

Efectos de la administración de eritropoyetina subcutánea a largo plazo en pacientes en DPCA. Índice de eficacia, diferencias en pacientes diabéticos e influencia sobre los parámetros nutricionales

M. J. Fernández Reyes, R. Selgas, M. A. Bajo, Y. de Eusebio, J. R. Romero, A. Fernández Zamorano, F. de Alvaro y F. Borrego

Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

La utilización de eritropoyetina humana recombinante (H-R-EPO) por vía subcutánea es en el momento actual el tratamiento de elección para la anemia de los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El objetivo de este trabajo es valorar el efecto de su uso continuado en términos de respuesta a largo plazo como en lo referente al estado nutricional y cinética peritoneal.

Se han estudiado 28 pacientes con un seguimiento de quince-treinta y cinco meses. El incremento medio de la cifra de Hb después de la fase de inducción fue de 3,45 g/dl, partiendo de una cifra media de $7,5 \pm 0,98$ g/dl y alcanzándose un valor medio de $11,8 \pm 2,1$ g/dl. Para ello se empleó una dosis media de EPO de 3.918 ± 1.875 U/semana en la fase de mantenimiento. Se ha creado el índice de eficacia de respuesta a EPO dividiendo el consumo de EPO en U/kg/semana por el incremento de Hb para cada período con respecto al nivel de Hb antes del tratamiento. El valor medio de este índice para el período global de mantenimiento ha sido de $59,1 \pm 1,7$. Hemos encontrado una diferencia significativa en el valor del índice de eficacia entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos ($14,7 \pm 10,8$ vs $86,2 \pm 211$, $n = 69$ y 113 observaciones cuatrimestrales, respectivamente, $p < 0,001$), siendo la Hb media basal de ambos grupos similar ($7,4$ y $7,6$, respectivamente).

La respuesta a la H-R-EPO subcutánea a medio-largo plazo en pacientes en DPCA está asegurada con dosis medias de 4.000 U/semana, variables de unos pacientes a otros. Los niveles plasmáticos de eritropoyetina no resultan útiles como guía terapéutica ni predictiva. Los pacientes diabéticos tipo I, y especialmente aquellos sin hiperparatiroidismo, presentan una respuesta especialmente favorable. Es de destacar el positivo efecto sobre el nivel de albúmina plasmática que comporta la corrección de la anemia mediante H-R-EPO. Finalmente, no hemos encontrado efectos sobre las características funcionales del peritoneo como consecuencia de esta terapéutica.

Palabras clave: **Eritropoyetina. DPCA. Estado nutricional.**

LONG-TERM EFFECT OF SUBCUTANEOUS ERYTHROPOIETIN ADMINISTRATION ON CAPD PATIENTS. EFFICACY INDEX, PECULIARITIES AMONG DIABETIC PATIENTS AND INFLUENCE ON NUTRITIONAL PARAMETERS

SUMMARY

Subcutaneous r-H-Erythropoietin (r-H-EPO) is the therapy of choice for anemia treatment on CAPD patients. The aim of the present paper was to study the effects of continuous use of r-H-EPO on long-term anemia response, nutritional status and peritoneal function.

We included 28 patients followed over 15-35 months. The mean increment of Hemoglobin was 3.45 g/dl (basal 7.5 ± 0.98 g/dl; post r-H-EPO 11.8 ± 2.1 g/dl). The mean dose of EPO used was $3,918 \pm 1,875$ U/week. We have defined an efficacy index for EPO response dividing EPO dose (U/kg/week) by the Hb increment in respect to basal level. The mean value of this index was 59.1 ± 1.7 . There was significant differences on this value for diabetic patients compared to non-diabetics (14.7 ± 10.8 vs 86.2 ± 211 , $p < 0.001$), with a similar mean basal Hb for both groups (7.4 y 7.6 respectively).

Medium-long-term response to r-H-EPO on CAPD patients seems to be assured with a mean dose of 4,000 U/week, observing a wide patient to patient variability. Erythropoietin plasma levels were not predictive of therapeutic response. Type I diabetic patients, and specially those without hyperparathyroidism, showed a remarkable response to EPO administration. Simultaneously to the increase of the Hematocrit, we observed a parallel increment of plasma albumin. Finally, we did not find any significant change in peritoneal function parameters induced by r-H-EPO treatment.

Key words: *Erythropoietin. CAPD. Nutritional status.*

Introducción

La utilización de eritropoyetina humana recombinante (H-R-EPO) por vía subcutánea es en el momento actual el tratamiento de elección para la anemia de los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)^{1,4}. H-R-EPO mejora no sólo la anemia, sino también la calidad de vida⁵ y el estado nutricional, reflejado fundamentalmente por un incremento de la albúmina sérica, parámetro claramente relacionado con la morbimortalidad de estos pacientes^{6,7}. Como ha sido descrito previamente⁸, la rapidez e intensidad de la respuesta inicial depende de la dosis, frecuencia de administración y de la susceptibilidad individual.

El objetivo de este trabajo es valorar el efecto del uso continuado de H-R-EPO en estos pacientes, tanto en términos de respuesta a largo plazo como en lo referente al estado nutricional y cinética peritoneal. Si estos cambios son debidos a la mejoría de la anemia o a un efecto directo de la droga, es un objetivo secundario.

La existencia de diferente susceptibilidad individual a la H-R-EPO es un hecho conocido, cuya causa no ha sido claramente establecida hasta la fecha. Se han barajado diferentes factores causantes de resistencia, tales como el hiperparatiroidismo^{9,11}, la ferropenia y otros facilitadores de su acción, como el factor relacionado con la insulina-I (IGF-I)^{12,13}. Es nuestro propósito analizar las diferencias existentes entre aquellos de nuestros pacientes considerados como buenos y malos respondedores.

Pacientes y métodos

Se han estudiado 28 pacientes en DPCA (19 mujeres y nueve hombres) con una media de edad de $46 \pm 13,7$ años. El período de seguimiento fue de quince-treinta y cinco meses (el número de pacientes incluidos a partir de los quince meses fueron: 24, 20, 16, 11, 4, 2, 1 hasta los dieciocho, veinticuatro, veintiocho, treinta y uno y treinta y cinco meses, respectivamente). Las causas de la nefropatía fueron: diabetes mellitus tipo 1 (11 casos), nefropatía intersticial (5), glomerulonefritis (5), vascular (1), no filiada (3), otras causas (1). El tiempo que los pacientes llevaban en tratamiento con DPCA en el momento de iniciar la EPO varía desde cero a ciento diecisiete meses. La hemoglobina (Hb) en el momento de iniciar el tratamiento era menor de 9,4 g/dl en todos los pacientes (en cuatro pacientes era superior a 8,5 y en 10 superior a 8).

Fase de inducción

Se ha considerado como tal los primeros tres meses de tratamiento, durante los cuales la dosis de EPO no se ajusta a respuesta, sino que es fijada de antemano y por protocolo.

Fase de mantenimiento

Se considera como tal a partir del tercer mes de tratamiento. Durante este período, la dosis subcutánea de EPO

se ajusta individualmente con el objetivo de mantener la cifra de Hb entre 10,5 y 13,5 g/dl. Generalmente se inicia con dos dosis semanales de 2.000 U cada una de ellas. Si un paciente necesitaba un aumento de dosis se suministraba una tercera dosis de 2.000 U. Si era preciso disminuir, primero se mantenía la pauta bisemanal disminuyendo las unidades, y si con esto no era suficiente se aumentaba el intervalo a una vez a la semana o incluso cada quince días. Los enfermos recibieron suplementos de hierro orales i.m. o i.v., buscando mantener un índice de saturación de transferrina (IST) superior al 20% y una ferritina superior a 60 ng/ml.

Inicialmente, una vez al mes y posteriormente cada cuatro meses se hicieron controles clínicos y analíticos consistentes en: tensión arterial, peso, capacidad de ultrafiltración en condiciones estándar, hematocrito, Hb, índices corpusculares, leucocitos, plaquetas, haptoglobina, hierro, ferritina, transferrina, vitamina B₁₂, ácido fólico sérico, Ca, Ca⁺⁺, PTH intacta (PTHi), nivel valle de EPO determinado por RIA, albúmina sérica, proteínas totales, colesterol, K, creatinina, urea y ácido úrico.

Basalmente, y una vez al año, se midió el coeficiente de transferencia de masas (MTC) de urea y creatinina, las pérdidas proteicas peritoneales y la generación de nitrógeno ureico normalizada (NPCR).

Se ha creado el índice de eficacia de respuesta a EPO dividiendo el consumo de EPO en U/kg/semana por el incremento de Hb para cada período con respecto al nivel de Hb antes del tratamiento. El índice sólo se ha evaluado durante la fase de mantenimiento.

Análisis estadístico: Los resultados fueron procesados en un programa estadístico (SIGMA) que incluye test de análisis de la varianza de una vía (ANOVA 1), test de la t de Student y análisis de regresión lineal univariante.

Resultados

El incremento medio de la cifra de Hb después de la fase de inducción fue de 3,45 g/dl, partiendo de una cifra media de 7,5 ± 0,98 g/dl y alcanzándose un valor medio de 11,8 ± 2,1 g/dl. Para ello se empleó una dosis media de EPO de 3.918 ± 1.875 U/semana en la fase de mantenimiento.

En la figura 1 se muestran los valores medios de la hemoglobina durante todo el período de observación. Los valores de Hcto medio a lo largo de todo el estudio siguieron un comportamiento totalmente paralelo.

En la figura 2 se muestran los valores medios sucesivos de la dosis de EPO utilizada. Es de destacar la gran variación de la dosis empleada cuyo rango va de 500 a 10.000 U/semana. Coincidiendo con períodos de interurrencias (10 pacientes en 14 estudios), las necesidades y el rendimiento de la EPO cambiaron ostensiblemente. Los valores correspondientes a estas fases también han sido promediados. Los 11 pacientes con tiempo de seguimiento superior a dos años mostraron peculiaridades en su comportamiento.

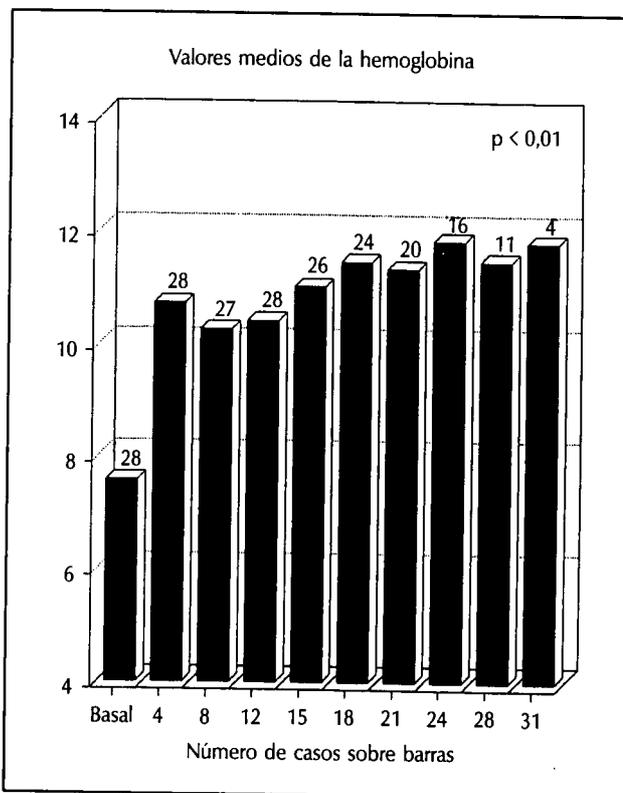


Fig. 1.—Valores medios de la hemoglobina durante todo el período de observación.

No detectamos cambios significativos a lo largo del período de observación en los valores medios de índices corpusculares ni en los de Fe sérico, aunque la necesidad de suplementos orales, i.m. o i.v. fue universal. No se registraron cambios significativos en las cifras medias de leucocitos ni plaquetas a lo largo del estudio (tabla I).

Índice de eficacia de la EPO

El valor medio de este índice para toda la población y para el período global de mantenimiento ha sido de 59,1 ± 1,7. Este índice no ha mostrado variaciones significativas durante el período de observación (ANOVA, NS). Sin embargo, hemos encontrado una diferencia significativa en el valor del índice de eficacia entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos (14,7 ± 10,8 vs 86,2 ± 21,1, n: 69 y 113 observaciones cuatrimestrales, respectivamente, p < 0,001), siendo la Hb media basal de ambos grupos similar (7,4 y 7,6, respectivamente). El incremento de Hb muestra una mejor correlación polinómica con las dosis de EPO empleadas en los diabéticos (fig. 3). Entre estos dos grupos no existieron diferencias significativas en los valores correspondientes a Fe sérico, transferrina, IST ni ácido fólico sérico. Encontramos diferencias significativas entre los parámetros expuestos en la tabla II. Asimismo fue diferente el valor medio de i-PTH a lo largo de todos los estudios entre diabéticos y no diabéticos

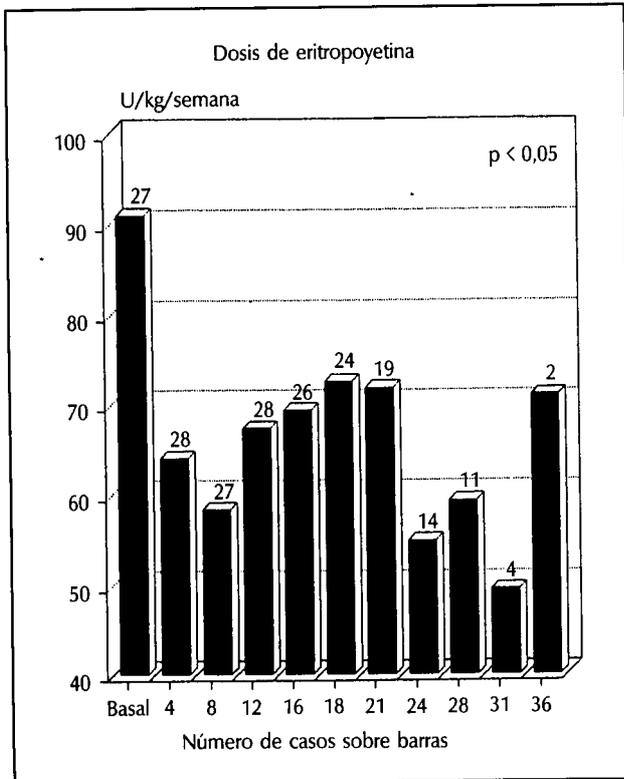


Fig. 2.—Valores medios sucesivos de la dosis de EPO utilizada.

(82 ± 109 , n: 73 vs 129 ± 143 pg/ml, n: 128, $p < 0,01$), existiendo una correlación significativa entre índice de eficacia y cifra de i-PTH en los diabéticos ($r = 0,34$, n = 63, $p < 0,05$), mientras que en los no diabéticos no existió esta correlación. No encontramos diferencias en la cifra de PTH intacta respecto a diferentes incrementos de Hb sérica (>4 vs <3 g/dl en cualquier momento de la observación).

Entre los pacientes no diabéticos no aparecieron aquellas diferencias a pesar de los diferentes índices de respuesta a la droga. El incremento de albúmina plasmática fue claramente superior en los diabéticos que partían de cifras más bajas.

En relación con las características funcionales peritoneales, sólo la ultrafiltración fue significativamente superior entre los diabéticos, siendo los valores de MTCs y pérdidas proteicas similares.

Niveles valle de eritropoyetina

Los niveles plasmáticos medios de EPO se encuentran detallados en la figura 4. Todos ellos corresponden a niveles valle, es decir, tomados a la máxima distancia de la dosis anterior. Estos niveles no han mostrado correlación significativa alguna con la respuesta a EPO en términos de nivel de Hb ni de índice de eficacia.

Tabla I. Valores medios iniciales y a los veinticuatro meses de diferentes parámetros hematológicos y bioquímicos

	Basal	24 meses
Hemáties.....	2.528.500 + 0,36	4.021.900 + 0,74*
Hb.....	7,57 + 0,98	11,83 + 2,02*
Hto.....	23,26 + 3,04	36,41 + 6,4*
VCM.....	90,93 + 7,5	90,8 + 5,04
HCM.....	29,66 + 2,88	29,53 + 1,58
CHCM.....	32,55 + 1,61	32,46 + 1,07
Retic.....	0,94 + 0,48	1,83 + 1,6
Leucocitos.....	6.346 + 2,01	6.644 + 2,03
Plaquetas.....	267.464 + 70,8	276.312 + 64,5
Bilirrubina.....	0,27 + 0,09	1,11 + 0,36*
Haptoglobina.....	241,64 + 101	223,9 + 122
Hierro.....	65,81 + 20,9	62,62 + 24,14
Transferrina.....	172,18 + 39,96	207,68 + 40,14
Sat. trans.....	33,19 + 16,02	24,57 + 10,08
Vit. B ₁₂	884,88 + 407	844,63 + 388
Ac. fólico.....	5,96 + 1,56	5,1 + 1,71
Ferritina.....	207,92 + 183	210,81 + 282
Potasio.....	5,24 + 0,63	5,01 + 0,87
Proteínas.....	5,95 + 0,66	6,64 + 0,52*
Albúmina.....	3,49 + 0,44	3,87 + 0,46*
Ac. úrico.....	5,77 + 1,19	5,93 + 0,90
Creatinina.....	12,61 + 3,12	11,6 + 2,09
Urea.....	151,78 + 40,15	158,12 + 47
Calcio.....	9,6 + 0,91	10,25 + 0,99*
Fósforo.....	6,07 + 1,26	6,24 + 248
Colesterol.....	220,42 + 38,31	221,62 + 66,26
Triglicéridos.....	135,61 + 82,6	121,68 + 61,42

* $p < 0,05$.

Parámetros nutricionales

En la figura 5 se representa el ascenso significativo de la albúmina plasmática registrado en el grupo global. Desde el punto de vista cuantitativo, el cambio supone un incremento medio de 0,4 g/dl, lo que implica una normalización total de la misma. Existe correlación directa significativa para el grupo global entre albúmina plasmática y Hb ($r: 0,35$, $p < 0,05$). No encontramos correlación entre albúmina y dosis de EPO corregida para kg/semana ni con el índice de eficacia calculado. Asimismo, aquellos pacientes con resistencia a la EPO (dosis semanal mayor de 100 U/kg, con pobre respuesta de Hb, cifras menores 9 g/dl) mantuvieron la albúmina plasmática en niveles bajos ($3,54 \pm 0,5$ g/dl). De igual manera, encontramos un ascenso de las proteínas totales ($5,9 \pm 0,66$ a $6,6 \pm 0,52$ basal y veintiún meses, respectivamente).

La cifra de calcio total siguió un comportamiento paralelo al de la albúmina, sin modificaciones apreciables en la de calcio iónico. Los valores de NPCR y peso de los pacientes no se modificaron significativamente a lo largo del estudio.

Parámetros de función peritoneal

Ninguno de los parámetros analizados: MTCs urea y creatinina, ultrafiltración y pérdidas proteicas peritoneales

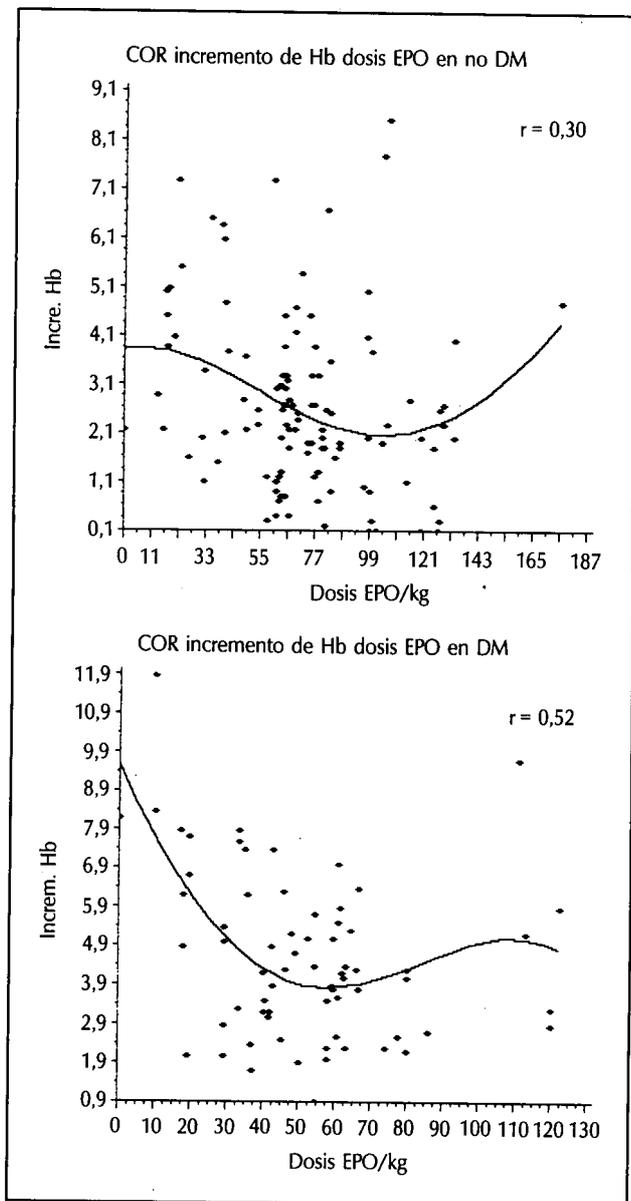


Fig. 3.—Correlación polinómica entre incremento de Hb y dosis de EPO empleadas en diabéticos y no diabéticos.

mostraron variaciones a lo largo del estudio. No encontramos correlación entre estos parámetros y las dosis de H-R-EPO ni los niveles de Hb.

Discusión

La corrección de la anemia a medio plazo mediante H-R-EPO posibilita la interpretación de diferentes hechos que con ella se han relacionado en estudios preliminares. Los objetivos concretos de este trabajo han sido analizar el efecto que la H-R-EPO tiene sobre el estado nutricional y, a través de la creación del índice de eficacia, la clasificación de los enfermos en buenos y malos respondedores

Tabla II. Valores medios de los parámetros con diferencia significativa ($p < 0,05$) entre pacientes diabéticos y no diabéticos

	Diabéticos	No diabéticos
VCM.....	87,63 + 6,31	92,91 + 7,04
HCM.....	28,73 + 2,47	30,33 + 2,54
Plaquetas.....	313,71 + 77,64	260,39 + 72,6
Vit. B ₁₂	1.092,1 + 433	827,8 + 409
Ferritina.....	159,29 + 139,5	211,48 + 238,3
Potasio.....	5,29 + 0,79	5,01 + 0,68
Calcio.....	9,80 + 0,86	10,07 + 0,89
PTHi.....	82,10 + 109,7	129,08 + 143
Triglicéridos.....	17,61 + 75,5	140,76 + 68,8
Ultrafiltración.....	1.303,3 + 636,9	1.559,4 + 605,1

res para intentar conocer las razones íntimas de estos hechos.

Ha sido evidente a lo largo de nuestra experiencia que la respuesta inicial es más rápida e intensa en el grupo que empleó más altas dosis (150 U/kg/semana) en pauta diaria, descrito previamente⁶. Durante el período de mantenimiento, y tras dos años de tratamiento con eritropoyetina para muchos pacientes, no hemos observado ningún cambio especial en la respuesta al fármaco ni la aparición de efectos secundarios diferentes a los ya descritos⁶.

Para poder diferenciar aquellos pacientes con buena y

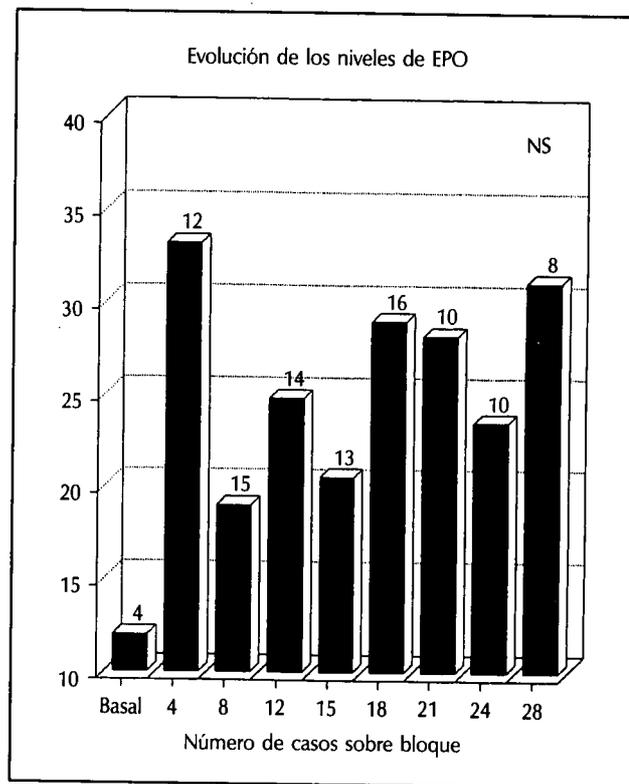


Fig. 4.—Niveles plasmáticos medios valle de EPO.

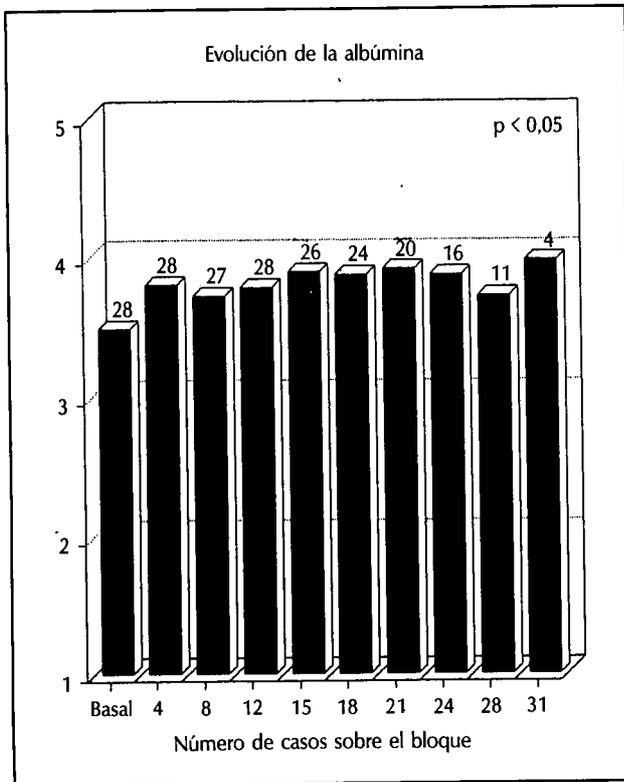


Fig. 5.—Evolución de la cifra de albúmina plasmática registrada en el grupo global.

mala respuesta al fármaco hemos creado el denominado índice de eficacia de la eritropoyetina. Observamos una gran dispersión en el valor del índice, que osciló entre 0,81 y 1.269. Al eliminar del estudio aquellas observaciones con un incremento de hemoglobina inferior a uno, que son aquellas que reflejan periodos de intercurencia (infecciones graves, metrorragias importantes y pasos transitorios a hemodiálisis para descansos peritoneales), el índice oscila entre 0,82 y 103,8. Se confirmó la existencia de diferente capacidad de respuesta entre los pacientes en situación estable. En ocasiones, esta pobre respuesta reflejada por el índice no es tal, sino que corresponde a la utilización de H-R-EPO en pacientes con hemoglobina basal alta (8,5-9,3) en los que la exigencia de incremento es proporcionalmente menor (1-2 g/dl). En ellos, el índice los presentaría como pobres respondedores cuando realmente la eritropoyetina está cumpliendo su misión.

Diferencias entre diabéticos y no diabéticos

Los pacientes diabéticos responden significativamente mejor que los no diabéticos ($14,7 \pm 10,8$ vs $86,2 \pm 211$, $p < 0,001$), siendo la hemoglobina basal de ambos grupos similar. La correlación que existe entre la hemoglobina y la dosis del fármaco en estos pacientes es mejor que en los no diabéticos, sugiriendo que estamos frente a un grupo más homogéneo. Este hecho apunta hacia que

exista algún factor relacionado con la diabetes que facilite la respuesta a la EPO o, por el contrario, que algún factor de resistencia a la droga esté ausente o en menor cuantía en estos pacientes. A favor de esta última posibilidad, nuestros resultados muestran un menor grado de hiperparatiroidismo en los pacientes diabéticos. En éstos, la respuesta a la eritropoyetina se correlaciona con el nivel de PTHi ($r = 0,34$, $n = 63$, $p < 0,05$), mientras que en el resto de los pacientes esta correlación no existe. La paratormona se ha implicado en la anemia de la insuficiencia renal a través de diferentes mecanismos: inhibición directa de la eritropoyesis, disminución de la síntesis o liberación de EPO (debido a las alteraciones en Ca y fósforo), fibrosis medular e interferencia de la respuesta a EPO. No se ha encontrado una correlación entre los niveles de PTHi y los niveles de EPO, ni el grado de anemia en los sujetos urémicos. La mejoría de la anemia observada en algunos pacientes tras la paratiroidectomía únicamente se correlaciona con el grado de fibrosis medular preexistente^{10,11}. Nuestros datos en pacientes no diabéticos vendrían a confirmar parcialmente esta falta de relación, pero no podemos saber por qué el hiperparatiroidismo influye en la población diabética. Por otro lado, la mejor respuesta de los pacientes diabéticos podría deberse a la existencia de un factor facilitador. Recientemente se ha demostrado que la GH, y más directamente su mediador, el IGF-I, se correlacionan estrechamente con el hematocrito en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo severo¹². También se ha descrito que la unidad formadora de colonias eritroide (CFU-E) interacciona directamente con el IGF-I y/o insulina para su desarrollo y tiene acción sinérgica con la EPO en la estimulación de la eritropoyesis¹³. Esto sugiere que posiblemente sea el tratamiento con la insulina exógena subcutánea el que esté facilitando la respuesta en estos pacientes. Todos nuestros pacientes diabéticos usan insulina por vía subcutánea y es de esperar la existencia de hiperinsulinemia después de cada inyección.

Efectos nutricionales

Se confirma un ascenso significativo de nivel de albúmina en los pacientes tratados con H-R-EPO, como ya describimos previamente⁸. Es de destacar que estos pacientes pasan de una hipoalbuminemia (3,49 g/dl) a una total normalización de la misma. Dado que la albúmina es el parámetro analítico que más claramente se relaciona con la morbimortalidad en los pacientes en DPCA y se considera uno de los mejores datos para medir situación adecuada^{6,7}, será de gran importancia el incremento de los niveles de albúmina sérica que se consigue con el uso de este fármaco. El aumento de la albúmina podría deberse a una mejoría de la anemia y con ella de la nutrición, o a un efecto anabolizante directo de la droga. En contra de esta última posibilidad vemos que en aquellos pacientes que tienen una pobre respuesta a la H-R-EPO y, por tanto, necesitan mayores dosis, los niveles de

albúmina persisten bajos. Esto se ve corroborado por la existencia de una correlación entre la albúmina y la hemoglobina y no con la dosis de H-R-EPO. No obstante, no podemos descartar la existencia de un efecto mixto. El valor de NPCR no se modificó significativamente a lo largo del estudio. La ausencia de estrecha correlación entre PCR y albúmina plasmática ha sido referido^{6,7}.

Efectos sobre la función peritoneal

La función peritoneal, tanto convectiva como difusiva, no varió a lo largo del estudio. Algunos autores encuentran una mejoría de la UF de manera paralela al aumento del hematócrito^{14,15}. Este hecho no concuerda con nuestros resultados actuales ni con los de otros autores¹⁶, en los que no encontramos una correlación entre la capacidad convectiva peritoneal y el hematócrito. La viscosidad sanguínea sería una barrera peritoneal de escasa influencia en el transporte de pequeñas moléculas, incluida la glucosa. Nuestros estudios sobre cinética peritoneal a largo plazo no avalan esta relación¹⁷.

Niveles valle de eritropoyetina

Los niveles así determinados no muestran ninguna correlación ni con la Hb ni con la dosis de R-H-EPO. Similares han sido los referidos por otros autores¹². Parece que los niveles pico sí se correlacionan más con la respuesta siendo necesario un incremento de 25 mU/ml sobre los niveles basales para que ésta sea eritrogénica¹⁸.

Conclusiones

La respuesta a la H-R-EPO subcutánea a medio-largo plazo en pacientes en DPCA está asegurada con dosis medias de 4.000 U/semana, variables de unos pacientes a otros. Los niveles plasmáticos de eritropoyetina no resultan útiles como guía terapéutica ni predictiva. Los pacientes diabéticos tipo I, y especialmente aquellos sin hiperparatiroidismo, presentan una respuesta especialmente favorable. Es de destacar el positivo efecto sobre el nivel de albúmina plasmática que comporta la corrección de la anemia mediante H-R-EPO. Finalmente, no hemos encontrado efectos sobre las características funcionales del peritoneo como consecuencia de esta terapéutica.

Agradecimiento

A los Laboratorios Cilag por el soporte económico aportado para ayuda del Dr. J. R. Romero.

Referencias

1. Boelaert JR, Schurgers ML, Matthys EG, Belpaire FM, Daneels RF, De Cre MJ y Bogaert MG: Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int*, 9:95-98, 1989.
2. Frenken LAM, Coppens PJW, Tiggeler RGW, Struijk DF, Krediet RT y Koene RAP: Clinical study of the efficacy and tolerance of recombinant human erythropoietin after intraperitoneal administration in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*, 36:508, 1989.
3. Miranda B, Selgas R, Riñón C, Fernández-Zamorano A, Borrego F, Ortuño F, López-Revuelta K, Torre A y Sánchez Sicilia L: Corrección de la anemia del paciente en DPCA con eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología*, 10 (Supl. 2):98-103, 1990.
4. Icardi A, Paoletti E y Molinelli G: Efficacy of recombinant erythropoietin after subcutaneous or intraperitoneal administration to patients on CAPD. *Adv Perit Dial*, 6:292-295, 1990.
5. Evans RW: Recombinant Human Erythropoietin and the Quality of Life of End-Stage Renal Disease Patients: A Comparative Analysis. *Am J Kid Dis*, 18 (Suppl. 1):62-70, 1991.
6. Teehan BP, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH y Raimondo J: Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. *Adv Perit Dial*, 6:181-185, 1990.
7. Bajo MA, Selgas R y Fernández Reyes MJ: Adequacy of dialysis in patients longer than four years on CAPD. Significance of the urea kinetic model and its relationship with clinical parameters. *Perit Dial Int*, 12 (Suppl. 1):159, 1992.
8. Bajo MA, Selgas R, Miranda B, Fernández-Zamorano A, Borrego F, Romero JR, Caparrós G, Riñón C y Sánchez Sicilia L: Medium term response to H-R-erythropoietin in CAPD patients: the influence of erythropoietin plasmatic levels and the effects on peritoneal transport capacity. *Adv Perit Dial*, 6:296-301, 1990.
9. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 35:134-148, 1989.
10. Hampl H, Riedel E y Wendel G: Influence of parathyroid hormone on exogenous erythropoiesis in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 33:224(A), 1988.
11. Casati S, Passerini P y Campise MR: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
12. Ureña P, Bonnardeaux A, Eckardt K-U, Kurtz A y Drüeke TB: Insulin-like growth factor I: a modulator of erythropoiesis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 7:40-44, 1992.
13. Sawada K, Krantz SB, Dessypris EN, Koury ST y Sawyer ST: Human colony forming units erythroid do not require accessory cells, but do require direct interaction with insulin-like growth factor I and/or insulin for erythroid development. *J Clin Invest*, 83:1701-1709, 1989.
14. Lubrich-Birkner I, Schollmeyer P y Steinhauer HB: One year experience with subcutaneous human erythropoietin in CAPD: Correction of renal anemia and increased ultrafiltration. *Adv Perit Dial*, 6:302-307, 1990.
15. Steinhauer HB, Lubrich-Birkner I y Dreyling KW: Increased Ultrafiltration after Erythropoietin-Induced Correction of Renal Anemia in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron*, 53:91-92, 1989.
16. Habwe V, Lew SQ, Watson J, Early S y Bosh JP: Effects of hematocrit on solute removal in CAPD. *Kidney Int*, 35:271, 1989.
17. Fernández Reyes MJ, Selgas R y Bosque E: Prospective study on peritoneal function in long-term CAPD patients. *Perit Dial Int*, 12 (Suppl. 1):159, 1992.
18. Evans JHC, Broklebank JT, Bwomer CJ y Ng PC: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in children with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 6:709-714, 1991.