

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

Efectos hemodinámicos del tratamiento con eritropoyetina

A. Fernández

Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas.

La reciente introducción de la eritropoyetina humana recombinante ha abierto nuevas e importantes perspectivas en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal, mejorando la calidad de vida de los pacientes urémicos.

Su eficacia es conocida tanto en los enfermos en tratamiento sustitutivo como en los que aún se encuentran en situación prediálisis.

Como la anemia contribuye en forma no despreciable a la patología cardíaca de los urémicos, pudiendo ocasionar dilatación y disfunción ventricular^{1,2}, cabría esperar que el tratamiento con eritropoyetina mejorara al menos parcialmente esta patología.

Sin embargo, desde los primeros ensayos clínicos se vio que la corrección de la anemia con esta hormona puede provocar hipertensión³⁻⁵.

Este efecto se ha descrito con una frecuencia variable, oscilando en las series más amplias alrededor del 30 %^{4,6}.

Parece, pues, que la corrección de uno de los factores favorecedores de patología cardíaca podría inducir en algunos casos la aparición de otro no menos perjudicial.

Quizá por esta razón, desde que se comenzó a generalizar el uso de la eritropoyetina, son numerosos los estudios que intentan analizar las causas de este fenómeno, así como la repercusión final del tratamiento con rHuEPO sobre la situación cardíaca de los pacientes en hemodiálisis⁷⁻¹⁰.

Repercusiones hemodinámicas de la anemia

La primera consecuencia de la anemia es la disminución en la viscosidad sanguínea, ya que este parámetro depende directamente del hematócrito¹¹.

El descenso en la viscosidad y otros factores (hipoxia tisular, acúmulo de metabolitos vasodilatadores, sistema nervioso autónomo) originan vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas, ocasionando este he-

cho aumento del retorno venoso y, en consecuencia, del gasto cardíaco¹².

Esta secuencia es común a los pacientes anémicos con función renal normal y a los urémicos. No obstante, en estos últimos algunos autores han encontrado unas resistencias periféricas inadecuadamente altas para la intensidad de la anemia, por lo que se ha sugerido que los urémicos tienen una especial reactividad vascular, a la que posiblemente no es ajena la importante elevación de la renina plasmática presente en algunos de ellos¹³⁻¹⁵.

Efectos hemodinámicos de la corrección de la anemia con rHuEPO

Existe acuerdo prácticamente unánime entre los distintos autores en que la corrección de la anemia con eritropoyetina provoca aumento en las resistencias periféricas y disminución del gasto cardíaco, en forma similar a lo descrito hace veinte años con transfusiones^{7-10, 16}.

Estos datos han sido obtenidos casi siempre en las fases iniciales del tratamiento, siendo aún necesarios estudios amplios que los analicen a más largo plazo.

No obstante, Abdulhdi y cols. han encontrado que, después de un año de tratamiento, estos parámetros no son diferentes de los basales, siendo en este sentido la experiencia de nuestro grupo similar^{17, 18}.

Posiblemente pasado el período de ascenso rápido de la hemoglobina se hagan evidentes algunos fenómenos compensadores que anulen la vasoconstricción inicial, llevando de nuevo a los pacientes a una situación de equilibrio.

rHuEPO e hipertensión arterial

Los cambios hemodinámicos antes comentados podrían ser simplemente la lógica respuesta compensadora a la corrección de la anemia; sin embargo, la aparición de hipertensión arterial en un porcentaje no despreciable de pacientes indicaría que, al menos en ellos, esta respuesta no es la adecuada, bien por una excesiva elevación de las resistencias periféricas, bien por el deficiente descenso en el gasto cardíaco. Ambas hipótesis estarían

Correspondencia: Dra. A. Fernández.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nuestra Señora del Pino.
Angel Guimerá, 93.
35005 Las Palmas.

avaladas por los estudios de Landerlett y Buckner, respectivamente, aunque todavía no han sido absolutamente confirmadas^{19, 20}.

En esta situación se han descrito distintos factores clínicos como favorecedores de hipertensión arterial.

Eschbach, pionero en el tratamiento con rHuEPO, encontró en una amplia serie de pacientes que la frecuencia de hipertensión era mayor en los que partían de más bajos niveles de hemoglobina²¹.

Estos datos no han sido confirmados posteriormente, indicando la mayoría de los estudios que la incidencia de hipertensión es mayor en los pacientes previamente hipertensos y que existe relación entre la elevación de la tensión arterial, la dosis de inicio de eritropoyetina y el menor tiempo de respuesta.

Así, en el estudio multicéntrico alemán, el incremento tensional fue mayor en los pacientes tratados con dosis más altas. Lo mismo ocurrió en el estudio canadiense, en el que además se ha conseguido demostrar correlación entre la elevación de la Hb durante las cinco primeras semanas de tratamiento y el incremento de la presión arterial^{22, 23}.

Recientemente están apareciendo estudios utilizando dosis bajas por vía subcutánea; en los que la hipertensión arterial parece estar ausente²⁴.

En nuestra experiencia, utilizando unas dosis iniciales de 50 U/kg, el 37 % de los pacientes desarrollaron hipertensión durante el período de elevación de la hemoglobina. En los estudios ecocardiográficos encontramos que éstos tenían, al alcanzar la hemoglobina diana, mayor gasto cardíaco e iguales resistencias periféricas que los que no desarrollaron hipertensión. Sin embargo, pasado un año de tratamiento, esta complicación disminuyó a la mitad, anulándose también la diferencia en el gasto cardíaco¹⁸.

De nuevo el factor tiempo parece influir en los cambios hemodinámicos y corregir la elevada incidencia inicial de hipertensión.

Nuestros datos y los de la literatura sugieren que evitar en lo posible la aparición de hipertensión obliga a una actitud prudente en el empleo de la eritropoyetina, utilizando dosis iniciales bajas, alargando el tiempo hasta alcanzar la hemoglobina diana y monitorizando con frecuencia la concentración de hemoglobina y las cifras de presión arterial.

rHuEPO e hipertrofia ventricular izquierda

La corrección de la anemia con eritropoyetina induce la aparición de dos conocidos factores favorecedores de hipertrofia ventricular, como son el incremento tensional y de viscosidad sanguínea^{25, 26}. Sin embargo, no conocemos ningún estudio en el que la hipertrofia ventricular se haya agravado después del tratamiento; más aún, diversos autores consideran que incluso podría disminuir, puesto que han demostrado disminución en el peso calculado del ventrículo izquierdo^{27, 28}.

Sin embargo, peso ventricular e hipertrofia pueden no ser conceptos idénticos, ya que la fórmula para el cálculo del peso ventricular incluye tanto el grosor de las paredes ventriculares como el diámetro diastólico ventricular²⁹.

En los pacientes urémicos, el diámetro diastólico se correlaciona directamente con la intensidad de la anemia y puede disminuir después de la corrección de la misma con rHuEPO^{1, 27}.

En nuestro centro, después de un año de tratamiento, no hemos observado en el seguimiento ecocardiográfico disminución en el peso del ventrículo izquierdo ni en el grosor de sus paredes, a pesar de un riguroso control de la presión arterial¹⁸.

Creemos, pues, que hay que ser cautelosos en la interpretación de la disminución encontrada en el peso ventricular, no olvidar que la hipertensión es posiblemente el primer factor favorecedor de hipertrofia y extremar las medidas de control de la misma en los pacientes tratados con rHuEPO.

rHuEPO y función ventricular izquierda

Al menos desde el punto de vista teórico, la corrección de la anemia debería mejorar la función ventricular, al disminuir la precarga y aumentar el aporte de oxígeno al miocardio.

Sin embargo, en este aspecto, los estudios publicados son contradictorios. Así, mientras London y Löw-Friedrich encuentran mejoría de la fracción de eyección, Moore y cols. no observaron cambios significativos^{27, 30, 31}.

Posiblemente el número de pacientes estudiados, el porcentaje de los previamente hipertensos y de los que desarrollan hipertensión justifiquen las diferencias entre los estudios.

Además, la concentración de hemoglobina y el tiempo de tratamiento son parámetros que, sin duda, pueden influir en la función ventricular.

En nuestra serie de 42 pacientes sólo objetivamos mejoría en la función ventricular después de un año de tratamiento en aquellos que mantuvieron una hemoglobina superior a 10,5 g/dl, sin que observáramos cambios en los que no alcanzaron estas cifras.

Al menos en nuestra experiencia, conseguir mejoría en la función ventricular requiere mantener una efectiva corrección de la anemia, que pensamos debe alcanzarse lentamente para evitar en lo posible los efectos hemodinámicos iniciales.

Efectos hemodinámicos en diálisis peritoneal

No conocemos estudios amplios que valoren la repercusión hemodinámica del tratamiento con eritropoyetina en esta modalidad terapéutica.

A priori, cabe pensar que ésta sería similar a la descrita en pacientes en hemodiálisis; sin embargo, algunas peculiaridades de esta técnica de diálisis podrían modularla.

De hecho, nuestros estudios ecocardiográficos realizados en veinticuatro pacientes de diálisis peritoneal tratados con eritropoyetina indican que aunque también presentan disminución del gasto cardíaco y tendencia a la elevación de las resistencias periféricas, ambos son menos intensos que los observados en hemodiálisis.

Posiblemente en esta técnica, la ausencia de cambios bruscos en la volemia y, por tanto, en la viscosidad sanguínea justifique al menos parcialmente estos datos preliminares.

Creemos que la repercusión hemodinámica del tratamiento con eritropoyetina en diálisis peritoneal está aún insuficientemente estudiada, sobre todo si consideramos que tanto el descenso en el gasto cardíaco como la elevación de las resistencias periféricas podrían modificar la eficacia de diálisis del peritoneo, al ser ésta una membrana «viva» que verosímilmente participa de los cambios hemodinámicos generales³².

Efectos hemodinámicos en el tratamiento de la anemia prediálisis

Gran número de pacientes con insuficiencia renal podrían beneficiarse del tratamiento con eritropoyetina, puesto que la anemia aparece relativamente pronto y progresa paralelamente a la misma³³.

Aunque hasta el momento los datos disponibles no son de gran número de pacientes, la eficacia de la hormona no es discutible. Sin embargo, se ha observado hipertensión con una frecuencia variable, pero que parece similar a la descrita en hemodiálisis^{34,35}. El efecto deletéreo de la hipertensión sobre la función renal es sobradamente conocido, por lo que los pacientes tratados con eritropoyetina requieren un minucioso control de la presión arterial y de la función renal.

Además, estudios realizados en ratas transfundidas sugieren que la corrección de la anemia puede provocar hiperfiltración por aumento de la resistencia en la arteriola eferente³⁶.

Aunque hasta el momento en ninguno de los trabajos publicados se han observado cambios significativos en la creatinina plasmática ni en la fracción de filtración, posiblemente sean necesarios estudios controlados y a largo plazo para asumir sin reservas el tratamiento con eritropoyetina de la anemia prediálisis^{34,35,37,38}.

No cabe duda de que la utilización de la eritropoyetina ha sido uno de los grandes avances terapéuticos de la última década. Sin embargo, a pesar del gran número de estudios publicados, sus efectos hemodinámicos continúan siendo una asignatura pendiente que seguramente su empleo juicioso y la acumulación de experiencia clínica conseguirán superar.

Bibliografía

- London GM, Fabiani F, Marchais SJ y cols.: Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*, 31:973-980, 1987.
- Shäfer GE, Kaltenbach M y Shoepe E: Hemodynamic response to chronic anemia in renal failure. En Berlyne GM, Giovannetti S (eds.) *Contr Nephrol*, vol. 41. Karger, Basel, 428-432, 1984.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of phase I and phase II clinical trial. *N Eng J Med*, 310:73-78, 1987.
- Bommer J, Krugel M, Shoppe W y cols.: Dose related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis. Results of a multicentric trial in patients with end stage renal disease. En Berlyne GM, Giovannetti S (eds.) *Cont Nephrol*, vol. 66. Karger, Basel, 85-93, 1988.
- Casati S, Passerini P, Campise MR y cols.: Benefits and risks of protected treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *B Med J*, 25:1017-1020, 1987.
- Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK y Adamson JW: Multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen). Results in hemodialysis patients. En Berlyne GM, Giovannetti S (eds.) *Contr Nephrol*, vol. 76. Karger, Basel, 160-165, 1989.
- Deschodt, Granolleras C, Alsabardini B, Branger B, Koch KM y Shaldon S: Changes in cardiac output, blood pressure and peripheral resistance following treatment of renal anemia by recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 3:494-497, 1988.
- Nonnast Daniel B, Schaffer J y Frei V: Hemodynamics in hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. En Berlyne GM, Giovannetti S (eds.) *Contr Nephrol*, vol. 76. Karger, Basel, 283-291, 1989.
- Hori K, Kumagai H, Onoyama K, Iseki K y Fujshima M: Effects of erythropoietin treatment. *Kidney Int*, 35:227, 1989. (Abstract.)
- Akiba T, Kurhara S, Katon H, Yoneshima H y Marumo S: Hemodynamic change of hemodialyzed patients by erythropoietin treatment. *Kidney Int*, 35:237, 1989. (Abstract.)
- Guyton AC y Richardson TQ: Effects of hematocrit on venous return. *Cir Res*, 9:157-164, 1961.
- Graettinger JS, Parson RL y Cambell JA: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with mild and severe anemia with and without congestive failure. *Ann Intern Med*, 58:617-626, 1963.
- Coleman G: Hemodynamic of uremic anemia. *Circulation*, 45:510-511, 1972.
- Capelli JP y Kasparian H: Cardiac work demands and left ventricular function in end stage renal disease. *Ann Intern Med*, 86:261-267, 1977.
- Del Greco F, Simon MN y Roguska J: Hemodynamics studies in chronic uremia. *Circulation*, 40:87-95, 1969.
- Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G y Swartz C: Hemodynamic of uremic anemia. *Circulation*, 43:876-883, 1971.
- Abdulhdi NH, Fouad-Tarazi, Thomas T, Bravo EL y Paganini EP: The hemodynamic effects of correction of anemia in hemodialysis patients using recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, Supl. 1:102-108, 1990.
- Fernández A: Repercusiones clínicas del tratamiento con eritropoyetina en el paciente dializado. (Tesis doctoral). Universidad de La Laguna. Enero 1991.
- Landerlett K, Heintz B, Kindler J y cols.: Increased sensitivity of vascular response to angiotensin infusion under recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. XXVth Congress Eur Dial Transplants. Göteborg, June 1989, 202. (Abstract.)
- Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RR y Adamson JW: Correction of the anemia in hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin: Hemodynamic changes and risk for hypertension. *Kidney Int*, 35:190, 1989. (Abstract.)
- Adamson JW y Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and treatment with recombinant human erythropoietin. *Nefrología*, X:28-33, 1990.
- Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J y cols.: Indications and contraindications for recombinant human erythropoietin treatment. En Berlyne GM, Giovannetti S (eds.) *Contr Nephrol*, vol. 76. Karger, Basel, 193:200, 1989.
- Canadian Erythropoietin Study Group: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 11:23-27, 1991.

TRATAMIENTO DE LA A

ERPO

COMPOSICION: EOPEN Eritropoyetina Humana recombinante (r-HuEPO), es una glucoproteína producida por Biotecnología, idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la Eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos. Se presenta en viales en concentraciones de 2000 U/ml y 4000 U/ml que contienen 16,8 µg/ml y 33,6 µg/ml de r-HuEPO respectivamente en 2,5 mg/ml de albúmina sérica humana y c.s. de cloruro, citrato, sodio y agua para inyección.

INDICACIONES: Tratamiento de la anemia severa asociada con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis. Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, en pacientes con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis.

DOSIFICACION Y POSOLOGIA: Debido a que se observó una reacción anafiláctica en un paciente durante el curso de los ensayos clínicos, se recomienda que la primera dosis sea administrada bajo supervisión médica.

Pacientes hemodializados. La inyección debe seguir al tratamiento de diálisis. El tratamiento con EOPEN está dividido en dos etapas: **Fase de corrección** La dosis inicial es de 50 U/kg de peso, tres veces por semana, por vía intravenosa. Esta dosis puede aumentarse después de 1 mes hasta 75 U/kg de peso, tres veces por semana. Si se necesitaran incrementos adicionales, éstos deberán ser de 25 U/kg de peso, tres veces por semana, a intervalos mensuales, para conseguir un hematocrito entre el 30 y 35%. La dosis máxima no deberá exceder de 240 U/kg de peso, tres veces por semana. **Fase de mantenimiento** Para mantener un hematocrito entre el 30 y el 35%, la dosis es reducida inicialmente a la mitad de la cantidad administrada previamente. Posteriormente, la dosis es ajustada individualmente para el paciente (dosis de mantenimiento). Una dosis entre 30 y 100 U/kg de peso, tres veces por semana, después de la diálisis, puede servir de pauta para la dosis media de mantenimiento.

Pacientes pre-dializados. Deberá preferirse la vía subcutánea sobre la vía intravenosa.

Fase de corrección Dosis inicial de 50 U/kg, tres veces por semana, si fuera necesario, por un incremento en la dosis de 25 U/kg, tres por semana, hasta conseguir el objetivo deseado: hematocrito entre el 30 y el 35%. **Fase de mantenimiento** Ajustar la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina en el nivel deseado: hematocrito entre el 30 y el 35%. (La dosis de mantenimiento está entre 50 y 100 U/kg/semana dividida en 3 administraciones). Para la vía subcutánea generalmente no debe excederse un volumen máximo de 1 ml en cada lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, debe elegirse otro lugar para aplicar la inyección. La dosis máxima no deberá exceder de 200 U/kg, tres veces por semana.

CONTRAINDICACIONES: Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad conocida al medicamento.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Se han observado los siguientes efectos adversos: síntomas gripales, tales como dolor de cabeza, dolores articulares, sensación de debilidad, y posible vértigo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento; incremento dosis-dependiente en la presión arterial, o agravación de una hipertensión ya existente. En pacientes aislados, con presión arterial normal o baja pueden aparecer crisis hipertensivas con síntomas semejantes a encefalopatía y crisis tónico clónicas. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras ocho semanas de terapia; el desarrollo de una trombosis es muy raro. Puede aparecer trombosis de la fístula, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyo sistema arteriovenoso presenta complicaciones. Se recomienda una revisión frecuente de la fístula así como profilaxis de la trombosis. En todos los pacientes cuyos niveles de ferritina en suero estén por debajo de los 100 ng/ml, se recomienda la sustitución oral de 200-300 mg/día de hierro. Se observó una elevación del potasio en unos pocos pacientes en prediálisis, que estaban recibiendo r-HuEPO, aunque la causalidad no ha sido establecida, los niveles de potasio en suero deberán controlarse regularmente. Si se observa una elevación del nivel de potasio en suero, entonces debe considerarse la suspensión de la administración de r-HuEPO hasta la hiperkalemia se haya corregido.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO: r-HuEPO debe ser utilizada con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada, o mal controlada. Se requiere un minucioso control para detectar cualquier cambio en la presión arterial y los electrolitos séricos. Puede ser necesario añadir o modificar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con r-HuEPO. También debe utilizarse con precaución r-HuEPO en los casos de tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencias hepáticas crónicas. El nivel de hierro debe ser evaluado antes y después del tratamiento y si fuera necesario, administrar suplemento de hierro. Deberán ser excluidas otras causas de anemia tales como las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂. La falta de respuesta a r-HuEPO obliga a investigar otras causas tales como: deficiencia de hierro, intoxicación por aluminio, infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias internas, hemólisis y fibrosis de médula ósea de cualquier origen. La corrección de la anemia con r-HuEPO en pacientes pre-dializados no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal, según información disponible hasta la fecha.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: r-HuEPO debe ser utilizada en las embarazadas sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

INTERACCIONES: Si r-HuEPO es administrada concomitantemente con ciclosporina, los niveles de ciclosporina en sangre deberán ser monitorizados e interpretados de acuerdo con la variación del hematocrito.

ADVERTENCIAS Y NORMAS PARA CORRECTA ADMINISTRACION

La preparación de EOPEN para su administración, debe hacerse mediante aspiración por jeringa de la solución del vial, y posteriormente se insertará la aguja para inyección intravenosa/subcutánea. La inyección intravenosa deberá prolongarse durante 1-2 minutos. La aparición de síntomas gripales puede ser disminuida por la inyección lenta (5 minutos). El tratamiento con EOPEN es normalmente un tratamiento prolongado. La interrupción del tratamiento puede realizarse, si fuera necesario, en cualquier momento.

INTOXICACION: El margen terapéutico de r-HuEPO es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy altos, no se han observado síntomas de intoxicación.

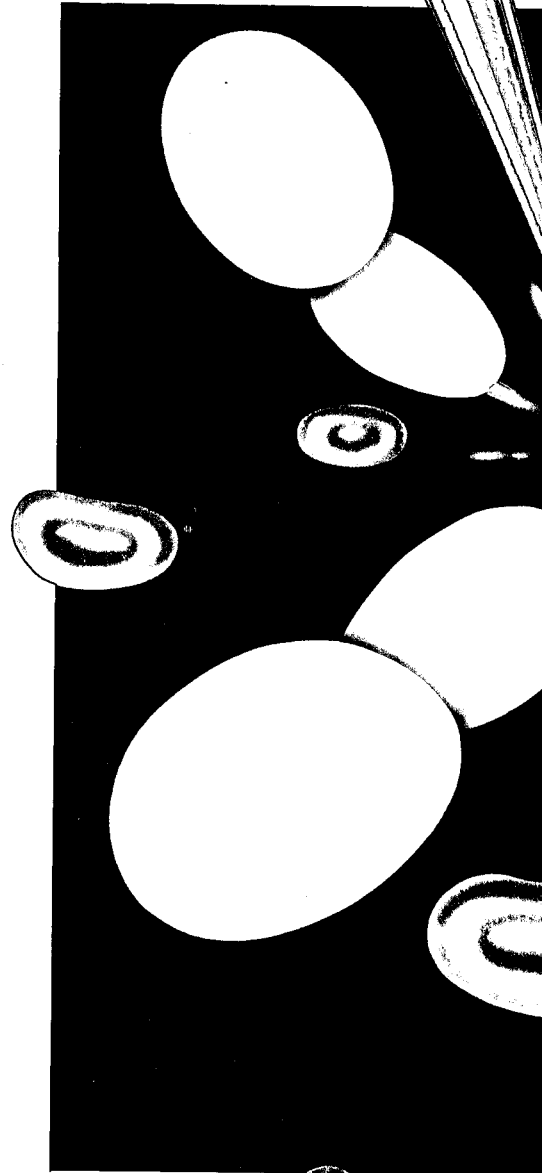
PRECAUCIONES. USO PEDIATRICO: Se están realizando estudios de eficacia y seguridad en niños.

INCOMPATIBILIDADES (PRINCIPALES): NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA NI EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS.

CADUCIDAD: Dieciocho meses.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar entre 2 y 8 °C. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

PRESENTACIONES: Caja de 6 viales de 2.000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA 30.574 pts. Caja de 6 viales de 4.000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA 61.126. pts.



EPOL

UNICA ERITROPOYETINA APRC
Y PARA ADMINISTRAR

A EN PACIENTES CON I.R.C.

PEN

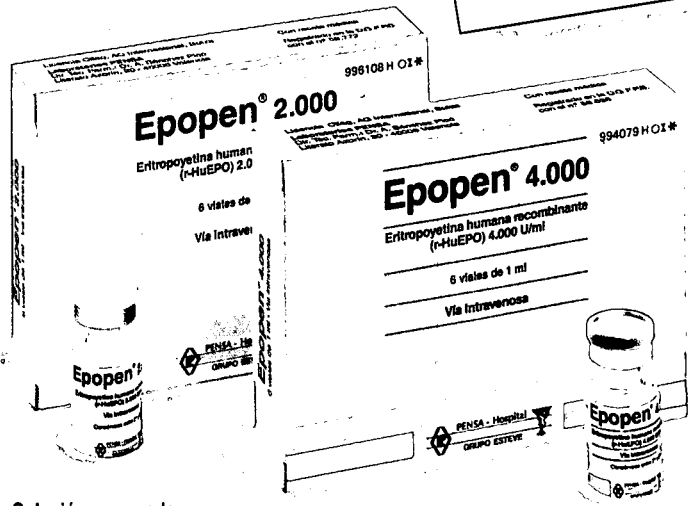
ina humana recombinante (r-HuEPO)



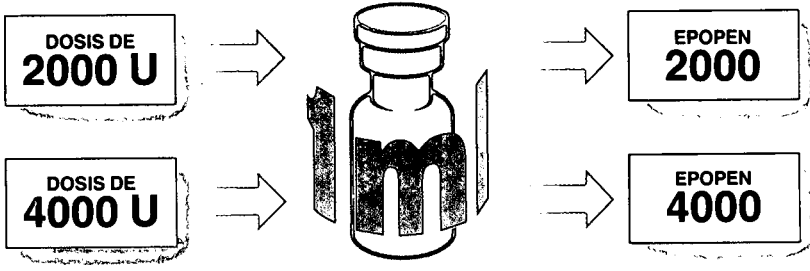
TIN α

**A EN HEMODIALISIS Y PREDIALISIS
I POR VIA SUBCUTANEA**

**NUEVA
PRESENTACION
EN VIALES**



Solución preparada para su uso inmediato



**PERMITE LA ADMINISTRACION DE DOSIS ELEVADAS (4.000 U.I.)
CON SOLAMENTE 1 ML DE VOLUMEN**

EPOETIN α - EPOPEN

**CORRIGE LA ANEMIA Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA
DE LOS PACIENTES CON ANEMIA ASOCIADA A I.R.C.**

**ADMINISTRABLE POR VIA SUBCUTANEA
(DE USO PREFERIBLE EN PREDIALISIS)**



24. Nonnast-Daniel B, Frei MU, Pollok M, Granolleras S, Shaldon S y Koch KM: Correction of renal anemia by daily subcutaneous administration of erythropoietin: An approach to avoid the induction of hypertension. XXVith Congress Eur Dial Transplant Ass. Vienna, 253, 1990. (Abstract.)
25. Chabanel A y Chien S: Blood viscosity as a factor in human hypertension. En Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York. Raven Press, 329-357, 1990.
26. Devereux RB, Drayer JIM, Chien S y cols.: Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hipertrophy in sistemic hypertension. *Am J Cardiol*, 54:592-595, 1984.
27. London GM, Zins B, Pannier B y cols.: Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 36:878-882, 1989.
28. Teruel JL, Pascual J, Liaño F y cols.: Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en enfermos en hemodiálisis tras un año de tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología*, X (Supl. 4):136, 1990. (Abstract.)
29. Devereux RD y Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation*, 55:613-618, 1977.
30. Löw-Friedrich I, Grützmaker R, März W, Bergmann M y Schoeppe W: Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 11:54-60, 1991.
31. Moore RH, Mumcuoyhn E, Newstead GC y cols.: Effect of treatment with erythropoietin on exercise capacity and cardiac performance. XXVith Congress Eur Dial Transplant Ass. Göteborg, 208, 1989. (Abstract.)
32. Fernández A, Vega, N, Hortal L y cols.: Comportamiento peritoneal en pacientes tratados con eritropoyetina. *Nefrología*, X (Supl. 2):102-107, 1990.
33. Parsons L y Ekola-Strolberg M: Anemia in azotemia. *Am J Med Sci*, 185:181-191, 1933.
34. Stone WJ, Graver SE, Kranz SB y cols.: Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin. A randomized, placebo controled trial. *Am J Med Sci*, 296:171-179, 1988.
35. Koene RAP, Frenken LAM, Wetzels JFM y cols.: Treatment of predialysis patients with recombinant human erythropoietin. En Berlyne GM, Giovanetti S (eds.) *Contr Nephrol*, vol. 76. Karger, Basel, 242:249, 1989.
36. Myers BD, Doen W, Robertson CR y Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VIII. Effects of the hematocrit. *Circulation Res*, 36:425-435, 1965.
37. Eschbach JW, Kelly MR, Halley R, Abels RI y Adamson JW: Treatment of the anemia of progresive renal failure with recombinant human erythropoietin. *New Engl J Med*, 321:158-193, 1989.
38. Abrahan PA, Opsahl JA, Rachael KM, Asinger R y Halstenson CE: Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol*, 10:128-136, 1990.