

# Dosis pequeñas subcutáneas de eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

A. García\*, M. Arbeláez\*, G. Mejía\*, J. E. Henao\*, J. L. Arango\*, F. Montoya\*\* e I. Villegas\*\*\*

Unidad Renal. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. \*Universidad de Antioquia. \*\*Centro de Investigaciones Biológicas. \*\*\*Instituto del Riñón, S.A. Medellín, Colombia.

## RESUMEN

Dieciocho pacientes con anemia secundaria a IRC y parámetros de diálisis óptima ( $KT/V > 1,2$ ;  $RU = < 0,38$ ), con hiperparatiroidismo mínimo ( $PTHi 138 \pm 97$  pg/mL), sin deficiencia de ácido fólico ni vitamina  $B_{12}$ , y con niveles de ferritina  $> 160$  ng/mL, recibieron EPO 35 U/kg de peso vía sc 2 veces por semana. Los niveles de Hb inicial de  $6,7 \pm 0,7$  g/dL se incrementaron a  $9,8 \pm 1,4$  g/dL al terminar la primera etapa del trabajo ( $p < 0,001$ ). Las determinaciones de EPO circulantes se incrementaron de  $9 \pm 5$  a  $34 \pm 9$  mU/mL ( $p < 0,001$ ), suficientes para estimular los progenitores hematopoyéticos. En la segunda etapa del estudio 10 de los anteriores pacientes sostuvieron la Hb alcanzada ( $10,5 \pm 1,5$  g/dL) durante 12 semanas más ( $p > 0,01$ ) y con una dosis de EPO sc de sólo 25 U/kg de peso, 2 veces por semana, suficientes para incrementarla al doble de sus niveles basales ( $p < 0,001$ ) 18 horas después. Se observó una reticulocitosis circulante, con una disminución de la sideremia (ferritina y porcentaje de saturación de la transferrina). No se presentaron cambios significativos a nivel de otras series hematológicas, el ionograma ni la química sanguínea. Las complicaciones fueron mínimas, excepto el incremento de las cifras tensionales en 3 pacientes hipertensos previos, de fácil control. Los niveles y la vida media de la EPO administrada, junto con el hierro sérico, a la adecuación de la diálisis y a la presencia o ausencia de enfermedades comórbidas condicionan en gran parte su respuesta eritropoyética.

Palabras clave: **Eritropoyetina, hemodiálisis adecuada, vía subcutánea.**

## LOW SUBCUTANEOUS DOSES OF ERYTHROPOIETIN IN PATIENTS WITH ESRD ON HAEMODIALYSIS

### SUMMARY

*Eighteen patients with chronic renal failure and related anemia, all of them on regular hemodialysis, with good quality treatment judged by ( $KT/V > 1.2$ , and urea reductions ratio  $\geq 0.38$ ), with mild hyperparathyroidism ( $PTHi 138 \pm 97$  pg/mL),*

Recibido: 24-VI-97.  
En versión definitiva: 15-IX-97.  
Aceptado: 19-IX-97.

Correspondencia:  
Dr. Alvaro García  
Calle 11B sur # 44 - 103  
Medellín, Colombia.

*with no folic acid or vitamin B12 deficiency, and with ferritin levels of 160 mg/mL, received subcutaneous (sc) EPO 35 U/kg body weight, twice per week. Their initial hemoglobin (Hb) of  $6.7 \pm 0.7$  g/dL increased to  $9.8 \pm 1.4$  at the end of the first part of this protocol (12 weeks) ( $p < 0.001$ ); the blood levels of EPO increased from  $8.7 \pm 5$  U/mL to  $34 \pm 9$  ( $p < 0.001$ ), which were enough to stimulate red cell progenitors.*

*In the 2nd study period, also of 12 weeks, 10 patients from the first study were given EPO in a dose of 25 U/kg BW subcutaneously twice a week to maintain a level of Hb (10.5 g/dL) ( $p > 0.01$ ). Their EPO levels were twice as high as the basal levels ( $p < 0.001$ ) 18 hrs after the administered dose. There were no changes in other blood parameters, electrolytes or blood chemistry. An increase in the reticulocyte count was observed, with low sideremia (serum ferritin and percentage saturation of transferrin). There were a few complications; three patients previously hypertensive increased their blood pressure, but this was easily controlled. We conclude that the response to EPO is dependent on its route of administration, plasma level serum and half life, iron level, dialysis adequacy, and comorbid diseases.*

Key words: **Erythropoietin, adequate haemodialysis, subcutaneous route.**

## INTRODUCCION

El uso protocolizado de la eritropoyetina (EPO) corrige la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica (IRC), de paso mejora las alteraciones endocrinas y cardiovasculares propias de este estado, incrementando en forma notable la calidad de vida del paciente<sup>1-4</sup>.

Inicialmente y por comodidad para la aplicación de la EPO se escogió la vía intravenosa (iv), con una frecuencia similar al número de diálisis programadas por semana<sup>1,2</sup>. La dosis inicial, que en promedio era de 175 U/kg, ha disminuido al conocerse mejor la cinética de la EPO y su respuesta eritropoyética<sup>1,2,4-6</sup>.

De otra parte, la vía subcutánea (sc) ha demostrado excelentes resultados, al corregir la anemia del paciente en CAPD, a pesar de una disponibilidad sanguínea de solamente 20 al 40% de la dosis suministrada en forma subcutánea y con regímenes que varían desde una dosis diaria, hasta una vez por semana<sup>7-11</sup>.

Concomitantemente, son pocos los trabajos en los cuales se utiliza la vía sc en hemodiálisis<sup>12-16</sup> y en los cuales se tenga en consideración el tiempo de maduración del eritrocito a partir de sus progenitores y el número de receptores de dichos precursores eritrocitarios, lo cual facilitaría de esta manera la prescripción de la EPO<sup>17-20</sup>.

Con las anteriores consideraciones se realizó este trabajo, cuyo objetivo fue demostrar que la vía sc es igual o superior a la IV, al corregir y sostener la hemoglobina (Hb) alcanzada, con la mitad de la dosis que habitualmente se usa en la IV.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio abierto y prospectivo, entre diciembre de 1995 y julio de 1996, en 20 pacientes con anemia secundaria a IRC, los cuales estaban en hemodiálisis regular con una permanencia mínima de 3 meses en el método, adscritos a dos centros de diálisis de la ciudad de Medellín: Instituto del Riñón y Hospital San Vicente de Paúl. Estos pacientes tenían parámetros clínicos y de laboratorio de diálisis óptima:  $KT/V = > 1,2$ , reducción de la urea (RU) =  $< 0,35$  (post/pre nitrógeno ureico plasmático),  $Hb < = 8,0$  g/dL, y con edades entre 15 y 70 años. Una semana antes de iniciar el estudio a todos los pacientes se les realizó historia clínica de ingreso, la cual se comparó a través del tiempo y al final del trabajo; además se firmó el consentimiento de aceptación por cada uno de ellos de acuerdo con lo estipulado por el Comité de Ética Médica.

No se aceptaron pacientes con anemia de origen renal, o con deficiencia de: hierro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, HTA no controlada, diabetes mellitus descompensada, drogadicción, hepatopatía aguda o crónica, hiperparatiroidismo severo o intoxicación con aluminio.

El estudio se dividió en dos etapas: la primera (I) o de recuperación de la Hb, con una duración de 12 semanas (sem), utilizando una dosis de EPO de 35 U/kg 2 veces por semana vía sc; dicha dosis se disminuyó en un 25% si el incremento de la Hb en cuatro semanas era  $> = 2,0$  g/dL, o se aumentó en un 25% si el incremento de la Hb era  $< = 0,5$  g/dL. La EPO utilizada fue el Eprex® (Laboratorios Cilag, Janssen Farmacéutica, Bogotá, Colombia), en viales de 2.000 y 4.000 U.

La segunda (II) etapa, o de estabilización de la Hb, también con 12 sem de tratamiento, se realizó con 10 pacientes de los iniciales, escogidos al azar, a los cuales se les siguió administrando la EPO, vía sc, a una dosis de 25 U/kg 2 veces por sem, teniendo en cuenta los reajustes como en la primera etapa. El objetivo fue observar el cambio de la Hb alcanzada.

Inicialmente se determinaron niveles de ácido fólico y B<sub>12</sub> (quimioluminiscencia- inmulite, DPC, EE.UU.), PTH íntegra (PTHi) (nefelometría), Hb, Hto, glóbulos rojos, leucograma con diferencial, plaquetas y reticulocitos (hemoleucograma completo - HLG) (Coulter-S-plus. Jr EE.UU.). Concomitantemente se determinaron Na y K (ion selectivo - E4A, Backman, EE.UU.), Ca, P, albúmina, creatinina, bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasas alcalinas (química sanguínea) (método colorimétrico, RA-1000 EE.UU.), niveles de hierro sérico (método colorimétrico, RA 1.000, EE.UU.), ferritina (quimioluminiscencia, inmulite DPC, EE.UU.), transferrina (nefelometría) y capacidad de saturación de la transferrina, TIBC (colorimetría). El porcentaje de saturación de la transferrina se determinó mediante la fórmula hierro sérico / TIBC × 100. Los niveles séricos iniciales y después de aplicar una dosis de EPO sc fueron determinados por radioinmunoanálisis (RIA).

El HLG se realizó cada 2 semanas en la etapa I, y en las semanas 12, 16, 18, 20 y 24 de la etapa II. La química sanguínea y la sideremia cada 4 semanas en la etapa I y semanas 12, 18 y 24 de la etapa II. Se determinaron niveles basales y 18 horas después de aplicar 25 ó 35 U/kg de EPO sc.

En total se estudiaron 18 de 20 pacientes (dos fueron excluidos: uno por hemorragia del tracto digestivo y otro por intoxicación por aluminio). Todos los pacientes tomaban: ácido fólico 1 mg/d, complejo B 10 mg/d, sulfato ferroso 100 mg/d, carbonato de calcio 2 g/d y 25-dihidroxicolecalciferol 0,50 mcg/d (en 9 pacientes).

Después de cada dosis de EPO se valoraron los signos vitales y las reacciones adversas; además, se determinó durante el tratamiento el cambio de las cifras tensionales, la aparición de trombosis de la fístula A.V., o la presentación de convulsiones. Cuatro pacientes con hipertensión arterial (HTA) tomaban combinaciones de los siguientes hipotensores: metildopa, minoxidil, captopril, nifedipino y β-bloqueadores.

### Métodos estadísticos

Para evaluar la significación estadística entre las diferentes variables se utilizó el test t de Student. Los datos se presentan como promedio y desviación estándar (SD); se consideró significativa una  $p < 0,01$ .

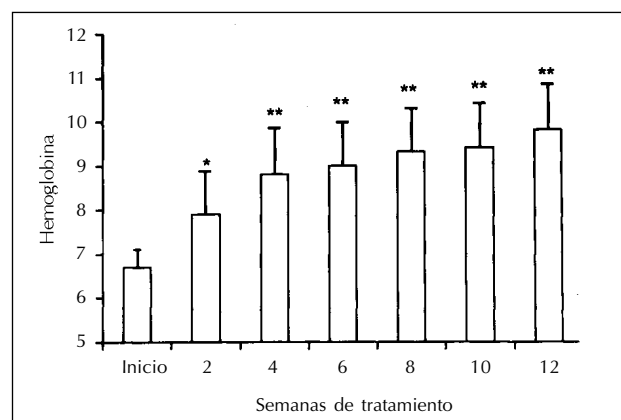
## RESULTADOS

**Etapa I.** Las características de los pacientes en la etapa I se pueden observar en la [tabla I](#). El promedio del ácido fólico sérico fue de  $32 \pm 21$  ng/mL (rango 5-55), el de la vitamina B<sub>12</sub>:  $621 \pm 380$  pg/mL (183-1.152), y de la PTHi  $138 \pm 97$  pg/mL (29-389).

**Tabla I.** Características de los pacientes.

	Etapa I	Etapa II
Nº de pacientes (promedio ± SD) ..	18	10
Edad en años .....	$39 \pm 14$	$42 \pm 12$
Meses en diálisis .....	$24 \pm 6$	$18 \pm 6$
Peso en kg .....	$59 \pm 11$	$57 \pm 9$
Presión arterial .....	$144/83 \pm 16/4$	$150/79 \pm 17/6$
Sexo (%)		
Hombres .....	78	80
Mujeres .....	22	20
Raza (%)		
Mestizos .....	78	70
Blancos .....	28	30
Etiología de la IRC (%)		
Diabetes .....	22	20
HTA .....	17	20
Glomerulopatía .....	17	10
Otras .....	44	50

Un incremento significativo de la Hb inicial ( $6,7 \pm 0,7$  g/dL) se observó al terminar la primera etapa:  $9,8 \pm 1,4$  g/dL ( $p < 0,0001$ ). Los promedios de la Hb se pueden observar en la [figura 1](#); estos aumentos fueron estadísticamente significativos con respecto al promedio inicial a partir de la segunda sem ( $p < 0,001$ ).



**Fig. 1.—Promedio de la Hb durante la etapa I del tratamiento: \* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,0001$ .**

El recuento de glóbulos rojos (GR) (millones/mL) se incrementó de:  $2.380 \pm 352$  a:  $2.821 \pm 585$ ,  $3.122 \pm 535$ ,  $2.963 \pm 530$ ,  $3.280 \pm 546$ ,  $3.205 \pm 445$ ,  $3.326 \pm 503$  en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 ( $p < 0,001$ ). La reticulocitosis como evidencia del incremento de la masa total de glóbulos rojos se observó a partir de la segunda semana, siendo ésta significativa a partir de la sexta:  $0,9 \pm 0,3$ ,  $1,2 \pm 0,6$ ,  $1,2 \pm 0,7$ ,  $1,9 \pm 1,5$ , \*  $1,3 \pm 0,7$ ,  $1,3 \pm 0,7$ ,  $1,5 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ). No se presentaron incrementos significativos en el recuento celular en las otras series hematológicas.

La química sanguínea no presentó cambios significativos en esta primera etapa; lo mismo que los promedios de Na, K, Ca y fósforo ( $p > 0,01$ ).

Se observó una disminución de la sideremia a partir de la sem 12, del estudio ( $p < 0,01$ ). El hierro sérico inicial  $53 \pm 25$  mcg/dL (sem 0) disminuyó a:  $50 \pm 31$ ,  $45 \pm 27$ ,  $33 \pm 21^*$ , sem 4, 8 y 12. La ferritina inicial  $669 \pm 547$  ng/mL disminuyó a:  $555 \pm 541$ ,  $470 \pm 362$ ,  $420 \pm 314^*$ ; esta misma tendencia mostró la saturación de la transferrina, la cual disminuyó en forma significativa a partir de la octava sem ( $p < 0,01$ ): 26, 24, 22 y 19%, respectivamente. Los niveles basales de EPO  $9 \pm 5$  mU/mL se incrementaron a  $34 \pm 9$  mU/mL, 18 horas después de administrar una dosis sc de 35 U/kg (véase fig. 2) ( $p < 0,0001$ ).

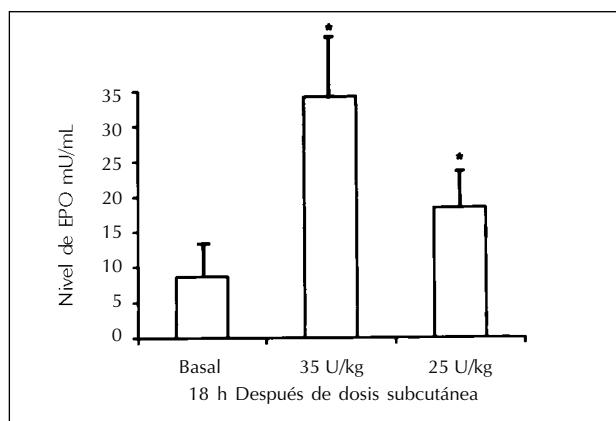


Fig. 2.—Promedio de niveles circulantes de eritropoyetina, \* $p < 0,0001$ .

Las complicaciones en esta parte del estudio fueron mínimas, excepto un discreto incremento en las cifras tensionales en tres pacientes (promedio 10 mm de Hg en la sistólica y 5 mm en la diastólica).

**Etapa II.** Las características de esta segunda población se pueden observar en la tabla I; en ella no se presentaron cambios significativos de la Hb alcanza-

da ( $10,1 \pm 1,5$  g/dL sem 12) y su promedio final ( $10,4 \pm 2,0$  g/dL, sem 24) ( $p > 0,01$ ) (véase fig. 3).

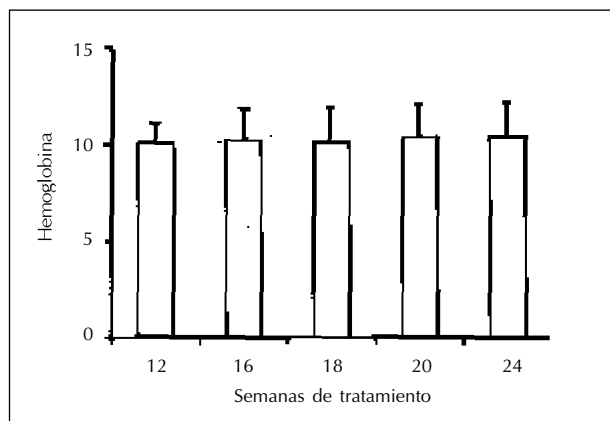


Fig. 3.—Promedio de la Hb durante la etapa II del tratamiento:  $p > 0,01$  ns.

El número de glóbulos rojos fue similar a lo largo del tratamiento: en las semanas 12, 16, 18, 20 y 24 fueron, respectivamente,  $3.260 \pm 525$ ,  $3.229 \pm 632$ ,  $3.320 \pm 586$ ,  $3.078 \pm 371$ ,  $3.340 \pm 654$  ( $p > 0,01$ ). Los cambios a nivel del número de leucocitos, su recuento diferencial y el número de plaquetas no fueron estadísticamente significativos ( $p > 0,01$ ).

El recuento reticulocitario permaneció en forma estable, evidenciando una tasa de intercambio eritrocitario similar al del paciente normal:  $1,4 \pm 0,8$ ,  $1,3 \pm 0,9$ ,  $1,3 \pm 0,7$ ,  $1,2 \pm 1$ ,  $1,4 \pm 0,6$  ( $p > 0,01$ ). De manera concomitante la química sanguínea, el ionograma, Ca y fósforo, no evidenciaron cambios en esta segunda etapa del trabajo ( $p > 0,01$ ).

El hierro sérico presentó cambios que no fueron significativos; los promedios de ferritina sérica fueron:  $448 \pm 366$ ,  $535 \pm 568$ ,  $322 \pm 255$  ng/mL en las sem 12, 18 y 24, lo mismo se observó con el hierro sérico: de  $38 \pm 14$  mcg/dL, pasó a:  $42 \pm 25$  y  $33 \pm 20$ . El porcentaje de saturación de la transferrina cambió del 24% al 18% al terminar el estudio ( $p < 0,001$ ). Los niveles séricos de EPO aumentaron de  $9 \pm 5$  a  $18 \pm 5$  mU/mL, después de aplicar una dosis sc de 25 U/kg, 18 horas después ( $p < 0,0001$ ), tal como se puede apreciar en la figura 2. No se presentaron complicaciones para destacar en esta parte del trabajo.

## DISCUSION

El uso del EPO ha mejorado en forma significativa la calidad de vida del paciente con IRC, al corregir

la anemia propia de este estado y de paso mejorar las alteraciones endocrinas y cardiovasculares<sup>1-4</sup>.

Inicialmente y aprovechando el acceso vascular del paciente en hemodiálisis, la vía IV fue y sigue siendo utilizada en la administración de la EPO en estos pacientes<sup>1,2</sup>. La vía sc surgió como una alternativa para el paciente en prediálisis y/o CAPD<sup>6-9,12</sup>. Esta vía rápidamente ha tomado vigencia por los resultados que demuestran un incremento de la Hb igual o superior y con una dosis de EPO que es menor en 25% a 50% a la normalmente utilizada en la vía IV<sup>5-14,26</sup>.

De otra parte, la farmacocinética de la eritropoyetina ha sido establecida previamente en voluntarios normales y con IRC<sup>16-20</sup>. Se conoce que la disponibilidad de la EPO IV es inmediata y con una vida promedio de 4 a 13 horas. La absorción de la vía sc varía entre el 18 al 43%, pero con una vida media circulante prolongada de 7 a 18 horas. Esta alta disponibilidad de la EPO por vía IV puede ocupar rápidamente los receptores de los progenitores eritropoyéticos, conduciendo a que parte de la dosis administrada no sea utilizada, pasando a ser metabolizada por el hígado o eliminada por el riñón. La vía sc, con su absorción continua, garantiza niveles circulantes más prolongados, y si se tiene en cuenta la vida media de los progenitores eritropoyéticos, administrándola cada 72 horas, se pueden garantizar niveles circulantes óptimos de la droga para estimular continuamente la hematopoyesis.

Además, se conoce que en la respuesta a la EPO influyen las enfermedades comórbidas del paciente, la diálisis adecuada (KT/V, RU, albúmina) y los niveles de hierro circulante<sup>21-26</sup>.

Los 18 pacientes de este estudio, todos en hemodiálisis regular y con parámetros de diálisis óptima (KT/V = > 1,2, RU = < 0,35), mostraron un aumento significativo de la Hb de  $6,7 \pm 0,7$  a  $9,8 \pm 1,4$  g/dL, al terminar la primera etapa del estudio, utilizando solamente el 50% de la dosis habitual de la utilizada en la vía IV. Los aumentos de Hb, Hto y glóbulos rojos se realizaron en forma gradual, evidenciando una reticulocitosis como respuesta de actividad medular. No se apreciaron cambios significativos a nivel de otras series hematológicas (granulocítica, monocítica o megacariocítica). Las concentraciones séricas de Na, K, Ca, P, albúmina, creatinina, F. alcalinas y aminotransferasas no presentaron incrementos significativos en sus promedios.

Los niveles séricos de EPO endógena se incrementaron en cuatro veces, a 32 mU/mL, 18 horas después de aplicar 35 U/kg sc. Este incremento fue suficiente para estimular los receptores de los progenitores de los eritrocitos en los momentos óptimos de su maduración, evitando una posible saturación

de éstos al aplicar altas dosis de EPO, con una vida media corta como sucede con la vía IV. Se apreció una disminución de la sideremia (hierro sérico, ferritina y porcentaje de saturación de la transferrina) como parte de la incorporación de este elemento en la conformación de nuevos eritrocitos, siendo significativa a partir de la sem 12 ( $p < 0,01$ ).

Las 18 mU/mL de EPO circulantes obtenidos después de aplicar una dosis de 25 U/kg sc, permitieron a los 10 pacientes de la segunda parte del estudio sostener la Hb alcanzada (10,1 g/dL) hasta el final del tratamiento (10,4 g/dL), sin necesidad de incrementar dicha dosis ( $p > 0,01$ ). Los promedios de las demás variables hematológicas, el ionograma y la química sanguínea, permanecieron estables. Es de anotar que la sideremia continuó disminuyendo, convirtiéndola en una variable supremamente importante, la cual condiciona en un alto porcentaje la respuesta a la EPO. El grado de complicaciones presentado en este estudio fue mínimo. Sólo tres pacientes hipertensos previos incrementaron sus cifras tensionales, siendo fácilmente controladas al aumentar la dosis de los hipotensores.

En resumen, el uso de pequeñas dosis de EPO sc, 2 veces por semana, mostró un excelente resultado al corregir la anemia del paciente con IRC en hemodiálisis, acompañado por un mínimo de complicaciones. Su respuesta fue directamente proporcional al estado de adecuación de diálisis de los pacientes, los niveles séricos de hierro y la presencia o ausencia de enfermedades comórbidas concomitantes.

## Agradecimientos

A Cilag, División de Janssen Farmacéutica, S.A., Santafé de Bogotá y su producto Eprex® (eritropoyetina  $\alpha$ , viales de 2.000 y 4.000 U). A médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería, a los pacientes de las dos unidades de diálisis, quienes hicieron posible este estudio.

## BIBLIOGRAFIA

1. García A, D'Achiardi R, Paredes D, García D, González MC, Martínez ME, Serna J, Mercado A, Cuero C, Gamarra A, Sus A: Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Acta Med Col* 17: 5-10, 1992.
2. Aranoff GR, Duff DR, Sloam RS, Brier ME, Maurice B, Erickson B, Galpert T: The treatment of anemia with low-dose recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 10 (Supl. 2): 40-43, 1990.
3. Laupacis BA: Changes in quality of life and functional capacity in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Sem Nephrol* (Supl. 1): 11-19, 1990.

## A. GARCIA y cols.

4. Levein NW, Lazarus JM, Nissenson AR: National cooperative r - Hu erythropoietin study in patients with chronic renal failure - an interim report. *Am J Kidney Dis* 22 (Supl. 1): 3-12, 1993.
5. Eidemark Y, Friedberg MO, Ladefoged SD, Lokkegaard H, Pedersen E, Skelbo M: Intravenous versus subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on haemodialysis and CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 7: 526-529, 1992.
6. Ashai UN, Paganini EP, Wilson JM: Intravenous versus subcutaneous dosing of erythropoietin: a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 22: 23-31, 1993.
7. Piraino B, Johnston JR: The use of subcutaneous erythropoietin in CAPD patients. *Clin Nephrol* 33: 200-202, 1990.
8. Vivot JS, Janin G, Guillaumie J, Michel P, Dubot P, Chevet D, Rifle G: Must erythropoietin be injected by subcutaneous route for every haemodialyzed patient? *Am J Kidney Dis* 28: 400-408, 1996.
9. Lui SF, Law CB, Ting SM, Lip, Lai KN: Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 36: 246-251, 1991.
10. Ongkingco JC, Ruley EJ, Turner ME, Frafale MR: Efficacy of once - versus thrice - weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin in children receiving continuous cycling peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 14: 14-18, 1994.
11. Frifelt JJ, Tvedegaard E, Bruun K, Steffensen G, Cinton C, Bredam M, Domínguez H, Jorgensen JD: Efficacy of recombinant human erythropoietin administered subcutaneously to CAPD patients once weekly. *Perit Dial Int* 16: 594-598, 1996.
12. Tomson CRV, Feehally J, Walls J: Crossover comparison of intravenous and subcutaneous erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7: 129-132, 1992.
13. Horl WH: How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10: 92-95, 1995.
14. Koene RAP, Frenken LAM: Starting r HuEPO in chronic renal failure: when, why and how. *Nephrol Dial Transplant* 10: 35-42, 1995.
15. Besarab A: Optimizing epoetin therapy in end - stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 22 (Supl. 1): 13-22, 1993.
16. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, McCrea JB, Vlasses PH, Medina F, Caro J, Morris E: Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end - stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 3: 1405-1416, 1992.
17. Maxwell AP, Lappin TRJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of r HuEPO. *Erythropoiesis* 6: 46-53, 1995.
18. Boelaer JR, Schurgers ML, Matthys EGF: Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by intravenous, subcutaneous and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 9: 95-98, 1989.
19. Stockenhuber F, Loibi U, Gottsauner-Wolf M: Pharmacokinetics and dose response after intravenous and subcutaneous administration of recombinant erythropoietin in patients on regular hemodialysis treatment or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 59: 399-402, 1991.
20. 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, 1992.
21. MacDougall IC, Cavill J, Hulme B y cols.: Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 304: 225-226, 1992.
22. Anastasiades EG, Howarth J y cols.: Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 846-853, 1993.
23. Van Wyck DB: Iron management during recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 14 (Supl.): 9-13, 1989.
24. Bedani PL, Cecchetti E, Gilli P: Effectiveness of subcutaneous low - dose erythropoietin in patients with chronic renal failure despite functional iron deficiency. *Nephrol* 71: 459-460, 1995.
25. Muirhead N, Churchill D, Goldstein M, Nadler S, Posen G, Wong C, Slaughter D, Laplante P: Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in haemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 12: 303-310, 1992.
26. Ramos B, Ruiz A, Martín G, Fernández J, Valera A, López de Novales E, Mayor: Eficacia de la vía subcutánea en el tratamiento con eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* 10: 183-186, 1990.