio fue similar a la requerida en la población norteamericana. La hipertensión arterial que se presentó fue de fácil control y no requirió de cambio de antihipertensivo, sino sólo ajuste de la dosis. Este tipo de r-HuEpo tiene muy buena tolerancia y no deterioró la función renal residual. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con dosis bajas de r-HuEpo, que se incrementó en forma gradual hasta alcanzar el objetivo. La razón de ello fue que no había necesidad médica de corregir la anemia en forma rápida y, sobre la bases de lo descrito en la literatura científica, el organismo es capaz de adaptarse lenta y progresivamente con dosis bajas y con una menor frecuencia de efectos colaterales. Actualmente, todos los pacientes tienen una dosis de mantenimiento de 25 U/kg/semana y mantienen una Hg y un Hto diana.

Agradecimiento

Queremos agradecer el estímulo, el interés y las correcciones sugeridas, para que fuera posible la publicación de este manuscrito, al Dr. D. Julen Ocharan-Corcuera, que nos ha demostrado generosidad y conocimiento a los Estados Unidos Mexicanos.

Bibliografía

1. Patient characteristics at the start of ESRD: Data from the HCFA MEDICAL EVIDENCE FORM. *Am J Kid Dis.* 1999;34 Suppl:S63-73.
2. Jacobs C. Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, why and now? *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:43-7.
3. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, Dessypris EN, O'Neil VL, Olsen NJ, et al. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci.* 1988;296:171-9.
4. Lim VS, De Gowing RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in predialysis patients. *Ann Intern Med.* 1989;110:108-14.
5. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano Bg, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end stage renal disease. Results of a phase III multicentre clinical trial. *Ann Intern Med.* 1989;111:992-1000.
6. Frenken LAM, Verberckmoes R, Michielsen P, Koene RA. Efficacy and tolerance of treatment with recombinant human erythropoietin in chronic renal failure (predialysis) patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:782-6.
7. Teehan BP. For the use recombinant human erythropoietin in predialysis study group, doubled blind placebo controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:50-9.
8. Mitwalli A, Abuaisha H, Wakeel JA, al Mohaya S, Alam AA, el Gamal H, et al. Effectiveness of low-dose erythropoietin in predialysis chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8:1085-8.
9. Miguel Alonso JL, Traver JA, Jofre R, López JM, Otero A, Esteban A, et al. Tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con eritropoyetina humana recombinante en pacientes no dializados. *Nefrología.* 1995;15:148-55.
10. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: The case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:13-22.
11. Sanchez-Borque P, Sanchez-Casajus A. Los depósitos de hierro y su control en la insuficiencia renal crónica. *Dial Traspl.* 2005;26:37-44.
12. Sanchez-Borque P, Sanchez-Casajus A. Tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis. *Traspl.* 2005;26:73-82.
13. Alvarez-Lipe R, Abascal-Ruiz JA, Martin-Marin F, Fernandez-Santos R, Fiat-Gracia ET, Girón-Sese L, Cebollada-Muro J. Tratamiento con epoetina y hierro endovenoso en pacientes con insuficiencia renal progresiva. *Dial Traspl.* 2004;25:43-72.
14. Bustamante J, Cebollada-Muro J, Cerezo S, Gutiérrez-Colón JA, Martínez-Castelao A, Mauri JM, et al. Consenso de SEDYT 2003: Anemia. Eritropoyesis en la insuficiencia renal crónica. Disponible en: www.sedyt.org/2004/consensos/anemia.htm
15. Oxford handbook of dialysis. Levy J, Morgan J, Brown E, editors. Oxford: Oxford University Press; 2004; p. 934.
16. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canamo B, Carrera F, Eckardt KM, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 2:1-47.
17. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho J, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly with two or three weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:2014-9.
18. Fishbane S, Paganini EP. Alteraciones hematológicas. En: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editores. *Manual de Diálisis.* 2.ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003. p. 498.
19. NKF DOQI guidelines for anemia. Disponible en: <http://www.kidney.org>
20. Anemia management protocols, links and updates. Disponible en: <http://www.hdcn.com/crf/anemia>
21. Paganini EP, Eschbach JW, Lazarus M, Van Stone JC, Gimenez LF, Graber SE, et al. Intravenous versus subcutaneous dosing of epoetin alfa in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:331-40.
22. Lim VS, Kirchner P, Frangman J, Richmond J, DeGowin RL. The safety and the efficacy of maintenance therapy of recombinant human erythropoietin in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:496-506.
23. Graft H, for the Austrian Multicenter Study Group of r-HuEPO in predialysis patients. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Nephron.* 1992;61:399-403.
24. Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1995;44:201-8.
25. Zappacosta AR, Perras ST, Bell A. Weekly subcutaneous human recombinant erythropoietin corrects anemia of progressive renal failure. *Am J Med.* 1991;91:229-32.
26. Crowell JW, Smith EE. Determinant of the optimal hematocrit. *J Appl Physiol.* 1967;22:501-4.
27. Hino A, Ueda S, Mizukawa N, Imabori Y, Tenjin H, et al. Effects of hemodilution on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Stroke.* 1992;23:423-6.
28. Iseki K, Nishime K, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Yoshihara K, et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron.* 1996;72:30-6.
29. NKF-DOQI Clinical practice guidelines of chronic renal failure. National Kidney Foundation. Dialysis Outcomes Initiative. *Am J Kidney Dis.* 1997;30 Suppl 3:S192-240.
30. IV NKF-DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: UPDATE 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;371 Suppl 1:S182-238.
31. Muntzel M, Hannedouche T, Lacour B, et al. Erythropoietin increases blood pressure in normotensive and hypertensive rats. *Nephron.* 1993; 65:601-4.
32. Raine AEG, Roger SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:76-83.
33. Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnick MR, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure patients predialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:777-84.
34. Portolés J, Torralbo A, Martín P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Renovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:541-8.