

FORMACION CONTINUADA

Acciones de la eritropoyetina humana recombinante sobre la secreción hormonal hipofisaria en pacientes urémicos

J. J. Díez y P. Iglesias

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción

La anemia es una complicación que se presenta con gran frecuencia en pacientes con insuficiencia renal y que en muchas ocasiones condiciona un incremento de la morbilidad y tal vez de la mortalidad de estos pacientes^{1, 2}. Aunque en la etiopatogenia de esta anemia están implicados varios factores, la deficiente producción de eritropoyetina (EPO) por el paciente urémico desempeña un papel primordial^{3, 4}.

Hasta hace poco tiempo las transfusiones periódicas y el trasplante renal eran los únicos tratamientos eficaces para la anemia de los pacientes con insuficiencia renal. Recientemente ha tenido lugar el mayor avance en el tratamiento de este tipo de anemia gracias a la disponibilidad en clínica de EPO humana recombinante (rhEPO). Los excelentes resultados obtenidos con la rhEPO en el tratamiento de la anemia que acompaña a la uremia han sido confirmados por diversos grupos^{5, 6}. Actualmente este agente, del que se dispone gracias a la tecnología de DNA recombinante, es considerado el tratamiento de elección de la anemia asociada a la insuficiencia renal⁷, con lo que el número de pacientes tratados se ha incrementado considerablemente y, en consecuencia, ha aumentado la experiencia en su manejo clínico y el conocimiento de sus efectos fisiofarmacológicos dentro y fuera de la médula ósea. Diferentes autores se han ocupado en los últimos años del estudio de las acciones de la rhEPO en el sistema endocrino y, concretamente, sobre la secreción hormonal hipofisaria. Llama la atención cómo el tratamiento con este agente ha producido una mejoría de algunas de las alteraciones endocrinas que característicamente acompañan a la uremia, lo que ha provocado el surgimiento de hipótesis que expliquen estas acciones extramedulares de la rhEPO.

Se han publicado recientemente magníficas revisiones sobre la biología molecular, farmacología y utilización te-

rapéutica de la rhEPO, a las que remitimos al lector⁷⁻¹⁷. En el presente trabajo se realiza una revisión de los aspectos más destacables acerca de las acciones de la rhEPO sobre las distintas secreciones hipofisarias y las funciones controladas por ellas, así como las hipótesis surgidas para explicar dichas acciones.

Aspectos fisiológicos

La sospecha de la existencia de un factor capaz de estimular la eritropoyesis se conoce desde el siglo pasado. Las primeras observaciones fueron publicadas en 1882⁸ por Bert, quien describió las variaciones de las cifras de hemoglobina en animales estudiados a distintas alturas sobre el nivel del mar. Aunque en un principio se atribuyó la capacidad de estimular la médula ósea al oxígeno ambiental, no fue hasta 1906 cuando Carnot y Deflandre¹⁹, utilizando diferentes sueros de animales de experimentación, concluyeron que el oxígeno actuaba indirectamente sobre la producción de glóbulos rojos a través de la estimulación de un factor humoral al que denominaron hemopoyetina. El término eritropoyetina fue acuñado por Bonsdorff en 1948²⁰ al estimar que este factor actuaba exclusivamente sobre la serie roja, siendo Erslev²¹, seis años más tarde, quien demuestra la capacidad de la EPO para regular la eritropoyesis. Algo más tarde se esclarece el origen renal de esta hormona²². Sin embargo, no fue hasta 1977 cuando Miyake y Kung²³ purifican la EPO urinaria gracias a las experiencias previas realizadas por Finne en 1965²⁴, quien demuestra su presencia tanto en la orina como en el líquido amniótico. En 1981, Lai y cols.²⁵, después de analizar la EPO endógena urinaria, describen la estructura molecular primaria.

En 1985 fue posible el aislamiento y clonación del gen de la EPO y, por consiguiente, su obtención por técnicas de recombinación genética^{26, 27}. La unión del gen de la EPO humana a un plásmido y su introducción en el núcleo de células de ovario de hamster chino en cultivo permitió la obtención de la rhEPO biológicamente activa^{28, 29}. El gen de la EPO se localiza en el brazo largo del cromosoma 7²⁶, a partir del cual se sintetiza una proteína de 193 aminoácidos, de los cuales los primeros 27 constituyen la

Correspondencia: Dr. J. J. Díez.
Servicio de Endocrinología
Hospital La Paz
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid

secuencia secretora principal, que se escinde según se secreta de la célula³⁰. Posteriormente se produce una modificación estructural, mediante la cual se elimina el residuo arginina C-terminal, lo que da lugar a una proteína de 165 aminoácidos con un peso molecular de 18.399 daltons^{26, 31, 32}. Esta cadena proteica constituye el 60 % de la molécula, mientras que el 40 % restante está formado por cuatro cadenas de carbohidratos complejos imprescindibles para su efecto biológico *in vitro*³³, siendo su peso molecular total estimado por electroforesis de 36 kilodaltons³².

En el adulto, la EPO se sintetiza preferentemente en el riñón²², en células adyacentes al túbulo proximal, en respuesta a señales procedentes de un sensor renal para el oxígeno³⁴⁻³⁷. Un pequeño porcentaje (10-15 %) se produce en el hígado³⁸ y tal vez en otros órganos, como lo pone de manifiesto la escasa capacidad de eritropoyesis observada en pacientes anéfricos. Sin embargo, durante la vida fetal el hígado constituye el principal órgano de producción de EPO. Se desconoce el mecanismo mediante el cual cambia el lugar de producción de la EPO después del nacimiento, aunque se piensa que podría estar genéticamente determinado.

Aspectos farmacológicos

La rhEPO obtenida mediante tecnología de recombinación genética es un polipéptido glicosilado de 165 aminoácidos, con un peso molecular de 30.400 daltons³⁰. La EPO nativa y la rhEPO comparten las mismas propiedades biológicas e inmunológicas^{30, 39}, aunque existen entre ellas pequeñas diferencias en el patrón de glicosilación que carecen de trascendencia clínica^{28, 29}.

Las propiedades farmacocinéticas de la rhEPO se han estudiado recientemente tanto en individuos normales como en pacientes urémicos. En sujetos normales, la vida media de la rhEPO cuando se administra por vía intravenosa es de 4 a 11 h y su aclaramiento metabólico es de aproximadamente 4 a 15 ml/kg/h^{40, 41}. La absorción tras la administración subcutánea es lenta, alcanzándose las concentraciones máximas a las 10-15 horas. Cuando se emplea la vía subcutánea, la vida media es de 25 horas. El volumen de distribución es similar al volumen plasmático, como corresponde al peso molecular de la hormona. La rhEPO se excreta en la orina en sujetos normales en un porcentaje menor del 5 %, por lo que el riñón desempeña un papel de escasa relevancia en la eliminación de este agente^{41, 42}.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal han mostrado que la rhEPO presenta una vida media relativamente corta tras su administración intravenosa, de aproximadamente 5-9 horas^{40, 43-45}. Tras la administración subcutánea, las concentraciones máximas se alcanzan a las 12 horas, aunque alcanzan niveles inferiores a los obtenidos con la vía intravenosa^{45, 46}. La administración intravenosa de rhEPO se caracteriza por

la presencia de breves picos en sus concentraciones plasmáticas, mientras que las inyecciones subcutáneas producen una liberación más lenta, dando lugar a unos niveles plasmáticos más bajos pero mantenidos⁴³. El volumen de distribución en pacientes con insuficiencia renal se ha calculado entre un 3 y un 5 % del peso corporal total, lo que parece estar en relación con el volumen plasmático^{44, 45, 47, 48}. El aclaramiento de la rhEPO se encuentra disminuido en pacientes con insuficiencia renal con respecto a sujetos control, probablemente debido a diferencias en la eliminación renal^{49, 50}, aunque un estudio en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal ha mostrado la inexistencia de diferencias en las propiedades farmacocinéticas de la rhEPO entre pacientes con aclaramiento de creatinina superiores a 80 ml/min, de 10 a 50 ml/min y menores de 3 ml/min, lo que indica que la rhEPO es eliminada fundamentalmente por mecanismos no renales⁴³.

La principal acción de la rhEPO es la estimulación de la diferenciación de los progenitores eritroides de la médula ósea hacia eritoblastos funcionales y finalmente eritrocitos maduros⁵¹. En presencia de bajas concentraciones plasmáticas de EPO, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal, disminuye la supervivencia de los progenitores eritroides y la producción de hematíes se encuentra reducida⁵². La administración de rhEPO estimula la eritropoyesis en los pacientes con insuficiencia renal y en sujetos normales⁴¹, produciendo la consiguiente elevación del valor hematocrito y la concentración de hemoglobina, acompañados de un incremento en el recuento reticulocitario. El efecto de la rhEPO es dosis-dependiente en lo que respecta a la elevación de la masa de hematíes^{51, 53}, pero no tiene efecto sobre la vida media de los mismos^{6, 44, 54-56}.

El recuento de plaquetas no suele modificarse^{5, 6, 53, 57}, aunque en algunas ocasiones se ha observado un aumento de las cifras plaquetarias atribuido a una acción estimulante de la rhEPO sobre la trombopoyesis^{53, 58-62}. Asimismo, se ha descrito también un discreto incremento en el recuento de leucocitos que no alcanza la significación estadística^{60, 61}. Ello parece ser debido a que la rhEPO no sólo estimula las células progenitoras eritroides, sino que también ejerce cierta acción sobre la célula tronco pluripotencial^{63, 64}.

La corrección de la anemia se acompaña de una mejor oxigenación de los tejidos que da lugar a múltiples efectos beneficiosos en el paciente con insuficiencia renal⁸. Alivia muchos de los síntomas que presentan estos pacientes, tales como la astenia crónica, anorexia, intolerancia al frío, trastornos del ritmo del sueño o torpor mental^{4, 57, 59, 65, 66}; mejora la sensación de bienestar, aumenta la capacidad de ejercicio^{67, 68} y hace desaparecer la necesidad de transfusiones periódicas, con lo que se reduce el riesgo de infecciones, sobrecarga de hierro y sensibilización inmunológica^{5, 6}.

Se conocen bastantes detalles acerca del mecanismo de acción de rhEPO en la médula ósea. La EPO interac-

túa con un receptor específico situado en la superficie de la membrana de las células eritroides primitivas o *unidad formadora de brotes eritroides* (BFU-E), induciéndolas a diferenciarse en una célula más madura y más sensible a la acción de la EPO, la *unidad formadora de colonias eritroides* (CFU-E). La unión de la EPO con su receptor desencadena varios fenómenos bioquímicos, entre los que se encuentran: la producción de factores de transcripción celular⁶⁹, la síntesis de proteínas citoplasmáticas y de membrana⁷⁰, la síntesis de heme⁷¹ y hemoglobina⁷² y la diferenciación terminal de la línea eritroide⁶⁹, estimulando la liberación de reticulocitos de la médula ósea⁷³. Asimismo, se han encontrado receptores de la EPO probablemente específicos para esta hormona en las células responsables de su síntesis.

Aspectos terapéuticos

Aunque la rhEPO se ha empleado terapéuticamente en el tratamiento de diversos procesos, tales como la anemia de la prematuridad⁷⁴, la anemia de células falciformes⁷⁵, la que se asocia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁷⁶, a la artritis reumatoide⁷⁷, al cáncer⁷⁸ o al mieloma múltiple⁷⁹ y para la donación autóloga de sangre⁸⁰, actualmente está ampliamente reconocido que la anemia que acompaña a la insuficiencia renal constituye la aplicación clínica capital de este agente. Puede considerarse un tratamiento hormonal sustitutivo, ya que la deficiencia de esta hormona es un factor de primer orden en la etiología de la anemia urémica^{3, 4}. Efectivamente, la rhEPO se ha empleado con éxito en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal, tanto en situación de prediálisis^{48, 51, 81-85} como en tratamiento dialítico mediante hemodiálisis^{5-7, 53, 57-60, 86-94} o diálisis peritoneal continua ambulatoria⁹⁵⁻¹⁰² y tanto en adultos como en niños^{50, 103-105}.

No existe un consenso general acerca del nivel de hemoglobina en el que se debe indicar el tratamiento con rhEPO, aunque deben tenerse en cuenta otros factores a la hora de la prescripción, tales como la presencia de síntomas, dependencia de transfusiones y los posibles riesgos de elevar la concentración de hemoglobina¹¹. Son candidatos al tratamiento todos los pacientes que requieran transfusiones y los que, no siendo dependientes de las transfusiones, presenten síntomas de anemia, que generalmente ocurren con un valor hematocrito inferior al 30 %¹⁴.

La mayoría de los pacientes pueden controlarse con una dosis de rhEPO de 15 a 500 U/kg, una a tres veces a la semana^{5, 6, 53, 57, 106}. La dosis inicial recomendada es de 50 U/kg de peso, tres veces por semana. El ajuste de dosis puede realizarse mediante incrementos o decrementos de 25 U/kg. Una vez que se ha alcanzado la hemoglobina diana puede realizarse una reducción en la frecuencia de la dosis a dos o una vez por semana^{58, 59}. Las

vías de administración más habituales son la intravenosa y subcutánea¹⁰⁷⁻¹¹⁰, aunque también se ha empleado la vía intraperitoneal en pacientes en diálisis peritoneal¹¹¹. La deficiencia de hierro puede limitar la respuesta a la rhEPO¹¹². Una adecuada respuesta a la rhEPO requiere la existencia de unos depósitos férricos suficientes para permitir el incremento de la eritropoyesis inducido por este agente. Actualmente se recomienda administrar un aporte oral de hierro o administrar hierro-dextrano por vía intravenosa si los niveles de ferritina son menores de 100 ng/ml¹⁴.

La corrección de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal puede acompañarse de algunos efectos adversos, de los que el más destacable es la elevación de la presión arterial^{6, 58, 87, 88, 93, 113-119}. En algunos pacientes, la elevación de las cifras tensionales no alcanza el límite de la hipertensión arterial, pero en otros obliga a instaurar tratamiento hipotensor o exagera una hipertensión preexistente. La elevación de las cifras tensionales que acompaña a la corrección de la anemia se ha relacionado con el aumento de las resistencias vasculares periféricas o con una inadecuada adaptación de la regulación del volumen minuto cardíaco. Es posible que en este fenómeno desempeñen un papel importante factores como la elevación de la viscosidad sanguínea, o la pérdida de la vasodilatación inducida por la hipoxia^{57, 120-126}. Es posible también un mecanismo presor intrínseco de la rhEPO¹²⁷. En un escaso número de pacientes se han presentado encefalopatías hipertensivas^{5, 6, 128, 129}.

Se ha descrito también una elevación de las concentraciones séricas de potasio en algunos pacientes, atribuida a un aumento de la ingesta de este catión y a una disminución de la eficacia de la diálisis^{6, 57}. Otras complicaciones que pueden surgir durante el tratamiento son los fenómenos trombóticos en los accesos vasculares^{5, 57}, disminución de los aclaramientos *in vivo* de los dializadores¹³⁰, dolor local tras inyección subcutánea^{99, 108, 131, 132} o sintomatología inespecífica como enrojecimiento conjuntival⁵, dolores óseos y mialgias⁵³ y cefaleas⁶. Un efecto adverso cuya explicación no se conoce es la aparición de un síndrome gripal («flu-like») de dos a cuatro horas de duración tras la inyección de rhEPO, que raramente es severo^{133, 134}.

Acciones hipofisarias de la rhEPO

Prácticamente todas las hormonas segregadas por la hipófisis y las funciones que de ellas dependen se ven afectadas en mayor o menor medida por la administración de dosis terapéuticas de rhEPO. El estudio de pacientes con insuficiencia renal tratados con este agente ha permitido no sólo desvelar aspectos previamente no conocidos de las acciones extramedulares de esta hormona, sino también incrementar nuestra comprensión de la fisiopatología de las alteraciones hipotálamo-hipofisarias que acompañan a la uremia.

Prolactina

Las concentraciones basales de prolactina suelen estar elevadas en pacientes con insuficiencia renal, y las respuestas de esta hormona al estímulo con hormona liberadora de tirotrópina (TRH) se han encontrado conservadas^{135, 136} o disminuidas¹³⁷⁻¹³⁹. Diversos autores han comprobado cómo tras tratamiento con rhEPO se consigue una normalización de los niveles elevados de prolactina en este tipo de pacientes¹⁴⁰⁻¹⁴⁵. La respuesta de prolactina al estímulo con TRH se ha encontrado normal¹⁴⁰ o disminuida¹⁴⁵ tras tratamiento con rhEPO en pacientes urémicos. La normalización de las concentraciones de prolactina tras tratamiento con rhEPO sugiere que los niveles anormalmente elevados de prolactina que presentan los pacientes con insuficiencia renal se deben a un aumento de la secreción hipofisaria y no a una disminución del metabolismo de esta hormona. Asimismo, dado el conocido efecto supresor de la función gonadal ejercido por la prolactina, la hiperprolactinemia se ha implicado en la patogenia de la impotencia de los pacientes en diálisis^{140, 142, 146, 147}. Es posible que la reducción de la secreción de esta hormona inducida por la rhEPO desempeñe un papel en la mejoría de la función sexual en pacientes urémicos tratados con este agente, como se comenta más adelante.

Eje hipófiso-gonadal

La función gonadal en ambos sexos se encuentra afectada por la insuficiencia renal. En el varón, las concentraciones de testosterona plasmática son bajas. Las gonadotropinas se encuentran ligeramente elevadas, aunque no a los niveles que cabría esperar en pacientes con concentraciones disminuidas de testosterona¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. La respuesta de gonadotropinas al estímulo con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se ha encontrado reducida^{149, 150}. En la mujer son frecuentes las alteraciones menstruales, la existencia de concentraciones bajas de progesterona y estradiol y la reducción en las respuestas de gonadotropinas a la GnRH¹⁵¹.

En seis varones urémicos en situación de prediálisis, la rhEPO, administrada por vía intravenosa de forma aguda, produjo una reducción de las respuestas tanto de hormona luteinizante (LH) como de hormona foliculo-estimulante (FSH) al estímulo con su hormona liberadora, GnRH¹⁵². En cinco varones hemodializados, el tratamiento con rhEPO produjo una reducción significativa de las concentraciones basales de ambas gonadotropinas, así como una normalización de las respuestas de FSH y LH al estímulo con GnRH^{140, 153}. En otro estudio llevado a cabo también en cinco varones en hemodiálisis, el tratamiento con rhEPO normalizó la respuesta de FSH a GnRH, aunque no tuvo efecto sobre la respuesta de la LH¹⁴⁵.

Los efectos de la rhEPO sobre las concentraciones de testosterona en varones han sido muy variables. Algunos

encuentran una elevación significativa de la testosterona plasmática^{140, 153, 154} en pacientes en hemodiálisis. En otros casos la rhEPO ha inducido una elevación discreta de las concentraciones de testosterona que no llega a alcanzar los límites normales¹⁴⁵. En otro estudio, las concentraciones de testosterona se incrementaron en la mitad de los varones en hemodiálisis tratados con rhEPO¹⁵³. Finalmente, otros autores no encuentran modificaciones de las concentraciones de esta hormona tras corrección de la anemia con rhEPO¹⁴². Es posible que la discrepancia en los datos encontrados pueda ser debida no sólo a los criterios de selección de pacientes y diversidad de metodologías empleadas, sino también a modificaciones en la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG).

No conviene dejar de mencionar aquí que Bommer y cols.⁵⁹ describieron por vez primera el fenómeno de que la corrección de la anemia con rhEPO en pacientes en hemodiálisis se asociaba a una mejoría de la función sexual en el varón. Estos investigadores no pudieron determinar si esta mejoría encontrada en 3 de los 6 varones tratados era debida a un mejoramiento del estado general o a un mecanismo hormonal. Posteriormente, la función sexual se ha estudiado mediante cuestionarios sobre libido, potencia y actividad sexual. El grupo de Schaefer pudo comprobar que tras cuatro meses de tratamiento con rhEPO se producía una mejoría en la función sexual en 4 de 7 varones estudiados y en 5 de 9 mujeres, con restauración de las menstruaciones en estas últimas¹⁴². Más recientemente, 6 de los 7 varones en hemodiálisis estudiados por Santiago y cols.¹⁴⁴ experimentaron aumento de la libido y mejoría de su función sexual; asimismo, 3 de las 7 mujeres estudiadas por estos autores recuperaron la menstruación durante el tratamiento con rhEPO¹⁴⁴. Estos cambios se acompañaron de una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de prolactina tanto en varones como en mujeres^{141, 142, 144}. Es posible que la reducción de los niveles de prolactina ejercida por la rhEPO contribuya a este efecto, de manera análoga a lo que sucede en pacientes urémicos hiperprolactinémicos tratados con el agonista dopaminérgico bromocriptina^{146, 147}. No obstante, este mecanismo no está del todo claro, ya que no ha sido evidenciado por otros autores¹⁵⁶. Tampoco se ha puesto de manifiesto que la mejoría de la función sexual en el varón se acompañe de elevación de los niveles de gonadotropinas o de testosterona o disminución de las concentraciones de estradiol¹⁵⁶. En todos los estudios, la mejoría de la anemia fue similar, por lo que las discrepancias entre los hallazgos de los diferentes autores podrían explicarse por diferencias metodológicas. Parece claro, pues, que en la mejoría de la función sexual tras tratamiento con rhEPO intervienen diversos factores aparte de los cambios hormonales mencionados. El incremento de la sensación de bienestar y de mejoría física, factores psicológicos y una posible reducción de las concentraciones de hormona paratiroidea pueden también contribuir a los cambios de comportamiento sexual¹⁴²⁻¹⁴⁴. En el varón es posible también que los cambios en la viscosidad

sanguínea producidos por la elevación del hematócrito influyen en la erección y, por tanto, en la recuperación de la función sexual⁶⁷.

Hormona del crecimiento

La secreción de hormona del crecimiento se encuentra profundamente alterada en pacientes con insuficiencia renal¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Las concentraciones basales de esta hormona se hallan incrementadas en la uremia^{157, 161} y se presentan respuestas exageradas a estímulos farmacológicos como la L-dopa y la hipoglucemia insulínica^{159, 161, 162}. Otra anomalía característica es la existencia en un gran número de pacientes urémicos de respuestas paradójicas de GH a estímulos que no provocan secreción de esta hormona en sujetos normales, tales como la glucosa^{163, 164} o la TRH¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. La GH presenta, además, la peculiaridad de ser la única hormona hipofisaria en la que se presenta una secreción exagerada en respuesta a la administración de su hormona liberadora específica (GHRH) en pacientes con insuficiencia renal¹⁶⁸.

La influencia de la rhEPO sobre la secreción de GH se ha estudiado tanto tras la administración aguda como crónica de este agente. La administración intravenosa aguda de rhEPO potenció las respuestas de GH a su hormona liberadora (GHRH) en un grupo de pacientes urémicos en hemodiálisis, mientras que este efecto no pudo demostrarse en sujetos con función renal normal¹⁶⁹. Por otra parte, el tratamiento crónico con rhEPO en pacientes en hemodiálisis produjo una reducción de las concentraciones basales de GH, que habitualmente se encuentran elevadas en este tipo de pacientes^{140, 170}. Este efecto se acompañaba de una disminución de las respuestas de esta hormona a la hipoglucemia insulínica^{140, 170}. El efecto de reducción de las concentraciones basales de GH persistió tres meses después de la suspensión del tratamiento con rhEPO^{140, 170}. La respuesta paradójica de GH tras estímulo con TRH que a menudo presentan los pacientes urémicos¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ desaparece tras tratamiento con rhEPO en pacientes en hemodiálisis¹⁴⁵.

En nuestro grupo hemos podido comprobar cómo en un grupo de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria tratados con rhEPO durante más de tres meses se producían algunas modificaciones en las respuestas de la GH a diversos estímulos. En nuestros pacientes, las respuestas de GH a estímulos hipotalámicos como la clonidina o la hipoglucemia insulínica se veían disminuidas en un grupo tratado con rhEPO con respecto a un grupo control no tratado, mientras que no se modificaba significativamente la respuesta de GH al estímulo hipofisario directo con GHRH¹⁷¹. El tratamiento crónico con rhEPO tampoco modificó la respuesta de GH a la GHRH en un grupo de pacientes en hemodiálisis estudiados por otros autores¹⁷². Una reducción de la secreción hipotalámica de GHRH o un incremento del tono somatostatinérgico por parte de la rhEPO son posibles mecanismos que se han

aducido para explicar estos efectos^{170, 171}. Es posible que una reducción en la secreción de GH inducida por el tratamiento crónico con rhEPO pueda contribuir a la mejora en la tolerancia a los carbohidratos en los pacientes urémicos¹⁷⁰.

Eje hipofiso-suprarrenal

Se han descrito diversas alteraciones de la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, las concentraciones basales de cortisol y ACTH suelen ser normales^{158, 173}, se mantienen las oscilaciones diurnas del cortisol¹⁷³ y la administración exógena de ACTH produce una adecuada respuesta de cortisol¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Sin embargo, se ha descrito una reducción de las respuestas de ACTH tanto a la hipoglucemia insulínica¹⁷³ como al estímulo directo con su hormona liberadora (CRH)^{177, 178}.

En un grupo de cinco pacientes en hemodiálisis, el tratamiento con rhEPO fue seguido de una supresión parcial de las concentraciones basales de ACTH y cortisol, así como de una reducción en las respuestas de cortisol a la hipoglucemia insulínica¹⁷⁰. Este fenómeno no se presentó, sin embargo, en un grupo de pacientes en diálisis peritoneal estudiados por nuestro grupo¹⁷⁹. Estas diferencias pueden explicarse en función de las diferentes características clínicas de los pacientes estudiados por ambos grupos, especialmente edad y duración del tratamiento dialítico, así como por el hecho de que la diálisis peritoneal puede modificar la cinética del cortisol plasmático¹⁸⁰. En un grupo de 7 varones en hemodiálisis, el tratamiento crónico con rhEPO indujo un incremento en la respuesta de ACTH a la hormona liberadora de ACTH (CRH)¹⁷².

Se ha tratado de implicar al cortisol en la patogénesis de la hipertensión que se presenta en algunos pacientes tratados con rhEPO^{6, 7, 58, 181}, ya que el cortisol es un modulador de la presión arterial y el hipercortisolismo se acompaña de una elevación de la presión arterial. Sin embargo, los datos actuales no apoyan la hipótesis de que una participación del cortisol en la elevación de la presión arterial que presentan algunos pacientes tratados con rhEPO sea de importancia. Es posible que otros factores hormonales ajenos al eje hipofiso-suprarrenal, tales como los sistemas renina-angiotensina tisulares, estén implicados en ese fenómeno¹⁸².

Eje hipofiso-tiroideo

Los pacientes con insuficiencia renal presentan a menudo importantes alteraciones en el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Las concentraciones de tiroxina y triyodotironina totales y libres se han encontrado reducidas en pacientes urémicos comparados con sujetos controles y en muchas ocasiones se presentan concentraciones en el rango del hipotiroidismo^{139, 183}. Las concentraciones plas-

máticas de tiotropina (TSH) se han encontrado dentro de límites normales en la mayoría de los pacientes urémicos, aunque sus respuestas al estímulo con TRH se presentan reducidas^{139, 165-167, 184-187}. Por otro lado, el ritmo circadiano de la TSH se encuentra alterado en pacientes urémicos, ya que se produce una disminución del pico vespertino de esta hormona y la amplitud de los pulsos de secreción se encuentran también reducidos¹⁸⁸.

Kokot y cols.¹⁴⁰ no encuentran modificaciones en las concentraciones basales de TSH y su respuesta al estímulo con TRH tras tratamiento con rhEPO. Sin embargo, en un estudio reciente, Ramírez y cols.¹⁴⁵ han encontrado que las respuestas de TSH al estímulo con TRH, que se encontraban abolidas en un grupo de pacientes urémicos, se normalizaron completamente tras corrección de la anemia con rhEPO. Ello sugiere que en el paciente urémico tiene lugar una disminución en la sensibilidad hipofisaria a la TRH que el tratamiento con rhEPO corrige ya sea por elevación del hematócrito o por una acción directa.

Se han encontrado mínimas elevaciones en las concentraciones de hormonas tiroideas totales en pacientes bajo tratamiento con rhEPO, sin que se llegue a alcanzar la significación estadística¹⁴⁰. Esta observación coincide con nuestros datos en pacientes en diálisis peritoneal. Por otra parte, no se ha estudiado hasta la fecha el efecto de la rhEPO sobre el ritmo circadiano de la TSH.

Mecanismo de las acciones hipofisarias de la rhEPO

Winearls y cols.⁵ y Eschbach y cols.⁶ fueron los primeros en describir la corrección de la anemia en pacientes en hemodiálisis. Posteriormente estos hallazgos fueron corroborados por múltiples estudios. La mejoría de la anemia en estos pacientes se acompaña prácticamente siempre de una mejoría de la calidad de vida y del estado general que se traduce en un aumento de la sensación de bienestar^{5, 6}, un aumento de la actividad física⁶⁷, capacidad para el ejercicio⁶⁹ y del rendimiento intelectual^{65, 66, 189, 190}. Por otro lado, el sistema endocrino modula la eritropoyesis en condiciones fisiológicas y es posible también que la corrección de la anemia pueda mejorar algunas funciones endocrinas, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Se plantea, pues, la cuestión de si los cambios endocrinos inducidos por la rhEPO se deben únicamente a la mejoría en la eritropoyesis y, en consecuencia, a un aumento del aporte de oxígeno a los tejidos o si, por el contrario, la rhEPO ejerce acciones específicas en los órganos endocrinos. En el momento actual no es posible responder a esta pregunta con seguridad absoluta.

Aunque muchos de los datos señalados anteriormente sugieren que parte de las acciones de la rhEPO sobre la secreción hormonal hipofisaria pueden ser secundarias a la corrección de la anemia y a un mayor aporte de oxígeno a los tejidos, existen también otros datos que no

apoyan la hipótesis de la corrección de la anemia como único mecanismo de las acciones hipofisarias de la rhEPO. En efecto, cuando se comparan pacientes urémicos tratados con rhEPO con pacientes urémicos no tratados con este agente, pero con similares cifras de hemoglobina y hematócrito, se observan diferencias en la secreción hormonal hipofisaria tanto en pacientes en hemodiálisis^{140, 153} como en diálisis peritoneal¹⁷¹. Por otra parte, cuando se administró rhEPO a cinco mujeres amenorreicas con hiperprolactinemia, con función renal normal, se consiguió menstruación en tres de ellas¹⁴³. Además, los efectos de la administración intravenosa aguda de rhEPO sobre las respuestas de GH¹⁶⁹ y de gonadotropinas¹⁵² a sus respectivas hormonas liberadoras en pacientes urémicos no pueden explicarse por modificaciones en el hematócrito.

Por otro lado, cabe mencionar también aquí que la eritropoyetina es uno de los numerosos factores de crecimiento identificados en los últimos años^{191, 192} y existen interesantes analogías funcionales entre las moléculas de eritropoyetina y el factor de crecimiento insulinoide tipo I («insulin-like growth factor type I», IGF I). Kutz y cols.¹⁹³ describieron la actividad eritropoyética del IGF I en cultivos de hepatocitos fetales de ratón. El IGF I estimula *in vitro* la formación de colonias eritroides o la proliferación celular en una gran variedad de tejidos eritropoyéticos de diferentes especies animales y también en la médula ósea humana¹⁹⁴⁻²⁰⁰. Además, existen receptores específicos para IGF I en el hígado del ratón¹⁹⁵ y en eritrocitos humanos^{201, 202} y ha podido demostrarse *in vivo* la actividad eritropoyética del IGF I en ratas hipofisectomizadas²⁰³. Más aún, recientemente se ha demostrado también que existe una gran similitud estructural entre moléculas de factores eritropoyéticos aisladas en pacientes anéfricos y el IGF²⁰⁴.

La rhEPO puede ejercer efectos fuera de la médula ósea e influir en la secreción hormonal hipofisaria. Recientemente se ha sugerido la posibilidad de que una adecuada producción de rhEPO endógena pueda estar implicada en la modulación de la sensibilidad de las células somatotropas a la GHRH¹⁶⁹. El efecto de reducción de la secreción de GH por parte de la rhEPO encontrado por nosotros y otros autores podría explicarse especulando con la posibilidad de que la rhEPO pudiera comportarse a nivel hipotalámico remedando las acciones del IGF 1, es decir, incrementando la secreción hipotalámica de somatostatina o reduciendo la liberación de GHRH, como ha sido demostrado en el caso del IGF I en cultivos de tejidos hipotalámicos²⁰⁵. La comprobación de esta hipótesis requeriría la realización de investigación detallada en pacientes con insuficiencia renal y sujetos normales y, sobre todo, estudios de las acciones de la rhEPO sobre las secreciones hipotalamo-hipofisarias *in vitro*, de las que carecemos en el momento actual. Es de esperar que en los próximos años futuras investigaciones sobre los diversos efectos de la rhEPO hagan que se despejen muchas de las incógnitas que aún persisten sobre este agente terapéutico.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado en parte por una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias (92/0559).

Bibliografía

1. Eschbach JW, Adamson JW, Cook JD: Disorders of red cell production in uremia. *Arch Intern Med*, 126:812-815, 1970.
2. Fried W: Hematologic abnormalities in chronic renal failure. *Seminars Nephrology*, 1:176-187, 1981.
3. Eschbach JW, Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int*, 28:1-5, 1985.
4. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 35:134-138, 1989.
5. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*, 2:1175-1178, 1986.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*, 316:73-78, 1987.
7. Schaefer RM, Hörl WH, Massry SG: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin (editorial). *Am J Nephrol*, 9:353-362, 1989.
8. Eschbach JW, Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: implication for nephrology. *Am J Kidney Dis*, 11:203-209, 1988.
9. Kurtz A, Eckardt KU: Bestimmungsmethoden für Erythropoietin. *Nephron*, 51 (supl. 1):11-14, 1989.
10. Faulds D, Sorkin EM: Epoetin (recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs*, 38:863-899, 1989.
11. Winearls CG: Treatment of the anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. *Drugs*, 38:342-345, 1989.
12. Eckardt KU, Bauer C: Erythropoietin in health and disease. *Eur J Clin Invest*, 19:117-127, 1989.
13. Aguilera JC, Rengel MA, Valderrábano F: Eritropoyetina. En: Lach F, Valderrábano F: *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal*. Madrid, Ed. Norma, 315-334, 1990.
14. Adamson JW, Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and treatment with recombinant human erythropoietin. *Nefrología*, 10:28-33, 1990.
15. Hambley H, Mufti GJ: Erythropoietin: and old friend revisited. *Br Med J*, 300:621-622, 1990.
16. Nissenson AR (moderador): Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann Intern Med*, 114:402-426, 1991.
17. Erslev AJ: Drug Therapy: Erythropoietin. *N Engl J Med*, 324:1339-1344, 1991.
18. Bert P: Sur la riches en hemoglobine du sang des animaux vivant sur les hautes. *Compt Rend Acad Sci*, 94:805-808, 1882.
19. Carnot P, Deflandre C: Sur l'activité hémopétique de divers organes au cours de la régénération du sang. *Comp Rend Acad Sci*, 143:432-436, 1906.
20. Bondsdorff E, Jalavisto E: A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand*, 16:150-170, 1948.
21. Erslev AJ: Humoral regulation of red cell production. *Blood*, 5:372-375, 1953.
22. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L: Studies on erythropoiesis. VII. The role of the kidney in the production of erythropoietin. *Trans Am Physicians*, 70:305, 1957.
23. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E: Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*, 252:5558-5560, 1977.
24. Finne PH: Erythropoietin in concentrates of urine from healthy persons. *Br Med J*, 697-699, 1965.
25. Lai PH, Everett R, Wang FF, Arakawa T, Goldwasser E: The primary structure of human erythropoietin. *J Biol Chem*, 261:3116, 1981.
26. Lin FK, Suggs S, Lin CH y cols.: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:7580-7585, 1985.
27. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R y cols.: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*, 313:806-810, 1985.
28. Sasaki H, Bothner B, Dell A, Fukuda M: Carbohydrate structure of erythropoietin expressed in Chinese Hamster Ovary cells by a human erythropoietin cDNA. *J Biol Chem*, 262:12059-12076, 1987.
29. Takeuchi M, Takasaki S, Miyazaki H, Kato T, Hoshi S: Comparative study of the asparagine linked sugar chains of human erythropoietin purified from urine and the culture medium of recombinant Chinese Hamster Ovary cells. *J Biol Chem*, 263:3657-3663, 1988.
30. Egrie JC, Strickland TW, Lane J y cols.: Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology*, 172:213-224, 1986.
31. Browne JK, Cohen AM, Egrie JC y cols: Erythropoietin: gene cloning, protein structure and biological properties. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Volume LI. Cold Spring Harbor Laboratory, 1986.
32. Egrie JC, Browne JK, Lai P, Lin FK: *Characterization of recombinant monkey and human erythropoietin in experimental approaches for the study of hemoglobin switching*. Editor Stamatoyannopoulos G y Nienhuis AW. AR Liss. Nueva York, pp. 339, 1985.
33. Lowy PH, Keighley G, Borsook H: Inactivation of erythropoietin by neuraminidase and by mild substitution reactions. *Nature*, 185:102-103, 1960.
34. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF: Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*, 242:1412-1415, 1988.
35. Jelkman W: Renal erythropoietin: properties and production. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 104:139-215, 1986.
36. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ: Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidney by in situ hybridation. *Blood*, 71:524-527, 1988.
37. Rich IN, Heit W, Kubanen B: Extrarenal erythropoietin production by macrophages. *Blood*, 60:1007-1018, 1982.
38. Fried W: The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. *Blood*, 40:671-677, 1972.
39. Recny MA, Scoble HA, Kim Y: Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin: identification of des-arginine 166 erythropoietin. *J Biol Chem*, 262:17156-17163, 1987.
40. Salmonson T, Danielson BG, Wikström B: The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 29:709-713, 1990.
41. Flaharty KK, Caro J, Erslev A y cols.: Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. *Clin Pharmacol Ther*, 47:557-564, 1990.
42. McMahon FG, Vargas R, Ryan M y cols.: Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood*, 76:1718-1722, 1990.
43. Kindler J, Eckhardt KU, Ehmer B, Jandeleit K, Kurtz A, Schreiber A, Scigalla P, Sieberth HG: Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients with various degrees of renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 4:345-349, 1989.
44. Cotes PM, Pippard MJ, Reid CDL y cols.: Characterisation of the anaemia of chronic renal failure and the mode of its correction by erythropoietin (r-HuEPO): an investigation of the pharmacokinetics of intravenous r-HuEPO its effect on erythrokinetics. *Q J Med New Series*, 70:113-137, 1989.
45. Egrie JC, Eschbach JW, McGuire TC, Adamson JW: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) administered to hemodialysis (HD) patients. *Kidney Int*, 33:262A, 1988.
46. Kampf D, Eckardt KU, Fischer HC, Schmalisch C, Ehmer B, Schostak M: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in

- dialysis patients after single and multiple subcutaneous administration. *Nephron*, 61:393-398, 1962.
47. Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P y cols.: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet*, 1:425-427, 1989.
 48. Lim VS, DeGowin RL, Zavalá D, Kirchner PT, Abels R, Perry P, Fangman J: Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 110:108-114, 1989.
 49. Stevens JM, Strong CA, Oliver DO, Winearls CG, Cotes PM: Subcutaneous erythropoietin and peritoneal dialysis. *Lancet*, 1: 1388-1389, 1989.
 50. Sinai-Trieman L, Salusky IB, Fine RN: Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J Pediatr*, 114:550-554, 1989.
 51. Sobota JT: Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. USA multicenter trial. *Contrib Nephrol*, 76:166-178, 1989.
 52. Koury MJ, Bondurant MC: Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science*, 248:378-381, 1990.
 53. Bommer J, Kugel M, Schoppe W y cols: Dose related effects of recombinant erythropoietin on erythropoiesis: results of a multicenter trial in patients with end stage renal disease. *Contrib Nephrol*, 66:85-93, 1988.
 54. Najean Y, Moynont A, Deschryer F y cols.: Kinetics of erythropoiesis in dialysis patients receiving recombinant erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 4:350-355, 1989.
 55. Schaefer RM, Kuerner B, Zech M y cols.: Treatment of the anemia of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*, 11:249-254, 1988.
 56. Zehnder C, Blumberg A: Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion-dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*, 31:55-59, 1989.
 57. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesano B, Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with recombinant human erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
 58. Sundal E, Kaeser V: Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a european multicentre study of 150 haemodialysis-dependent-patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4: 979-987, 1989.
 59. Bommer J, Alexiou U, Müller-Bühl E, Eifert J, Ritz E: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients; dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2: 238-242, 1987.
 60. Zins B, Drüeke J, Zingraff J, Berechi L, Kreis H, Naret C, Delons S, Castaigne JP, Peterlongo F, Casadevall N, Varet B: Erythropoietin treatment in anaemic patients on haemodialysis. *Lancet*, 2: 238-242, 1986.
 61. Stutz B, Rhyner K, Vögtli J, Binswanger U: Erfolgreiche Behandlung der Anämie bei Hämodialyse-Patient mit rekombinantem humanem Erythropoietin. *Schweiz Med Wschr*, 117:1397-1402, 1987.
 62. Schaefer RM, Kümer B, Zech M, Krahn R, Heidlan A: Therapie der renalen Anämie mit rekombinant humanem Erythropoietin. *Dt Med Wschr*, 113:125-129, 1988.
 63. Stockenhuber F, Geissler K, Sunder-Plassmann G y cols.: Recombinant human erythropoietin activates a broad spectrum of hematopoietic stem cells. *Kidney Int*, 35:321, 1989.
 64. Dosquet P, Haddoum F, Sporer P y cols: In vitro multilineage increase of bone marrow haematopoietic progenitors from haemodialysed patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 35:245, 1989.
 65. Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. *Seminars Nephrol*, 9 (suppl. 1):25-31, 1989.
 66. Nissenson AR: Neurobehavioral effects of recombinant human erythropoietin. *Nefrología*, 10 (supl. 2):47-50, 1990.
 67. Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graft H: Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int*, 34:525-528, 1988.
 68. Clyne N, Jogestrand T: Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron*, 60:390-396, 1992.
 69. Weiss TL, Goldwasser E: The biologic properties of endotoxin-free human erythropoietin. *Biochem J*, 198:17-21, 1981.
 70. Koury MJ, Bondurant MC, Mueller TJ: The role of erythropoietin in the production of principal erythrocyte proteins other than hemoglobin during terminal erythroid differentiation. *J Cell Physiol*, 126:259-265, 1986.
 71. Krantz SB, Gallien-Lartique O, Goldwasser E: The effect of erythropoietin upon heme synthesis by marrow cells in vitro. *J Biol Chem*, 238:4085-4090, 1963.
 72. Terada M, Cantor L, Metafora S, Rifkin RA, Bank A, Marks PA: Globin messenger RNA activity in erythroid precursor cells and the effect of erythropoietin. *Proc Natl Acad USA*, 69:3575-3579, 1972.
 73. Finch CA: Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood*, 60:1241, 1982.
 74. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G y cols.: Effects of recombinant erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr*, 116:779-786, 1990.
 75. Rodgers GP, Dover CJ, Uyesaka U, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AE: Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 328:73-80, 1993.
 76. Fischl M, Galpin JE, Levine JD y cols.: Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med*, 322:1488-1493, 1990.
 77. Pincus T, Olsen NJ, Russell J y cols.: Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 89:161-168, 1990.
 78. Oster W, Hermann F, Gamm H y cols.: Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol*, 8:956-962, 1990.
 79. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Höcker P, Gisslinger H, Barnas U: Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med*, 322:1693-1699, 1990.
 80. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH y cols.: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med*, 321:1163-1168, 1989.
 81. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, Dessypris EN, Pincus TP: Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci*, 296:171-179, 1988.
 82. Teenhan B: Hematologic and physiologic studies in predialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Dial Transplant*, 12:636-639, 1988.
 83. Eschbach JW, Michael R, Kelly MR y cols.: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*, 321:158-163, 1989.
 84. Caridad A, Sigüenza F, Maduell F: Tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica en prediálisis con eritropoyetina humana recombinante autoadministrada en dosis única semanal subcutánea. *Nefrología*, 12 (supl. 1):10-14, 1992.
 85. Austrian Multicenter Study Group of r-HuEPO in Predialysis Patients: effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Nephron*, 61:399-403, 1992.
 86. Graf H, Mayer G, Cada EM, Thum J, Stummvoll HK: Wirksamkeit von rekombinanten humanem Erythropoietin in der Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie chronischer Dialysepatienten. *Wien Klin Wschr*, 24:855-859, 1987.
 87. Grützmacher P, Bergmann M, Weinreich T, Nattermann U, Reimers E, Pollok M: Beneficial and adverse effects of correction of anemia by recombinant human erythropoietin in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol*, 66:104-113, 1988.
 88. Zehnder C, Gluck Z, Descoedres C, Uehlinger DE, Blumberg A: Human recombinant erythropoietin in anemic patients on maintenance haemodialysis. Secondary effects of the increase of haemoglobin. *Nephrol Dial Transplant*, 3:657-660, 1988.

89. Ponticelli C, Casati S: Correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, 52:201-208, 1989.
90. Borrego FJ, Miguel JL, Zamorano A, Muñoz J, Bajo A, López-Reuelta K, Sánchez Sicilia L: Tratamiento de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con eritropoyetina humana recombinante. *Med Clin (Barc)*, 97:687-692, 1991.
91. Caridad A, Maduell F, Sigüenza F: Corrección de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con dosis única semanal de eritropoyetina humana recombinante por vía subcutánea. *Nefrología*, 12:56-59, 1992.
92. Sánchez Rodríguez L, Martín Escobar E, Usón J, Tomero F: Eritropoyetina a dosis bajas en hemodiálisis. Utilidad y eficacia de la vía subcutánea. *Nefrología*, 12 (supl. 1):32-35, 1992.
93. Bolaños L, Mesa L, Vázquez C, Lavilla J, Errasti P, Purroy A: Evaluación de la eficacia de dosis bajas y contrastes de rHuEPO en los pacientes en hemodiálisis; metabolismo férrico y efectos secundarios. *Nefrología*, 12 (supl. 1):37-42, 1992.
94. Rao DS, Shih MS, Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*, 328:171-175, 1993.
95. Stevens JM, Hughes RT, Cotes PM y cols.: Subcutaneous administration of recombinant erythropoietin (r-HuEPO) to anaemic renal failure patients maintained by chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). XXVth Congress of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, Madrid, p. 214, 1988.
96. Frenken LAM, Coppens PJW, Tiggeler RGW, Struijk DF, Krediet RT, 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.
97. Miranda B, Selgas R, Riñón C, Fernández-Zamorano A, Borrego F, Ortuño F, López-Reuelta K, Torre A, Sánchez-Sicilia L: Corrección de la anemia del paciente en DPCA con eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología*, 10 (supl. 2):98-103, 1990.
98. Fernández A, Vega N, Hortal L, Plaza C, Rodríguez JC, Perdomo M, Palop L: Comportamiento peritoneal en pacientes tratados con eritropoyetina. *Nefrología*, 10 (supl. 2):104-107, 1990.
99. Stevens JM, Auer J, Strong CA, Hughes RT, Oliver DO, Winearls CG, Cotes PM: Stepwise correction of anaemia by subcutaneous administration of human recombinant erythropoietin in patients with chronic renal failure maintained by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 6:487-494, 1991.
100. Vega N, Fernández A, Hortal L, Macía M, Rodríguez JC, Plaza C, Perdomo M, Vega R, Palop L: Evaluación del comportamiento peritoneal a medio plazo después del tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología*, 12 (supl. 1):99-105, 1992.
101. García Falcón T, Pérez Fontán M, Moncalián J, Rodríguez-Carmona A, Cao M, Fernández Rivera C, Valdéz F: Resultado del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en pacientes urémicos tratados con DPCA y hemodiálisis. Estudio comparativo. *Nefrología*, 12 (supl. 1):73-77, 1992.
102. Fernández Reyes MJ, Selgas R, Bajo MA, De Eusebio Y, Romero JR, Fernández-Zamorano A, De Alvaro F, Borrego F: 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. *Nefrología*, 12 (supl. 1):78-84, 1992.
103. Burghard R, Leititis J, Pallacks R y cols.: Treatment of a seven year old child with end-stage renal disease and hemosiderosis by recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol*, 66:139-148, 1988.
104. Navarro A, Alonso A, Avila JM, Herrero E, García Meseguer C: Eficacia del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO-Hur) en niños anémicos con insuficiencia renal crónica (IRC). Experiencia de siete meses. *Nefrología*, 10 (supl. 2):87-93, 1990.
105. Scigalla P, Bonzel KE, Bulla M, Bourhard R, Dippel J, Geisert J, Leuman E, V. Lilien T, Muller-Wiefer DE, Offner G, Pistor K, Zoellner K: Therapy of renal anemia with recombinant human erythropoietin in children with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol*, 76:227-241, 1989.
106. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK y cols.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*, 111:992-1000, 1989.
107. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G, Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet*, 2:406, 1988.
108. Barnas U, Watzinger U, Peer G, Mayer G, Graf H: Subcutaneous versus intravenous administration of human recombinant erythropoietin in patients on chronic hemodialysis. *Nefrología*, 10 (supl. 2):116-120, 1990.
109. Ruiz Muñoz LM, Ocharán J, García-Erauskin G, Zárraga S, Aménabar JJ, Gómez-Ullate P, Lampreabe I: Eficacia clínica comparada de dos pautas de administración intravenosa de eritropoyetina humana recombinante en pacientes en hemodiálisis. Efectos sobre los depósitos de hierro. *Nefrología*, 10 (supl. 2):108-115, 1990.
110. Tomson CRV, Feehally J, Walls J: Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 7:129-132, 1992.
111. Boelaert JR, Schurgers ML, Matthys EG, Belpaire FM, Dancels RF, De Cre M, 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.
112. Canadian Erythropoietin Study Group: A prospective randomised double-blind study of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 33:218, 1988.
113. Eschbach JW, Adamson JW: Correction of anaemia of haemodialysis (HD) patients with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO): results of a multicentre study. *Kidney Int*, 33:189, 1988.
114. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J y cols.: Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol*, 66:114-122, 1988.
115. Canadian Erythropoietin Study Group: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 11:16-22, 1991.
116. Mayer G, Stenefelli T, Cada EM, Thum J, Stummvoll HK, Graf H: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet*, 1:351-352, 1988.
117. Peer G, Watzinger U, Mayer G, Ludwik B, Graf H: Some unanswered questions in the pathogenesis of hypertension in patients treated with erythropoietin. *Nefrología*, 10 (supl. 2):144-147, 1990.
118. Teruel JL, Pascual J: Eritropoyetina e hipertensión arterial. *Nefrología*, 12 (supl. 1):6-9, 1992.
119. Fernández A, Hortal L, Vega N, Jiménez F, Laraudiogoitia E, Perdomo M, Macía M, Plaza C, Palop L: Modificaciones hemodinámicas inducidas por el tratamiento con eritropoyetina durante un año. *Nefrología*, 12 (supl. 1):94-98, 1992.
120. Frei U, Nonast-Daniel B, Koch KM: Erythropoietin und Hypertonie. *Klin Wschr*, 66:914-919, 1988.
121. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 2:97-99, 1988.
122. Schaefer RM, Lescheke M, Strauer BE y cols.: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol*, 8:449-453, 1988.
123. Nonast-Daniel B, Creutzig A, Kuhn K y cols.: Effect of treatment with recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. *Contrib Nephrol*, 66:185-194, 1988.
124. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RR, Adamson JW: Correction of the anemia in hemodialysis (HD) patients (PTS) with recombinant human erythropoietin (rHuEPO), hemodynamic changes and risk for hypertension. *Kidney Int*, 35:190A, 1989.
125. Abraham PA, Opsahl JA, Keshaviah PR y cols.: Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, 16:438-446, 1990.
126. Nonast-Daniel B, Deschodt G, Brunkhorst R y cols.: Long-term effects of treatment with recombinant human erythropoietin on haemodynamics and tissue oxygenation in patients with renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 5:444-448, 1990.
127. Teruel JL, Pascual J, Liaño F, Marcén R, Gámez C, Serrano P, Ortuño J: Evolución de la tensión arterial en pacientes tratados con

- eritropoyetina. Datos clínicos a favor de un mecanismo presor intrínseco. *Nefrología*, 12 (supl. 1):85-93, 1992.
128. Edmunds ME, Walls J: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet*, 1:352, 1988.
 129. Tomson CRV, Venning MC, Ward MK: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet*, 1:351, 1988.
 130. Zehnder C: Erythropoietin treatment: influence of haemoglobin concentration on dialyser creatinine clearance in haemodialysed patients. *Nephron*, 51:424-425, 1989.
 131. Bommer J, Samtleben W, Koch KM, Baldamus CA, Grützmacher P, Scigalla P: Variations of recombinant human erythropoietin application in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 76:149-158, 1989.
 132. Teruel JL, Aguilera A, Ortuño J: Estudio del dolor tras la administración subcutánea de diferentes preparaciones de eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología*, 12 (supl. 1):43-46, 1992.
 133. Lassere JJ, Gretz N, Strauch M: A flu-like syndrome in patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 3:498, 1988.
 134. Gretz N, Lassere JJ, Drescher P, Greger-Schulze S, Stegmeier K, Strauch M: A persistent flu-like syndrome in patients treated with erythropoietin. *Nefrología*, 10 (supl. 2):148-150, 1990.
 135. Nagel TC, Freinkel N, Bell RH, Freisen H, Wilber JF, Metzger BE: Gynecomastia, prolactin and other peptide hormones in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 36:428-432, 1973.
 136. Olgaard K, Hagen C, McNeilly AS: Pituitary hormones in women with chronic renal failure: the effect of chronic intermittent hemodialysis and peritoneal dialysis. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 80:237-246, 1975.
 137. Gómez F, De la Cueva R, Wauters JP, Lemarchand-Béraud T: Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med*, 68:522-530, 1980.
 138. Lim VS, Kathpalia S, Frohman LA: Hyperprolactinemia in chronic renal failure: impaired responsiveness to suppression and stimulation. *Clin Res*, 25:605A, 1977.
 139. Czernichow P, Dauzet MC, Broyer M, Rappaport R: Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 43:630-637, 1976.
 140. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klepacka J, Klin M, Lao M: Influence of erythropoietin treatment on endocrine abnormalities in haemodialyzed patients. *Contrib Nephrol*, 76:257-272, 1989.
 141. Schaefer RM, Kokot F, Kürner B, Zech M, Heidland A: Normalization of elevated prolactin levels in hemodialysis patients on erythropoietin. *Nephron*, 50:400-401, 1988.
 142. Schaefer RM, Kokot F, Wenzel H, Geiger H, Heidland A: Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin. *Clin Nephrol*, 31:1-5, 1989.
 143. Schaefer RM, Kokot F, Heidland A: Impact of recombinant erythropoietin on sexual function in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 76:273-282, 1989.
 144. Santiago C, Mauri M, Pérez Contreras J, Gas JM, Rivera F, Olivares J: Función sexual, prolactina y parathormona en pacientes en hemodiálisis tratados con eritropoyetina. *Nefrología*, 10 (supl. 2): 94-97, 1990.
 145. Ramírez G, Bittle PA, Sanders H, Bercu BB: Hypothalamo-hypophyseal thyroid and gonadal function before and after erythropoietin therapy in dialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 74:517-524, 1992.
 146. Bommer J, Del Pozo E, Ritz E, Bommer G: Improved sexual function in male haemodialysis patients on bromocriptine. *Lancet*, 2:496-497, 1979.
 147. Ramírez G, Butcher DE, Newton JL, Brueggemeyer CD, Moon J, Gómez-Sánchez C: Bromocriptine and the hypothalamic hypophyseal function in patients with chronic renal failure on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 6:111-118, 1985.
 148. Phadke AG, MacKinnon KJ, Dossetor JB: Male fertility in uremia: restoration by human allografts. *Can Med Assoc J*, 102:607-608, 1970.
 149. Lim VS, Fang VS: Gonadal dysfunction in uremic men: a study of the hypothalamic-pituitary testicular axis before and after renal transplantation. *Am J Med*, 58:655-662, 1975.
 150. Holdsworth S, Atkins RC, DeKretser DM: The pituitary testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med*, 296:1245-1249, 1977.
 151. Ferraris JR, Domene HM, Escobar ME, Caletti MG, Ramírez JA, Rivarola MA: Hormonal profile in pubertal females with chronic renal failure: before and haemodialysis and after renal transplantation. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 115:289-296, 1987.
 152. Gasalla JM, Carrasco MA, Díaz TR y cols.: Efecto agudo de eritropoyetina sobre el eje hipofisogonadal en la insuficiencia renal crónica. *Endocrinología*, 39 (supl. 1):6, 1992.
 153. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klin M: Influence of erythropoietin treatment on follitropin and lutropin response to luteal and plasma testosterone levels in haemodialyzed patients. *Nephron*, 56:126-129, 1990.
 154. Trembecki J, Kokot F, Wiecek A, Marcinkowski W, Rudka B, Nieszporek T: Influence of long-term erythropoietin (EPO) treatment on follitropin (FSH), lutropin (LH), prolactin (PRL), testosterone (TE) and estradiol (E2) secretion in haemodialyzed patients (HP) with chronic renal failure. *Eur J Clin Invest*, 22 (supl.):A26, 1992.
 155. Haley NR, Matsumoto AM, Eschbach JW, Adamson JM: Low testosterone levels increase in male hemodialysis treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 35:193, 1989.
 156. Bommer J, Kugel M, Schwöbel B, Ritz E, Barth HP, Seelig R: Improved sexual function during recombinant erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 5:204-207, 1990.
 157. Samaan NA, Freeman R: Growth hormone levels in severe renal failure. *Metabolism*, 19:102-113, 1970.
 158. Feldman HA, Singer I: Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis: a clinical review. *Medicine*, 54:345-376, 1974.
 159. Lim VS, Kathpalia SC, Henriquez C: Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. *Med Clin North Am*, 62:1341-1361, 1978.
 160. Díez JJ, Iglesias P, Gómez-Pan A: Hormona del crecimiento e insuficiencia renal: nuevos aspectos fisiopatológicos y posibilidades terapéuticas. *Med Clin (Barc)*, 100:547-557, 1993.
 161. Ramírez G, O'Neill WM, Bloomer HA, Jubiz W: Abnormalities in the regulation of growth hormone in chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 138:267-271, 1978.
 162. Krassas GE, Vergoulas G, Evagelou P, Ziannas I, Faltsis S: The prolactin, TSH, GH and cortisol responses to TRH and insulin induced hypoglycemia tests in patients with severe renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)*, suppl. 243:A425, 1981.
 163. Samaan N, Cumming WS, Craig JS, Pearson OH: Serum growth hormone and insulin levels in severe renal disease. *Diabetes*, 15:546, 1966.
 164. Wright AD, Lowy C, Russel Fraser T, Spitz IM, Rubenstein AH, Bersohn I: Serum growth hormone and glucose intolerance in renal failure. *Lancet*, 2:798-801, 1968.
 165. González-Bárcena D, Kastin AJ, Schalch DS, Torres-Zamora M, Pérez-Pasten E, Kato A, Schally AV: Responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 36:117-120, 1973.
 166. Dandona P, Newton D, Champion A, Platts MM: Thyroid function in chronic renal failure. *Proc Eur Dialysis Trans Assoc*, 12:268-271, 1976.
 167. Ramírez G, O'Neill WM, Jubiz W, Bloomer HA: Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Intern Med*, 84:672-676, 1976.
 168. Ramírez G, Bercu BB, Bittle PA, Ayers CW, Ganguly A: Response to growth hormone-releasing hormone in adult renal failure patients on hemodialysis. *Metabolism*, 39:764-768, 1990.
 169. Cantalamessa K, Cremagnani L, Orsatti A, Vigna L, Bucciatti G: Increased growth hormone response to growth hormone releasing hormone induced by erythropoietin in uremic patients. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 34:85-89, 1991.
 170. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klin M: Influence of erythropoietin treatment on function of the pituitary-adrenal axis and somatotropin secretion in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol*, 33:241-246, 1990.
 171. Díez JJ, Sastre J, Iglesias P y cols.: Growth hormone responses to pituitary and hypothalamic stimuli in CAPD patients treated with

- recombinant human erythropoietin. *Adv Periton Dial*, 8:340-345, 1992.
172. Watschinger B, Watzinger U, Templ H, Spona J, Graft H, Luger A: Effect of recombinant human erythropoietin on anterior pituitary function in patients on chronic hemodialysis. *Horm Res*, 36:22-26, 1991.
 173. Ramirez G, Gómez-Sánchez C, Meikle WA, Jubiz W: Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long term hemodialysis. *Arch Intern Med*, 142:1448-1452, 1982.
 174. Williams GH, Bailey GL, Hampers CL y cols.: Studies on the metabolism of aldosterone in chronic renal failure and anephric man. *Kidney Int*, 4:280-288, 1973.
 175. Weidmann P, Horton R, Maxwell MH, Franklin SS, Fichman M: Dynamic studies of aldosterone in anephric man. *Kidney Int*, 4:289-298, 1973.
 176. McDonald WJ, Golper TA, Mass RD y cols.: Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 48:92-95, 1979.
 177. Luger A, Lang I, Kovarik J, Stummvoll HK, Templ H: Abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 9:51-54, 1987.
 178. Sjamopoulos KC, Eleftheriades EG, Pappas M, Sferopoulos G, Tsolas O: Ovine corticotropin releasing hormone stimulation test in patients with chronic renal failure: pharmacokinetic properties, and plasma adrenocorticotropin hormone and serum cortisol responses. *Horm Res*, 30:17-21, 1988.
 179. Díez JJ, Iglesias P, Sastre J y cols.: Influence of recombinant human erythropoietin treatment on cortisol responses to insulin-induced hypoglycemia in CAPD patients. *Periton Dial Int*, 13 (suppl. 1):S40, 1993.
 180. Zager PG, Spalding CT, Frey HJ, Brittenham MC, Nevarez M: Dialysis of adrenocorticoids during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 67:110-115, 1988.
 181. Pagel H, Jelkmann W, Weiss C: Erythropoietin and blood pressure. *Horm Metab Res*, 21:224-226, 1989.
 182. Eggena P, Willsey P, Jamgotchian N y cols.: Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol*, 261:E642-646, 1991.
 183. Melmed S, Geola FL, Reed AW, Pekary AE, Park J, Hershman JM: A comparison for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:300-306, 1982.
 184. Weissel M, Stummvoll HK, Kolbe H, Höfer R: Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 90:23-32, 1979.
 185. Waldhausl W, Schmidt P, Frischauf H y cols.: Effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) on hTSH and hGH in patients with chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 8:161-166, 1971.
 186. Gómez-Pan A, Alvarez-Ude F, Yeo PPB, Hall R, Evered DC, Kerr DNS: Function of the hypothalamo-hypophyseal thyroid axis in chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 11:567-574, 1979.
 187. Ujm VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S: Thyroid dysfunction in chronic renal failure: a study of the pituitary thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest*, 60:522-534, 1977.
 188. Wheatley T, Clark PMS, Clark JDA, Holder R, Raggat PR, Evans DB: Abnormalities of thyrotrophin (TSH) evening rise and pulsatile release in haemodialysis patients: evidence for hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 31:39-50, 1989.
 189. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, Schweitzer S, Wolcott DL: Brain function improves in chronic hemodialysis patients after recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 35:257, 1989.
 190. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A y cols: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 14: 478-485, 1990.
 191. Russell WE, Van Wik JJ: Peptide growth factors. En De Groot LJ (ed.). *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 2504-2524, 1989.
 192. Gropman JE, Molina JM, Scadden DT: Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. *New Engl J Med*, 321:1449-1459, 1989.
 193. Kurtz A, Jelkmann, Bauer C: A new candidate for the regulation of erythropoiesis: IGF I. *Febs Lett*, 149:105-108, 1982.
 194. Kurtz A, Hartl W, Jelkmann W, Zapf J, Bauer C: Activity in fetal bovine serum that stimulates erythroid colony formation in fetal mouse livers is insulin-growth factor I. *J Clin Invest*, 76:1643-1648, 1985.
 195. Akahane K, Tojo A, Tobe K, Kasuga M, Urabe A, Takaku F: Binding properties and proliferative potency of insulin-like growth factor I in fetal mouse liver cells. *Exp Hematol*, 15:1068-1073, 1987.
 196. Congote LF: Effects of insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor, and transforming growth factor-beta on thymidine incorporation into fetal liver cells. *Exp Hematol*, 15:936-941, 1987.
 197. Claustres M, Chatelain P, Sultan C: Insulin-like growth factor I stimulate human erythroid colony formation in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 65:78-82, 1987.
 198. Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z: Enhancement of erythropoiesis in vitro by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor I. *Br J Haematol*, 70:267-271, 1988.
 199. Sawada K, Kranzt SB, Dessypris EN, Koury ST, 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.
 200. Boyer SH, Bishop TR, Rogers OC, Noyes AN, Frelin LP, Hobbs S: Roles of erythropoietin, insulin-like growth factor I, and unidentified serum factors promoting maturation of purified murine erythroid colony-forming units. *Blood*, 80:2503-2512, 1992.
 201. Izumi T, Kasuga M, Kadowaki T, Hizuka N, Takaku F, Akanuma Y: Characteristics of human erythrocyte insulin-like growth factor I receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, 62:1206-1212, 1986.
 202. Costigan CD, Polychronakos C, Guyda HJ, Posner BI: Increase in specific binding of insulin-like growth factor (IGF) II to type I IGF receptors on erythrocytes of hypopituitary children receiving growth hormone therapy. *Clin Invest Med*, 11:47-51, 1988.
 203. Kurtz A, Zapi J, Eckardt KU, Clemons G, Froesch ER, Bauer C: Insulin-like growth factor I stimulates erythropoiesis in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85:7825-7829, 1988.
 204. Congote LF, Broz A, Lin FK, Lu HS, Fauser AA: The N-terminal sequence of the major erythropoietic factor of an anephric patients is identical to insulin-like growth factor I. *J Clin Endocrinol Metab*, 72:727-729, 1991.
 205. Shibasaki T, Yamauchi N, Motta M y cols.: In vitro release of growth hormone releasing factor from rat hypothalamus. Effect of insulin-like growth factor I. *Regul Pept*, 15:47-53, 1986.