



# Corrección de la anemia en la nefropatía crónica del injerto

F. Ortega, J. Baltar, P. Revollo y J. Alvarez-Grande

Servicio de Nefrología I del Hospital Central de Asturias e Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica.

## INTRODUCCION

En España (Fig. 1), 13.271 pacientes vivían con un injerto renal funcionante a 31 de diciembre de 1997<sup>1</sup> y esta cifra afortunadamente no deja de crecer, siendo así el único ejemplo de país en el que las listas de espera para trasplante renal disminuyen<sup>1</sup>. En algunos estudios el porcentaje de pacientes con nefropatía crónica del injerto renal supera el 15% según unos autores<sup>2</sup> y está entre el 10 y el 30% según otros<sup>3</sup>. En nuestra experiencia, esta nefropatía se presenta en el 13,3% de nuestros trasplantados y esta condición patológica lleva inexorablemente en la mayoría de los casos a la pérdida del trasplante. Así en nuestro país, debe de hacer entre 1.500 y 4.000 pacientes aproximadamente con nefropatía crónica del trasplante. Para muchas unidades de nefrología la causa más frecuente de entrada a diálisis crónica es el retorno a las técnicas depuradoras por pérdida de un injerto renal previo. De esta manera cada vez más el nefrólogo español se enfrenta con el problema del enfermo portador de un trasplante cuya función renal va declinando y al que debe atender por una parte como a cualquier otro con insuficiencia renal crónica (IRC) progresiva, pero también de una forma específica, ya que esta patología reúne características particulares.

Dentro de esta situación de IRC progresiva de los trasplantados se plantea el problema de la anemia con unas características peculiares. En efecto, si bien en la mayoría de los pacientes con IRC se presenta una anemia normocítica y normocrómica<sup>4</sup>, que se atribuye, sobre todo, a producción deficitaria de eritropoyetina (Epo) por los riñones enfermos, tanto en animales como en el hombre<sup>5-7</sup>, en los pacientes trasplantados con IRC progresiva se produce una situación fisiopatológica similar, que, sin embargo guarda características propias. Así, habiéndose demostrado por una parte, niveles significativamente bajos de Epo sérica en el rechazo crónico probado por biopsia, asociados a

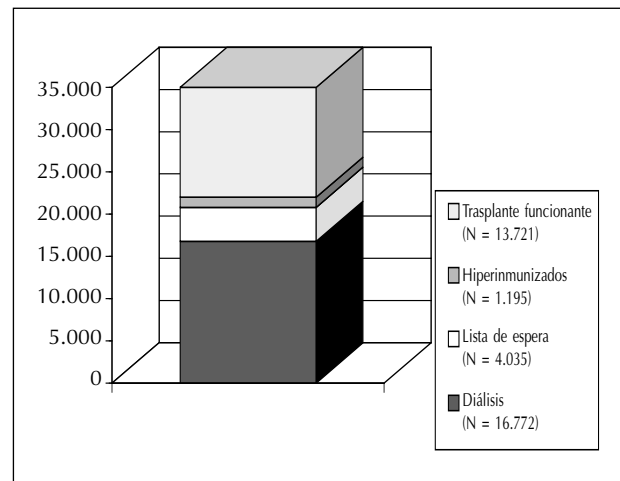


Fig. 1.—Situación de la TSR en España (enero 1998).

disminución de la hemoglobina (Hb)<sup>8</sup>, por otra parte, se ha podido comprobar que la anemia en general está ausente en pacientes trasplantados con función renal estable con riñón funcionante con normalidad<sup>9</sup>, aunque en este último tipo de pacientes hay variaciones importantes de la producción de Epo endógena, cuya causa no está clara<sup>10</sup>. Además según algunos autores<sup>11</sup> la anemia, que aparece en el 12% de los trasplantados (en nuestra experiencia, el 13,3% entraban en la categoría de anémicos si se tomaba 33% de hematocrito —Hto— como punto de corte), correlaciona con el grado de afectación de la función renal y la ferropenia. Sin embargo, si la anemia en la IRC progresiva se presenta normalmente cuando el aclaramiento de creatinina (CCr) es inferior a 25 ml/min<sup>12</sup>, existiendo una correlación significativa entre el nivel de Hb y el CCr, aunque hay grandes diferencias entre individuos, y guarda clara relación con la menor producción de Epo por los riñones enfermos, en la nefropatía crónica del trasplante (o más genéricamente en la IRC del trasplante), los niveles de Epo no correlacionan inversamente con la mayor gravedad de la insuficiencia renal, ni con el Hto y también sorpresivamente son inapropiadamente bajos en los trasplan-

**Correspondencia:** Dr. D. Francisco Ortega  
Servicio de Nefrología  
Hospital Central de Asturias  
Oviedo

tados anémicos sea la que sea su función renal, normal o alterada<sup>10,11</sup>. Posiblemente este comportamiento anómalo del riñón trasplantado sea debido al daño o a la destrucción de las células productoras de Epo del intersticio peritubular o a una regulación deficiente o incluso supresión de la liberación de Epo<sup>13</sup>. Otras explicaciones alternativas que a veces se esgrimen por algunos autores son: 1) la toxicidad renal subclínica producida por la CsA contemplada en ratones con trasplante de médula ósea cuando la demanda de Epo está aumentada en la anemia<sup>14</sup>, pero nunca comprobada en seres humanos o al supuesto efecto eritropoyético estimulador directo de la CsA sobre la médula ósea<sup>15</sup> y 2) la elevación del nivel de Epo en receptores de trasplante renal tratados con azatioprina debido a un fenómeno compensatorio que se produciría al suprimir la médula ósea<sup>16</sup>.

De esta manera esta anemia, que ha sido bien estudiada en enfermos prediálisis y en diálisis, no lo ha sido tanto en el contexto del paciente trasplantado con deterioro de la función del injerto renal, sobre todo, en el sentido de los beneficios, nivel óptimo de Hto/Hb a alcanzar, dosis requeridas y efectos adversos de la eritropoyetina recombinante humana (Epo-rH)<sup>17</sup>. Así que, según reconocían recientemente Vanrenterghem y Vanwallegghem<sup>18</sup>, la información en estos pacientes es anecdótica y no existen estudios prospectivos y controlados. De todas formas la eficacia de la Epo-rH para corregir la anemia del rechazo crónico ha sido bien documentada<sup>5,6,19-21</sup> y apoya la idea de que la deficiencia de Epo es un factor contributorio a este tipo de anemia. En resumen, se puede decir que en la nefropatía crónica del trasplante los factores más importantes que contribuyen a la anemia son la deficiencia de hierro, el empeoramiento de la función renal y la baja respuesta anómala a la Epo<sup>11</sup>.

## CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA

De una forma o de otra, la anemia se asocia con un importante número de síntomas, que aparecen cuando el Hto/Hb bajan de 30%/9,5 g/dl<sup>12</sup>, como as-tenia, disnea y disminución de la tolerancia al ejercicio<sup>22</sup>, así como de otros que la corrección parcial de esta anemia por la Epo-rH, pone de manifiesto, como trastornos del sueño<sup>23</sup>, anorexia<sup>24</sup>, etc., y también de alteraciones fisiopatológicas, como una liberación y utilización disminuida de oxígeno a los tejidos<sup>25,26</sup>, volumen de eyección cardíaco aumentado, cardiomegalia, hipertrofia ventricular, angina, fallo cardíaco congestivo<sup>27-30</sup>, perfusión capilar cutánea y pulmonar disminuidas<sup>31</sup>, cognición y agilidad mental disminuidas<sup>32</sup>, ciclos menstruales alterados<sup>33</sup>, disminución de la tumescencia nocturna del pene<sup>34</sup>, respuesta inmunoló-

gica afectada<sup>35,36</sup> y probablemente un retraso en el crecimiento de los pacientes pediátricos<sup>37</sup>. Todas estas anomalías llevan, como bien se sabe hace años, a un descenso en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)<sup>38</sup> y a una reducción de las posibilidades de rehabilitación de estos pacientes en IRC, además de reducir la supervivencia según ciertos autores<sup>39,40</sup>, aunque otros, como nosotros mismos<sup>41</sup> no han encontrado que la anemia intervenga como un factor independiente en la supervivencia de estos pacientes. No obstante, es bien conocido que casi las 3/4 partes de los pacientes que entran a terapia sustitutiva renal presentan hipertrofia ventricular izquierda, admitiéndose que la causa mayor de la misma es la anemia crónica de los pacientes en IRC y que este crecimiento es uno de los factores predictores independientes de mortalidad más importantes<sup>42</sup>. Por otra parte, tampoco hay que olvidar que la sobrecarga de hierro que las transfusiones reiteradas pueden producir en algunos pacientes con determinados haplotipos<sup>43</sup>, así como la transmisión de infecciones víricas vehiculadas por la sangre.

Además de estas alteraciones, en el caso específico de los enfermos trasplantados, existe otra consecuencia: el peligro de hiperinmunización como resultado del efecto sinérgico de las transfusiones de sangre y el rechazo inmunológico, especialmente en los receptores de segundos y terceros trasplantes<sup>2,44</sup>, situación especialmente frecuente en el contexto de un trasplante que está fallando<sup>45</sup>, aunque Opelz en el Collaborative Transplant Study presenta una supervivencia de los injertos significativamente mejor cuando se han recibido por lo menos tres transfusiones de sangre antes de recibir el trasplante<sup>46</sup>.

## BENEFICIOS DE LA TERAPIA CON EPO-rH

El mejor marcador del beneficio de introducir Epo-rH para el tratamiento de la anemia de la IRC es la reducción de la necesidad de hacer transfusiones de sangre de manera regular<sup>47</sup>. Algunos autores estimaban que la necesidad de transfundir regularmente, en la era pre-Epo-rH, tras hacer una terapia adecuada con una diálisis correcta, suplementos de hierro parental, ácido fólico, andrógenos, evitando las nefrectomías, minimizando las pérdidas sanguíneas y asumiendo un nivel de Hb de 8 g/dl como correcto, era de un 10% del total de los enfermos en diálisis<sup>48</sup>. La reducción de transfusiones de sangre parece también beneficiosa en los enfermos trasplantados con función renal declinante.

Existe una revisión excelente de los beneficios de la Epo-rH hecha por MacDougall recientemente<sup>50</sup>.

En la tabla I, se hace un resumen de los beneficios de la corrección de la anemia tras la adminis-

**Tabla I.** Beneficios de la terapia con Epo-rH

Pacientes en hemodiálisis	Pacientes en prediálisis
<i>Subjetivas</i>	<i>Subjetivas</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ del bienestar</li> <li>- ↑ del apetito</li> <li>- ↑ de la actividad física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ del bienestar</li> <li>- ↑ del apetito</li> <li>- ↑ de la actividad física</li> </ul>
<i>Objetivas</i>	<i>Objetivas</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ de la tolerancia al ejercicio</li> <li>- ↓ de la isquemia miocárdica y de la masa ventricular izquierda inducida por el ejercicio,</li> <li>- ↓ del estado circulatorio hiperdinámico (↓ frecuencia y contractilidad cardíaca)</li> <li>- ↑ de la CVRS</li> <li>- ↑ de la función cognitiva</li> <li>- ↑ de la función sexual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ de la capacidad máxima de trabajo durante el ejercicio</li> <li>- ↑ de la CVRS</li> </ul>

tración de Epo-rH, que están tomados de MacDougall<sup>49</sup> y de Koene<sup>12</sup>.

**NIVEL DE HTO/HB AL QUE INICIAR LA TERAPIA CON EPO Y NIVEL OPTIMO DE HTO/HB A ALCANZAR CON EL TRATAMIENTO**

Según la norma 1 NFK-DOQI<sup>50</sup>, el tratamiento de la anemia de los pacientes con IRC debe de iniciarse cuando el Hto es < 33% (Hb < 11 g/dl) en los niños y en las mujeres que no han llegado a la menopausia y < 37% (Hb < 12 g/dl) en las mujeres postmenopáusicas y en los varones. De manera que la evidencia es que el objetivo que debe de ser alcanzado es un Hto/Hb de 33% (11 g/l) a 36% (norma 4 NFK-DOQI). Sin embargo, cuando la FDA tomó la decisión en junio de 1989 de aprobar el uso terapéutico de la Epo-rH, el nivel de Hto que recomendó fue del 20 al 33%<sup>50</sup>, aunque posteriormente ha revisado este nivel hasta el 30-36%<sup>51</sup>. La explicación podría estar en parte en el incremento de los costes de la diálisis que se cifraría ya en un 6% (590 millones \$) para el presupuesto del Medicare tras 5 años de la utilización de la Epo a dosis que corrigieran la anemia sólo hasta el 30-33%<sup>52</sup>. Además la mayoría de los estudios de Europa, Australia, EE.UU. y Canadá confirman el coste-efectividad del tratamiento de la anemia con Epo siempre que no se superen más o menos estos niveles, que vienen a ser lo que significa el coste de la administración de transfusiones y andrógenos<sup>53-57</sup>. Aún a pesar de ello, en el United States Renal Data System 1996 Annual Data Report<sup>58</sup>, la media de Hto

de los pacientes en IRT tratados con Epo en EE.UU. era de 30,2% con un 43% de los enfermos con Htos inferiores a 30. Y Eschbach admite que en la práctica clínica rutinaria la cifra más manejada es de 28 a 33%<sup>31</sup>. Para explicar este nivel de Hto supuestamente óptimo, que según el mismo autor no es tal, en otro artículo, reconoce otras causas además de la económica<sup>59</sup>. No obstante, y de manera general, Eschbach defiende como óptimo para alcanzar un Hto de 35 a 40<sup>31</sup>. Más recientemente se dice que en la práctica diaria el objetivo es alcanzar un nivel de Hb de 10-12 gr/dl<sup>60,61</sup>. Aunque a su vez este nivel supuestamente óptimo también ha sido rebatido, argumentándose que un objetivo más ambicioso con un mayor Hto llevará a mayores beneficios para el paciente en relación a su actividad física, calidad de vida y posible morbi y mortalidad cardíaca. Es probablemente en relación a la CVRS donde está más estudiado qué salud percibida se consigue según el nivel de Hto alcanzado, pero los estudios se han llevado a cabo en pacientes en diálisis, donde la CVRS no mejora si el Hto pasa de 25%/8 g/dl a 28-30%/9-10 g/dl<sup>62,63</sup> y sí, cuando pasa de 30 a > 36%/> 12 g/dl<sup>64-67</sup> o en enfermos en prediálisis cuando se llega a Htos de 26 a 39% frente a 27-29%<sup>68-73</sup>. Sin embargo, únicamente existe un estudio en el que se observa que la salud percibida, medida por los cuestionarios Sickness Impact Profile y Transplant Disease Questionnaire, de los pacientes trasplantados renales con injerto que está deteriorándose mejora significativamente tras 8 semanas de tratamiento con Epo-rH al pasar la Hb media de 78,9 ± 10,4 g/dl a 102,6 ± 18,4<sup>17</sup>. La controversia de cuál es el nivel adecuado de Hto/Hb a conseguir con la terapia con Epo-rH pretendió ser zanjada con tres ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, controlados y randomizados<sup>60,61</sup>, que trataban de comparar dos poblaciones de pacientes tratados con Epo-rH, llevados a dos niveles diferentes de Hb: 14,5-16 g/dl en hombres y 12,5-14 en mujeres vs 10-11 g/dl en el estudio escandinavo y 13-14 g/dl vs 9-10,5 en el estudio canadiense. Sin embargo, el primero de ellos, el estudio U.S. Amgen que acaba de publicarse<sup>74</sup>, fue interrumpido, porque en el grupo de mayor Hto (42 ± 3%) la mortalidad fue del 35% frente al 29% del grupo control con Hto standard (30 ± 3), diferencia que, por otra parte, no fue significativa. Existe además otro artículo publicado<sup>75</sup> que relaciona el tratamiento con Epo-rH y el aumento de complicaciones cardiovasculares. De una manera o de otra, en espera de los resultados de estos dos últimos estudios escandinavo y canadiense, se reconoce por la mayoría de los autores que no existen suficientes estudios para decidir qué Hto es el adecuado para alcanzar con la terapia de Epo-

rH. Y ello es aún más cierto para los enfermos trasplantados que se encuentran con función renal progresivamente declinante en lo que se refiere al nivel de anemia por debajo del cual la terapéutica deba ser iniciada o deba ser detenida una vez iniciada.

### **SITUACION ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DE LOS ENFERMOS TRASPLANTADOS CON EPO-RH**

De manera que es bien conocido que prácticamente cualquier paciente con anemia de la IRT se puede beneficiar del tratamiento con Epo-rH, en el sentido de eliminar las transfusiones de sangre, mejorar su CVRS, la capacidad de ejercicio y todas las funciones fisiológicas alteradas que citamos más arriba, su bienestar, la rehabilitación y probablemente su supervivencia<sup>31</sup>, aunque en la práctica el porcentaje de enfermos en hemodiálisis tratados oscilaba en 1991 del 26% en Italia al 88% en EE.UU.<sup>22</sup>, pasando por el 36% de España. Estos porcentajes, aunque han crecido en todo el mundo desde entonces, en especial en la situación de prediálisis (según Eschbach —31—, había 300.000 pacientes en diálisis y 30.000 en prediálisis tratados en todo el mundo en 1995, esto es, 10 años después de que el mismo hubiera tratado al primer ser humano con Epo-rH en Seattle, lo que según su opinión deja al menos a otros tantos pacientes todavía sin tratar), demuestran que no están claras las indicaciones de la terapia con Epo-rH en el caso de la prediálisis y, sobre todo, en el de la nefropatía crónica progresiva del trasplantado<sup>22</sup>. En efecto, en el caso de los trasplantados renales que padecen anemia y rechazo crónico, se conoce menos acerca de la relación riesgo-beneficio del tratamiento de la anemia con Epo-rH<sup>2</sup>, estando la mayoría de ellos sin tratar probablemente como reconoce Eschbach por el desconocimiento del médico acerca de las consecuencias inmediatas y lejanas de la anemia sobre la morbilidad y por el gasto que supone<sup>31</sup>. Sin embargo, hay estudios que demuestran que llevar el Hto a 33% con esta terapéutica conlleva mínimos riesgos<sup>2</sup>, aunque siempre se ha de tener cuidado con los efectos adversos.

### **EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON EPO-RH EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON FUNCION RENAL DECLINANTE**

En general, se admite que los efectos adversos al administrar Epo-rH son poco frecuentes<sup>17</sup>.

1) Exacerbación de la hipertensión arterial<sup>2</sup>, que es el efecto adverso más frecuente en todos los pacientes (30-40% de los tratados), incluidos los que tienen un rechazo crónico<sup>22</sup>. Otros autores más que exacerbación de las tensiones arteriales sistólica o diastólica, lo que encuentran es una mayor necesidad de fármacos antihipertensivos tras haber iniciado el tratamiento con Epo-rH<sup>23,76,77</sup>, por ejemplo en 18 de sus 40 enfermos estudiados<sup>17</sup>. Esta hipertensión se atribuye por una parte al aumento de las resistencias periféricas al aliviar la vasodilatación hipóxica de la anemia y por otra parte, al aumento de la viscosidad sanguínea<sup>78</sup>. La hipertensión, por otra parte, está casi siempre presente en la nefropatía crónica del trasplante<sup>79</sup> y, al menos en los pacientes en diálisis puede ser evitada si se inicia el tratamiento con dosis bajas de Epo-rH y se consigue que no haya bruscos aumentos de Hb<sup>24,48,80</sup>, cifrados en menos de 0,4 g/dl/semana<sup>22</sup>.

2) Desde los primeros estudios, Eschbach encontró una incidencia de convulsiones del 5,4% en sus pacientes<sup>81</sup>. El cuadro clínico semeja el de una encefalopatía hipertensiva, aunque clásicamente no suele haber edema de papila<sup>22</sup> y así parece que puede ser evitado con un buen control de la hipertensión arterial antes de la administración de la Epo y posteriormente con un buen seguimiento<sup>24</sup>.

3) Otro efecto indeseable al corregir la anemia es el cierre de los accesos vasculares de politetrafluoroetileno, pero no las fístulas arterio-venosas<sup>23,24,80,82,83</sup>.

4) De mayor trascendencia, aunque también más controvertido es si la terapia con Epo-rH acelera la pérdida de función renal del injerto como ha sido visto por algún autor experimentalmente en animales<sup>84,85</sup> o más recientemente en el hombre (más del 40% de los enfermos llegaban a diálisis en los seis primeros meses de empezar con el tratamiento de Epo y eran aquellos que tenían peor función al inicio de la terapia)<sup>17</sup>, aunque la mayoría de los autores no han comprobado este deterioro<sup>21,60,61,86,87</sup>, si bien es cierto que estas observaciones se han hecho, sobre todo, en pacientes en prediálisis y no en enfermos trasplantados con rechazo crónico<sup>44,88</sup>.

Como resumen hay una cierta experiencia en el tratamiento de la anemia grave de la IRC progresiva de los trasplantados renales con poco riesgo de acelerar el fallo del injerto y de provocar efectos adversos de importancia<sup>49,60,86</sup>.

### **RESISTENCIA A LA EPO**

Además un pequeño grupo de pacientes en diálisis, alrededor del 5% del total de tratados, pueden presentar resistencia a la Epo-rH al no conseguirse

en ellos elevar la Hb<sup>22</sup>. No obstante, antes de considerar a un paciente no respondedor a la Epo-rH, habrá que comprobar el estado de deficiencia férrica que presenta, ya que el factor más importante en la optimización de la terapia con Epo-rH es el aporte de hierro<sup>48</sup> y hasta un 50% de los pacientes está en situación de deficiencia<sup>6</sup>. Además del hiperparatiroidismo (o probablemente la fibrosis de la médula ósea que produce a largo plazo)<sup>89</sup>, la intoxicación aluminica<sup>90</sup>, las diálisis insuficientes<sup>91</sup>, las pérdidas imperceptibles de sangre y la hemólisis, las hemoglobinopatías<sup>92,93</sup>, la carencia de vitaminas B6, B12 o de ácido fólico<sup>94,95</sup>, y otras causas raras de resistencia a la corrección de la anemia por la Epo, revisadas por Drüeke<sup>96</sup>, existiendo sólo un caso descrito en la literatura de resistencia a la Epo-rH por causa de anticuerpos contra esta hormona<sup>97</sup>, el rechazo crónico (o la presencia de un injerto ya no funcionante en un paciente que ha vuelto a diálisis) puede representar un proceso crónico inflamatorio, de manera que la Epo puede ser ineficaz en ese contexto<sup>44,98,99</sup>. Y no hay que olvidar que la causa más frecuente de resistencia a la Epo-rH, una vez descartada la deficiencia de hierro, es la infección o la inflamación, presumiblemente debida a la acción inhibitoria sobre la hormona de las citoquinas inflamatorias, TNF- $\alpha$  e IL-1, y quizá otras, al actuar sobre las células T y del estroma de la médula ósea liberando interferón  $\gamma$  y  $\beta$  que inhiben la transformación de CFU-E (erythroid colony-forming unit) en eritroblastos<sup>31,58,100</sup>.

No obstante, a pesar de ello, hay varios pequeños estudios que sugieren que los pacientes con función renal declinante del injerto responden a la Epo-rH a pesar del rechazo crónico y a inmunosupresión continuada y parece que las dosis y los beneficios clínicos son los mismos que en los dializados<sup>17,37,85,101</sup>.

## DOSIS DE UTILIZACION DE EPO-RH

En cuanto a la dosis de Epo-rH a utilizar en la corrección de la anemia de la nefropatía crónica del trasplantado, hay que comentar que algunos autores postulan que son necesarias dosis de Epo mayores en esta situación que la que se precisa en los enfermos en prediálisis o ya en diálisis por las razones que esgrimíamos al principio<sup>13-16</sup>. Sin embargo, en estudios recientes<sup>17,60,61,86</sup>, se postula que la Epo-rH es tan efectiva en el paciente en prediálisis como en el trasplantado con un injerto que está fallando, de manera que las dosis recomendadas al inicio serían como las que se utilizan en pacientes en diálisis. Así se debe de comenzar, siempre que no exista de-

plección de hierro (si la hubiera, por ejemplo, medida por una ferritina  $< 100 \mu\text{g/l}$  y un índice de saturación de la transferrina  $< 20\%$ , se administraría previamente hierro<sup>17</sup>, con 50 U/kg de peso tres veces a la semana, lo que permite corregirla en más del 90% de los pacientes en las primeras 8 a 12 semanas de tratamiento sin efectos adversos significativos, incluida la hipertensión<sup>80</sup>. Cuando se utiliza la vía subcutánea en un porcentaje significativo de pacientes se puede reducir la dosis de mantenimiento de Epo<sup>102,103</sup> y se puede mantener a la mayoría de los enfermos con una o dos dosis de mantenimiento a la semana, por ejemplo, de  $129,8 \pm 81,9 \text{ U/kg/semana}$  a las 24 semanas de inicio de la terapia, en lugar de las 150 U/kg/semana iniciales<sup>17</sup>. Por otra parte, existe una observación de una relación inversa entre el filtrado glomerular y las dosis necesarias de Epo<sup>17</sup> en los pacientes trasplantados. Lo que también han observado algunos autores es que los requerimientos de Epo-rH en los pacientes que están en diálisis después de haberles fallado el trasplante son significativamente mayores que los que permaneciendo en diálisis nunca se habían trasplantado<sup>98</sup>.

También parece claro que la vía de administración en los pacientes trasplantados debe de ser la subcutánea por la comodidad y las ventajas que presenta. Según señala C. G. Winearls en 1991, 11 de 15 artículos comparando ambas vías de administración, i.v. y s.c., concluían con la mayor superioridad de la última<sup>48</sup>.

## ESTUDIO PRELIMINAR PARA ABORDAR

Nosotros hemos llevado a cabo un estudio preliminar en el que hemos estudiado un grupo de 241 pacientes trasplantados, que incluía a todos los de Asturias con injerto funcionante entre abril y junio de 1996. De entre ellos, hemos seleccionado a aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>)  $\geq 2,8 \text{ mg/dl}$  ( $\cong 250 \mu\text{mol/l}$ ).
- Hto  $< 33\%$  (Hb  $< 11 \text{ g/dl}$ ) en niños y mujeres no menopáusicas y  $< 37$  en varones adultos y mujeres postmenopáusicas.
- Ferritina  $> 100 \text{ ng/ml}$ .
- No tener pérdidas activas de sangre u otras causas reversibles de anemia.
- Control adecuado de la tensión arterial (diastólicas  $< 95$  y sistólicas  $< 150 \text{ mmHg}$ ).

Criterios que se justifican por las normas NFK-DOQI en el caso de las cuatro últimas o en las recomendaciones de Muirhead y cols.<sup>22</sup>, y para el primero de ellos por la literatura<sup>8</sup> y por la propia experiencia de este estudio. En efecto, al tomar como

punto de corte la Crs de 2,8 mg/dl, encontramos que aparecían prácticamente todos los pacientes con anemia según los criterios NFK-DOQI, atribuible a carencia de Epo y que la función renal declinaba progresiva e inexorablemente en todos los casos. Otros cortes utilizando niveles ligeramente más bajos de Crs (por ejemplo, 2,7 mg/dl) hacían ver que no siempre seguían un curso progresivo hacia la IRT (aproximadamente un 50% únicamente).

Así cumpliendo los criterios citados, encontramos 59 pacientes, un 24,4% de la muestra total. Si únicamente se estudia la muestra desde el punto de vista de la anemia, 32 pacientes (13,3%) entraban en la categoría de anémicos si se toma 33% de Hto como punto de corte, que es el nivel más frecuentemente utilizado en la práctica para iniciar el tratamiento con Epo.

Comparando los 59 pacientes que cumplían los criterios de nefropatía crónica del trasplante y anemia con el resto de la muestra (182 pacientes), respecto a las variables clínicas y sociodemográficas estudiadas se encontraron las diferencias que se presentan en la tabla II. Al evaluar el estado funcional (mediante la *Escala de Karnofsky*), y la Calidad de Vida Relacionada con la Salud o CVRS (mediante el *Cuestionario de Salud SF-36* y el *Perfil de consecuencias de la enfermedad*) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la *Escala de Karnofsky*, que fue inferior en los pacientes anémicos ( $80,85 \pm 10,2$ ) frente a los no anémicos ( $84,12 \pm 10,3$ ), con una  $p = 0,035$ ; la dimensión *Salud General del SF-36*, que fue menor para los pacientes de menor hematocrito ( $59,5 \pm 23,9$ ) que para los de hematocrito superior ( $66,19 \pm 20,5$ ) con  $p = 0,05$ ; la dimensión *Vitalidad del SF-36*, que fue también menor para los anémicos ( $68,05 \pm 22,3$ ) que para los no anémicos ( $74,23 \pm 18,1$ ) con  $p = 0,05$ ; y por último en la categoría *Sueño y Descanso del PCE* para la cuál la puntuación de los anémicos fue mayor ( $12,84 \pm 13,9$

vs  $6,38 \pm 9,8$ ;  $p = 0,001$ ), expresando mayor impacto de la enfermedad y por tanto peor CVRS. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables estudiadas.

En resumen parece que existe suficiente evidencia para utilizar la Epo-rH en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica progresiva del paciente trasplantado renal. Respecto al nivel de hematocrito, existe una importante controversia tanto en enfermos preterminales como en pacientes en diálisis, acerca de cuál es el adecuado para iniciar el tratamiento con Epo-rH, y posteriormente qué hematocrito se debe alcanzar. Y además en la anemia de la nefropatía crónica del trasplante, existen todavía menos datos concluyentes sobre este tema, precisándose de estudios prospectivos en este grupo de pacientes con particulares características. En principio para este particular grupo de pacientes trasplantados, las dosis a utilizar serían similares a las utilizadas en otros enfermos en IRC que aún no han iniciado la terapia sustitutiva renal, y la vía de elección sería la subcutánea. Para evitar los efectos adversos en la nefropatía crónica del trasplante se debería hacer una monitorización especialmente frecuente de la función renal y de la tensión arterial.

## BIBLIOGRAFIA

- Miranda B, Felipe C, Naya M, Fernández M, González-Posada JM: Resumen de la actividad de donación y trasplante de órganos sólidos en España, 1997. *Nefrología* vol XVIII (2): 114-20, 1998.
- Ward HJ: Implications of Recombinant Erythropoietin Therapy for Renal Transplantation. *Am J Nephrol* 10 (suppl 2): 44-52, 1990.
- Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellström B: Diagnostic criteria for chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: joint proposal from the fourth Alexis Carrel Conference on Chronic Rejection and Accelerated Arteriosclerosis in Transplanted Organs. *Transplant Proc* 25 (2): 2022-2023, 1993.
- Eschbach JW, Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 28: 1, 1985.
- Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by haemodialysis. *Lancet* 2 (8517): 1175-1177, 1986.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing NIR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316: 73-78, 1987.
- Eschbach JW, Mladenovic J, García JF, Wall PW: Adamson JW. The anaemia of chronic renal failure in sheep: the response to erithropoietin-rich plasma in vivo. *J Clin Invest* 74: 434-441, 1984.
- Heidenreich S, Tepel M, Fahrenkamp A, Rahn KH: Prognostic value of serum erythropoietin levels in late acute re-

**Tabla II.** Diferencias significativas entre los dos subgrupos de la muestra

	Grupo A (anémicos)	Grupo B (no anémicos)	Signif. (p)
Proteínas totales	6,8 ± 0,6	7,15 ± 0,5	0,001
Albumina	4,27 ± 0,4	4,48 ± 0,4	0,002
Creatinina	3,01 ± 2,5	1,72 ± 0,9	0,000
Hematocrito	32,08 ± 3,3	43,49 ± 4,7	0,000
N.º Ingresos hosp.	0 (53,4%)	0 (77,6%)	
	1 (25,9%)	1 (28%)	0,000
	≥ 2 (20,7%)	≥ 2 (4,4%)	
N.º días hosp.	7,8 ± 12,9	2,88 ± 6,9	0,007

- jection of renal transplants. *Am J Kidney Dis* 25 (5): 775-780, 1995.
9. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ: Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 32: 526-36, 1987.
  10. Nampooray MR, Johnny KV, al-Hilali N, Seshadri MS, Kanagasabhapathy AS. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 11: 177-81, 1996.
  11. Miles AN, Markell MS, Daskalakis P, Sumrani NB, Hong J, Sommer BG, Friedman EA: Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency *Clin Transplantation* 11: 313-315, 1997.
  12. Koene RAP, Frenken LAM: Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl 2): 35-42, 1995.
  13. Eckardt KU, Druke T, Leski M, Kurtz A: Unutilized reserves: The production capacity for erythropoietin appears to be conserved in chronic renal disease. *Contrib Nephrol* 88: 18, 1991.
  14. Vannucchi AM, Grossi A, Bosi A, Guidi S, Rafanelli D, Saccardi R, Ferrini PR: Impaired erythropoietin in mice treated with cyclosporin A. *Blood* 78: 1615-1618, 1991.
  15. Stockenhuber F, Geissler K, Sunder-Plassmann G, Kurz RW, Steiningger R, Muehlbacher F, Hinterberger W, Balcke P: Erythrocytosis in renal graft recipients due to a direct effect of cyclosporine. *Transplant Proc* 21: 1560-1562, 1989.
  16. Jensen JD, Hansen HE, Pedersen EB: Increased serum erythropoietin level during Azathioprine treatment in renal transplant recipients. *Nephron* 67: 297-301, 1994.
  17. Muirhead N, Cattran DC, Zaltman J, Jindal K, First M, Boucher A, Keown PA, Munch LC, Wong C: Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 5 (5): 1216-1222, 1994.
  18. Vanrenterghem Y, Vanwallegem J: Benefits and concerns of treating pre-dialysis and renal transplant patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (supl 2): 1315, 1998.
  19. Yoshimura N, Oka T, Ohmori Y, Aikawa I: Effects of recombinant human erythropoietin on the anemia of renal transplant recipients with chronic rejection. *Transplantation* 48: 527, 1989.
  20. Trandl O, Barnas U, Franz M y cols.: Recombinant human erythropoietin in renal transplant recipients with renal anemia. *Clin Transplantation* 8: 45, 1994.
  21. Kessler M: Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6): 114-6, 1995.
  22. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P: Evidence-Based Recommendations for the Clinical Use of Recombinant Human Erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26 (2) (Suppl 1), 1995.
  23. Sundal E, Kaeser U: 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.
  24. Canadian Erythropoietin Study Group: Association between recombinant erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 300: 573-578, 1990.
  25. Horina JH, Schwaberg G, Brussee H, Sauseng-Fellegner G, Holzer H, Krejs GJ: Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1219-1222, 1993.
  26. Campistol JM, Marrades R, Torregrosa JV, Díaz J, Barberá JA, Masclans JR, Cobos A, Rodríguez-Roisin R, Roca J: Cardiopatía isquémica y consumo de oxígeno. *Nefrología* XVII, Supl. 1: 30-36, 1997.
  27. Wizemann V, Schafer R, Kramer W: Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy. *Nephron* 64: 202, 1993.
  28. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
  29. Wizemann V, Kaufmann J, Kramer W: Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 62: 161, 1992.
  30. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liano, F, Jiménez-Mena M, Ortuño J: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: A prospective study. *Clin Nephrol* 35: 280-287, 1991.
  31. Eschbach JW: The future of r-HuEPO: *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 2): 96109, 1995.
  32. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 478-485, 1989.
  33. Eschbach JW, Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 11: 203, 1988.
  34. Sobh MA, Abd el Hamid IA, Atta MG, Refaie AF: Effect of erythropoietin on sexual potency in chronic hemodialysis patients: A preliminary study. *Scand J Urol Nephrol* 26: 181-185, 1992.
  35. Gafer U, Kalechman Y, Orlin JB y cols.: Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion: Immunopotentiating activity of red blood cells. *Kidney Int* 45: 224, 1994.
  36. Vanholder R, Van Biesen W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in haemodialized patients. *Kidney Int* 44: 208, 1993.
  37. Scigalla P, Bonzel KE, Bulla M y cols.: Therapy of renal anemia with recombinant human erythropoietin in children with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 76: 227, 1989.
  38. Evans RW, Rader D, Manninen DL: Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 263: 825, 1990.
  39. Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. En: *Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?* 13, Friedman EA (Ed), Kluwer Academic Publishers, Boston, p. 121, 1994.
  40. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent G, Murray D, Barre PE: Uremia related prognostic factors in dialysis patients: A cohort study from the start of dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 4: 346, 1993.
  41. Díaz-Corte C, Ortega F, Rebollo P, Baltar JM, Alvarez R, Alvarez-Ude F, Badía X, Fernández E, Rodríguez M y Alvarez Grande J: Factores predictores de supervivencia en terapia sustitutiva de la insuficiencia renal terminal (IRT). *Nefrología* (en prensa), 1998.
  42. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD y cols.: Clinical and echographic cardiovascular disease in patients starting end-stage renal disease therapy: prevalence associations and prognosis. *Kidney Int* 47: 186-192, 1995.

43. Gómez E, Ortega F, Peces R, Gago E, Marín R, Alvarez Grande J: Serum Ferritin in Haemodialysis Patients: Role of Blood Transfusions and Haemochromatosis Alleles HLA A3, B7 and B14. *Nephron* 36: 106-110, 1984.
44. Ettenger RB, Marik J, Grimm P: The impact of recombinant human erythropoietin therapy on renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 18: 57-61, 1991.
45. Cheigh JS, Fotino J, Stubenbord WT y cols.: Declining transplantability of prospective kidney transplant recipients. *JAMA* 246: 135-139, 1981.
46. Opelz G, Vanrenterghem. Y, Kirste G y cols.: Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 63: 964-967, 1997.
47. Sundal E, Businger J, Kappeler A: Treatment of transfusion-dependent anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. A European multicentre study in 142 patients to define dose regime and safety profile. *Nephrol Dial Transplant* 12: 955-965, 1991.
48. Winearls CG: Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 2): 3-8, 1998.
49. MacDougall IC, Eckardt KU: Haematological disorders. En: Davison AM, Cameron JS, Ritz E, Kerr DNS, Grünfeld JP y Winearls CG editores. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press, Oxford 7115-7134, 1997.
50. NFK-DOQI guidelines: Anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 30 (4) (Supl 3): S199-201, 1997.
51. Amgen Inc. Epogen (epoetin a) prescribing information. 06/29/1994.
52. Powe NR, Griffiths RI, Bass EB: Cost implications to Medicare of recombinant human erythropoietin therapy for the anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 3: 1660-1671, 1993.
53. McMahan LP, Dawborn JK: Subjective quality of life assessment in hemodialysis patients at different levels of hemoglobin following use of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 12: 162-169, 1992.
54. Sheingold S, Churchill D, Muirhead N, Laupacis A, Labelle R, Goeree R: The impact of recombinant human erythropoietin on medical care cost for hemodialysis patients in Canada. *Soc Sci Med* 34: 983-991, 1992.
55. Leese B, Hutton J, Maynard A: A comparison of the cost and benefits of recombinant human erythropoietin (Epoetin) in the treatment of chronic renal failure in 5 European Countries. *Pharm Econ* 1: 346-356, 1992.
56. Harris DC, Chapman JR, Stewart JH, Lawrence S, Roger SD: Low dose erythropoietin in maintenance haemodialysis: Improvement in quality of life and reduction in true cost of haemodialysis. *Aust N Z J Med* 21: 693-700, 1991.
57. Muirhead N, Laupacis A, Keown PA, Krueger H, Pus N, Ferguson B, Wong C: Quality of life (QOL) and cost utility of renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4: 951, 1993.
58. U.S. Renal Data System: The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study (Wave I). In: U.S. Renal Data System 1996 Annual Data Report, 4, National Institutes of Health, National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Eds), Bethesda, pag. 45, 1996.
59. Eschbach JW: Erythropoietin: The promise and the facts. *Kidney Int* 45 (supl. 44): S70-S76, 1994.
60. Ritz E, Amann K: Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl 2): 16-22, 1998.
61. MacDougall IC: Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl 2): 23-27, 1998.
62. Levin NW, Lazarus JM, Nissensson AR: Maximizing patient benefits with epoetin alfa therapy. National Cooperative rHu Erythropoietin Study in patients with chronic renal failure-An interim report. *Am J Kidney Dis* 22: 3-12, 1993.
63. Ifudu O, Paul H, Mayers JD, Cohen LS, Breznsnyak WF, Herman AI, Avram M, Driedman EA: Pervasive failed rehabilitations in center-based maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 23: 394-400, 1994.
64. Auer J, Simon G, Stevens J, Griffiths P, Howarth D, Anastasiades E, Gokal R, Oliver D: Quality of life improvement in CAPD patients treated with subcutaneously administered erythropoietin for anemia. *Perit Dial Int* 12: 40-42, 1992.
65. Valderrábano, F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 50: 1373-1391, 1996.
66. Walls J: Haemoglobin-Is more better? *Nephrol Dial Transplant* 10: 56-61, 1995.
67. Moreno F, Valderrábano F, Aracil FJ, Pérez R: Influence of hematocrit on quality of life of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1037-1043, 1994.
68. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henri D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL: Health related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 25: 548-554, 1995.
69. Brown CI, Friedman EA: Clinical and blood rheologic stability in erythropoietintreated predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 10: 29-33, 1990.
70. Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KM, Asinger R, Halstenon CE: Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 10: 128-136, 1990.
71. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels IR, Adamson JW: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321: 158-163, 1989.
72. Kleiman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels IR: The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 14: 486-495, 1989.
73. Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P: The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 44: 201-208, 1995.
74. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissensson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339 (9): 584-590, 1998.
75. Iseki K, Nishime K, Uehara H y cols.: Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron* 72: 30, 1996.
76. Canadian Erythropoietin Study Group: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 11: 23-26, 1991.
77. Eschbach JW, Haley NR, Adamson JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and effects of recombinant erythropoietin. *Contrib Nephrol* 78: 2436, 1990.
78. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35: 135-148, 1989.
79. Raine AEG: Seizures and hypertension events. *Semin Nephrol* 10: 40-50, 1990.
80. Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, Slaughter D, Laplante P: Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 12: 303-310, 1992.
81. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE,



## F. ORTEGA y cols.

- Haley NR: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of a phase III multicenter trial. *Ann Intern Med* 111: 992-1000, 1989.
82. Muirhead N, Laupacis A, Wong C: Erythropoietin for anemia in haemodialysis patients: Results of a maintenance study (The Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrol Dial Transplant* 7: 811-816, 1992.
  83. Churchill DN, Muirhead N, Goldstein N, Posen G, Fay W, Beecroft ML, Gorman J, Taylor DW: Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 4: 1809-1813, 1994.
  84. Gretz N, Lassere JJ, Meisinger y cols.: Potencial side-effects of erythropoietin. *Lancet* 1: 46, 1987.
  85. García DL, Anderson S, Rennke HG y cols.: Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 6142-6146, 1988.
  86. Vanrenterghem Y, Vanwallegem J: Benefits and concerns of treating pre-dialysis and renal transplant patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (suppl 2): 1315, 1998.
  87. Aufricht C, Marik JJ, Ettenger RB: Subcutaneous recombinant human erythropoietin in chronic renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol* 12 (1): 10-13, 1998.
  88. Roth D, Smith RD, Schulman G y cols.: Effects of Epoetin alfa on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24: 777-784, 1994.
  89. Argiles A: High-dose alfacalcidol for anemia in dialysis. *Lancet* 342: 378-379, 1993.
  90. Muirhead N, Hodsman AB, Hollomby DJ, Cordy PE: The role of aluminum and parathyroid hormone in erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6: 342-345, 1991.
  91. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *New Engl J Med* 334: 420-425, 1996.
  92. Drueke TB: Resistance to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 10, 34-39, 1992.
  93. Lai KN, Wong KC, Li PK, Lui SF: Use of recombinant human erythropoietin in thalassemic patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 19: 239-245, 1992.
  94. Zachee P, Chew SL, Daelemans R, Lins RL: Erythropoietin resistance due to vitamin B12 deficiency. *Am J Nephrol* 12: 188-191, 1992.
  95. Backer BN, Koury MJ: Resistance to erythropoietin in dialysis patients: Factors that decrease erythropoietin responsiveness. *Nephrol Dial Transplant* 22: 686-690, 1993.
  96. Drüeke TB: Keynote lecture. R-HuEPO hyporesponsiveness-who and why? *Nephrol Dial Transplant* 10 (supl 2): 62-68, 1995.
  97. Peces R, de la Torre M, Alcázar P, Urra JM: Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia (letter; comment). *New Engl J Med* 335: 523-524, 1996.
  98. Almond MK, Tailor D, Marsh FP, Raftery MJ, Cunningham J: Increased erythropoietin requirements in patients with failed transplants returning to a dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 9: 270-273, 1994.
  99. Page B, Zitouni Z, Zingraff J: Resistance to r-HuEPO and kidney graft rejection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 961, 1993.
  100. Krantz SB: Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 307: 353-359, 1994.
  101. Jindal KK, Hirsch DJ, Belitsky P, Whalen MA: Low-dose subcutaneous erythropoietin corrects the anaemia of renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 7: 143-146, 1992.
  102. Horl WH: Optimal route of administration of erythropoietin in chronic renal failure: Intravenous versus subcutaneous. *Acta Hematol* 87 (suppl 1): 16-19, 1992.
  103. Granolleras C, Branger B, Shaldon S, Nonnast-Daniel B, Koch KM, Polloh M, Baldamus CA: Subcutaneous erythropoietin: A comparison of daily and thrice weekly administration. *Contrib Nephrol* 88: 144-148, 1991.
  104. Almond MK, Tailor D, Marsh FP, Raftery MJ, Cunningham J: Increased erythropoietin requirements in patients with failed renal transplants returning to a dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 9: 270-273, 1994.