



# Resistencia al tratamiento con eritropoyetina

J. M. López-Gómez y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

A mediados de la década pasada, se describen por primera vez los efectos de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>1,2</sup>, cambiando por completo el espectro clínico de esta enfermedad. Sin embargo, ya desde los primeros ensayos, se observó que menos de un 5% de los pacientes tratados mostraban una resistencia total o parcial al tratamiento, entre las que destacaban de forma más importante la deficiencia de hierro, pérdidas sanguíneas, infecciones, neoplasias, hemólisis y deficiencias nutricionales o vitamínicas<sup>3,4</sup>. Observaciones posteriores han permitido aumentar la relación de agentes causales de resistencia al tratamiento con rHuEPO, lo que en conjunto constituye el objeto de esta revisión. Las principales causas de resistencia al tratamiento con rHuEPO quedan reflejadas en la tabla I.

## FERROPENIA Y PERDIDAS SANGUINEAS

La deficiencia de hierro constituye la causa más importante de resistencia al tratamiento con rHuEPO, que puede ser absoluta o funcional<sup>5</sup>. Los mecanismos por los que el paciente en hemodiálisis desarrolla ferropenia más frecuentemente son una inadecuada absorción intestinal de hierro para las necesidades existentes y las pérdidas crónicas por aparato digestivo y durante las sesiones de hemodiálisis. El inicio del tratamiento con rHuEPO puede dar lugar a una deplección de los depósitos de hierro, especialmente cuando no se inicia un tratamiento simultáneo con suplementos orales o parenterales.

Aunque la absorción intestinal de hierro en la insuficiencia renal crónica se puede considerar normal en valores absolutos, ante estados de deficiencia, el sujeto normal responde incrementando de forma considerable esta absorción, hecho que el paciente con insuficiencia renal no puede llevar a cabo. Por otro lado, las alteraciones de la coagulación del pacien-

**Tabla I.** Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante en la insuficiencia renal crónica

- Ferropenia
- Hemólisis
- Procesos intercurrentes:
  - Inflamación
  - Neoplasia
  - Infección
- Deficiencias vitamínicas y nutricionales
- Tóxicos:
  - Hiperparatiroidismo
  - Aluminio
  - Fármacos
- Diálisis:
  - Dosis inadecuada
  - Bioincompatibilidad
- Otros:
  - Oxalosis
  - Hipotiroidismo

te urémico, caracterizadas por una disminución en la adhesividad y agregación plaquetarias, reducción en la liberación del factor plaquetario III y prolongación de los tiempos de hemorragia<sup>6-9</sup>, dan lugar a pérdidas sanguíneas crónicas e insensibles, muchas veces condicionadas por la alta prevalencia de gastritis, úlcera péptica, telangiectasias o angiodisplasias gastrointestinales. La evidencia de una reticulocitosis considerable, asociada a la falta de respuesta al tratamiento con rHuEPO, debe hacer pensar en pérdidas intestinales crónicas. Para su diagnóstico, puede ser necesario el estudio de hemorragias ocultas en heces o estudio endoscópico. En función de los hallazgos, estará indicado el tratamiento con bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> o con inhibidores de la bomba de protones.

En mujeres en edad fértil, las metrorragias pueden ser también una causa de pérdidas sanguíneas crónicas y de falta de respuesta a la rHuEPO. La persistencia de estas manifestaciones, frecuentemente requiere tratamiento hormonal y en casos severos, practicar histerectomía.

Los marcadores de los depósitos de hierro más ampliamente utilizados quedan reflejados en la tabla II. La ferritina es una proteína sintetizada en el sis-

**Correspondencia:** Dr. Juan M. López-Gómez  
Servicio de Nefrología  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Dr. Esquerdo, 46  
28007 Madrid

**Tabla II.** Marcadores de los depósitos de hierro más ampliamente empleados

- Ferritina sérica.
- Índice de saturación de transferrina.
- Porcentaje de hematíes hipocrómicos.
- Receptores séricos de transferrina.
- Ferritina intraeritrocitaria.
- Concentración de hemoglobina en reticulocitos.
- Concentración de protoporfirina libre eritrocitaria.
- Zinc protoporfirina eritrocitaria.

tema retículo-endotelial, que circula en el plasma y que guarda una estrecha relación con los depósitos intracelulares de hierro<sup>10</sup>. Sin embargo, la ferritina sérica actúa como reactante de fase aguda y puede elevarse en cuadros infecciosos, inflamatorios, hepáticos e incluso en neoplasias<sup>11</sup>. Además, es importante tener en cuenta que en pacientes que están recibiendo tratamiento con hierro intravenoso, la determinación de los niveles séricos de ferritina debe realizarse por lo menos después de dos semanas de la última administración, con el fin de evitar una sobreestimación de los depósitos. Por tanto, la interpretación de los resultados debe realizarse con precaución y en conjunto con otros marcadores.

Un déficit absoluto de hierro es considerado como aquella situación con niveles séricos de ferritina inferiores a 100 mcg/l, que eran los niveles mínimos exigidos para iniciar tratamiento con rHuEPO desde las primeras descripciones que se hicieron<sup>1,2</sup>. Estudios posteriores demuestran que niveles superiores a 200 mcg/l e incluso más altos, se asocian con una mejor respuesta a la rHuEPO, aunque en la actualidad, no existe común acuerdo en cuales pueden ser los niveles óptimos. No obstante, en base a resultados recientes, estos podrían estar alrededor de 250-350 mcg/l<sup>12-15</sup>.

El índice de saturación de transferrina (IST) no determina los depósitos de hierro sino la tasa de hierro unido a la transferrina, lo que refleja el hierro biodisponible para su utilización inmediata<sup>16</sup>. Cuando los depósitos de hierro son normales y en cambio existe un hierro biodisponible disminuido, se habla de déficit funcional de hierro. El IST mínimo necesario para obtener una buena respuesta con Eritropoyetina es del 20%, aunque como sucede con la ferritina, parece que niveles entre 25-30% de IST pueden dar lugar a mejores respuestas eritropoyéticas ante el tratamiento con rHuEPO.

El porcentaje de hematíes hipocrómicos es uno de los índices más exactos de deficiencia de hierro y además, es más sensible que los anteriores para determinar algunos casos particulares<sup>17,18</sup>. Viene dado por el porcentaje de hematíes que presentan una

concentración de hemoglobina inferior a 28 g/dl y se considera que un valor superior al 10% es indicativo de un déficit de hierro<sup>18,19</sup>. Aunque hasta la actualidad ha sido un parámetro poco utilizado, algunas series de autoanalizadores de hematología de últimas generaciones incorporan esta determinación de forma sistemática, lo que supone una gran ayuda en el manejo de la feroterapia parenteral.

Otro parámetro utilizado para el diagnóstico de eritropenia es la concentración de receptores de transferrina, que es aún más exacto en la detección de la deficiencia funcional de hierro que el propio IST<sup>18,20</sup>. Cuando se produce una deficiencia de hierro, la concentración sérica de receptores de transferrina tiende a aumentar.

La concentración intraeritrocitaria de ferritina constituye un índice para determinar los depósitos de hierro, que tiene mayor exactitud que los niveles séricos de ferritina y la ventaja de no ser un reactante de fase aguda como ésta última, por lo que no se modifica con procesos inflamatorios intercurrentes<sup>21</sup>. Sin embargo, la determinación es más laboriosa y su aplicación clínica limitada.

El contenido de hemoglobina de los reticulocitos es una determinación que presenta una gran sensibilidad y especificidad<sup>22</sup>, pero tiene el inconveniente de ser cara (Brunara). Otros parámetros como la concentración de protoporfirina libre eritrocitaria y la zinc-protoporfirina de los hematíes han sido utilizados por algunos autores, aunque hasta ahora, tienen una dudosa interpretación de los resultados y además, son técnicas no disponibles en la mayoría de los laboratorios<sup>23,24</sup>.

En la actualidad, parece requisito indispensable que antes de iniciar un tratamiento con rHuEPO, se hayan corregido las posibles deficiencias absolutas o funcionales de hierro mediante suplementos orales o parenterales, que en ocasiones, pueden ser suficientes para mejorar la anemia sin necesidad de llegar a administrar rHuEPO<sup>25,26</sup>.

Existe cierto debate en la vía de administración de los suplementos de hierro. Aunque la absorción por vía oral es normal<sup>27,28</sup>, en pacientes con gran demanda férrica, especialmente en aquellos sometidos a tratamiento con rHuEPO, conseguir repleccionar los depósitos de hierro hasta niveles óptimos únicamente con suplementos orales es muy difícil. Por ello, en los últimos años, se está generalizando la administración de hierro por vía intravenosa, que ha demostrado ser un tratamiento seguro, rápido y muy eficaz, que permite asegurar una correcta administración de la dosis necesaria y evita los efectos secundarios derivados de la intolerancia por vía digestiva, que con frecuencia, son causa del escaso cumplimiento de la prescripción realizada<sup>29-31</sup>.

Las formas de presentación del hierro intravenoso varían de unos países a otros en función de la disponibilidad de los preparados comerciales, siendo las más utilizadas el hierro dextrano, el gluconato férrico y el sacarato. De los tres compuestos, el hierro dextrano ha dado lugar a algunas reacciones anafilactoides en algún paciente aislado, mientras que el gluconato y el sacarato son mejor tolerados, no se han descrito reacciones anafilactoides y tienen tanta eficacia como el primero. En España, de momento, solo existe el preparado comercial en forma de gluconato, en viales con un contenido de hierro de 62,5 mg/vial.

La pauta de tratamiento con sales de hierro por vía parenteral puede hacerse de forma semanal, quincenal o mensual, administrando 1-2 viales por vía intravenosa disueltos en 100 cc de solución salina, en un período de tiempo mínimo de 30 minutos. Por otro lado, es importante tener en cuenta que los pacientes en hemodiálisis mantienen unas pérdidas obligadas secundarias a extracciones sanguíneas empleadas para las determinaciones analíticas y a las pérdidas obligadas en el dializador, que se estiman en unos 3 gramos por lo que una administración de un vial semanal o quincenal de 62,5 mg puede ser necesaria para mantener un adecuado balance de hierro en pacientes tratados con rHuEPO. No obstante, la monitorización periódica de niveles de ferritina e IST es necesaria para ajustar la pauta más adecuada.

## HEMOLISIS

El efecto beneficioso del tratamiento con rHuEPO puede verse contrarrestado por diferentes causas de hemólisis. Entre ellas, cabe destacar la hemólisis autoinmune mediada por anticuerpos, o aquellos casos en los que existe un hiperesplenismo significativo. Otras veces, la hemólisis tiene un origen mecánico en las bombas del circuito extracorpóreo de sangre de los monitores de diálisis, especialmente cuando no están bien ajustados o cuando se producen acodamientos importantes. En ocasiones, el paciente puede haber sido diagnosticado de hemólisis secundaria a talasemia o a la existencia de células falciformes, lo que puede obligar a emplear dosis mayores de rHuEPO<sup>32</sup>.

Sin embargo, las causas más frecuentes de anemia hemolítica en pacientes en hemodiálisis son de tipo tóxico y estas incluyen fundamentalmente la existencia de cloraminas, formaldehído y otros tóxicos presentes en los líquidos de diálisis, cuando no se realiza un adecuado tratamiento del mismo. En ocasiones, los filtros de carbón activado del tratamiento

del agua pueden estar completamente saturados por cloraminas y pasar desapercibida esta posibilidad, ya que la determinación de las mismas es compleja, puesto que habitualmente solamente se determina cloro total y cloro libre, calculando las cloraminas por la diferencia entre los dos valores. En estos casos, el cambio de los depósitos de carbón activado puede acompañarse de una mejoría del hematocrito de los pacientes de una unidad de hemodiálisis.

## PROCESOS INTERCURRENTES

Los procesos inflamatorios agudos o crónicos pueden dar lugar a una disminución de la acción de la rHuEPO. Así, se ha descrito una mala respuesta en pacientes en diálisis portadores de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas<sup>33,35</sup>. En estos casos, parece que el efecto negativo inhibitorio puede estar mediado por la liberación de algunas citoquinas (fig. 1), como la IL-1, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF) o el Interferón-gamma<sup>36-38</sup>. En algunos casos, el hallazgo de niveles elevados de reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno sérico o la proteína C reactiva, pueden sugerir la existencia de un proceso inflamatorio intercurrente que pueda estar condicionando una menor respuesta a la rHuEPO<sup>20</sup>.

El rechazo crónico puede considerarse un estado inflamatorio crónico que también puede disminuir el efecto del tratamiento con rHuEPO, en aquellos pacientes anémicos que estuvieran recibiendo este tratamiento. Más frecuente es el paciente con pér-

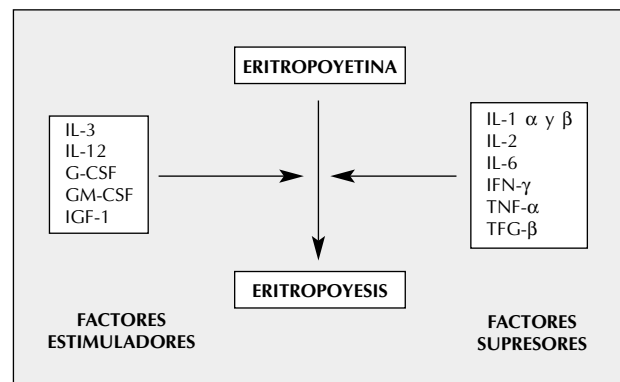


Fig. 1.—Factores reguladores de la eritropoyesis: G-CSF, factor estimulante de colonias granulocíticas; GM-CSF, factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas; IGF-1, factor estimulante similar a la insulina; IL, interleuquina; IFN-γ, interferón gamma; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; TGF-β, factor de crecimiento transformante beta.

didada de función renal por rechazo crónico, que ha sido nuevamente incluido en programa de hemodiálisis y en el que se produce una falta de respuesta al tratamiento con rHuEPO. Muchas veces, la respuesta solo puede mejorar cuando se lleva a cabo una trasplante de riñón<sup>39</sup>.

Otras veces, la respuesta disminuida de la eritropoyesis puede estar mediada por una infección viral. En pacientes con SIDA, se han encontrado niveles elevados de IL-6 y del receptor soluble del TNF alfa que pueden condicionar un mayor grado de anemia<sup>40</sup>. Asimismo, el tratamiento con Zidovudina y otros anti-retrovirales empleados en el manejo de estos pacientes se ha asociado a mala respuesta eritropoyética<sup>41</sup>. En cambio, la infección por el virus de la hepatitis B o hepatitis C no suelen asociarse a una disminución de la eritropoyesis, sino que al contrario, puede existir una discreta elevación de la eritropoyetina endógena hepática que podría mejorar la anemia<sup>42-44</sup>.

Otra de las causas que frecuentemente se ha asociado con una pobre respuesta a la rHuEPO es la presencia de neoplasias<sup>45</sup>. En aquellos casos en los que el proceso tumoral es previamente conocido, la anemia persistente puede obligar al clínico a aumentar de forma importante las dosis necesarias de rHuEPO para alcanzar un hematocrito razonable. En cambio, una pobre respuesta al tratamiento con rHuEPO sin una causa previamente conocida, debe hacer pensar en la posibilidad de una enfermedad maligna no filiada, debiendo proceder a una búsqueda detallada de esta posible patología.

El empleo de agentes inmunosupresores y quimioterápicos puede ser un factor añadido, que puede contribuir a la mala respuesta a la rHuEPO<sup>46</sup>, habiéndose demostrado que algunos de estos agentes como el cisplatino pueden ser también factores que dan lugar a una disminución de los niveles de eritropoyetina endógena. En pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, que han sido incluidos en programa de hemodiálisis periódicas, la anemia severa es una de las manifestaciones más constantes y que además, ocasiona una menor respuesta al tratamiento con rHuEPO, por lo que en ocasiones, es preciso transfundir al paciente. En estos casos, las dosis de rHuEPO que es necesario emplear es a veces superior al doble de las dosis empleadas en otros pacientes en diálisis<sup>47,48</sup>.

## DEFICIENCIAS VITAMINICAS Y NUTRICIONALES

Además de la deficiencia de hierro, algunas carencias de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico pueden contribuir a empeorar el grado de anemia. Sin em-

bargo, este tipo de carencias es actualmente muy infrecuente entre la población en diálisis, pero cuando se producen, dan lugar anemias de tipo megaloblástico. Las determinaciones séricas periódicas de estas vitaminas permiten valorar aquellas situaciones carenciales, donde estaría indicada su reposición con suplementos.

Algunos pacientes con déficits de vitamina C pueden presentar niveles séricos elevados de ferritina con IST disminuidos, lo que sugiere un déficit funcional de hierro. Los suplementos de vitamina C en estos pacientes pueden contribuir a mejorar la disponibilidad del hierro<sup>49</sup>.

La deficiencia de carnitina se ha relacionado con una alteración en la actividad de la bomba sodio-potasio-ATPasa-dependiente y a una alteración en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga en la membrana mitocondrial, por lo que su deficiencia puede dar lugar a una acumulación de acil-carnitina de cadena larga en los hematíes, que puede favorecer la hemólisis. En algunos pacientes en hemodiálisis, se puede encontrar una cierta deficiencia de carnitina, que puede ser parcialmente responsable de la resistencia al tratamiento con rHuEPO. Aunque la administración de suplementos de carnitina a pacientes en diálisis está todavía en controversia, algunos pacientes pueden claramente beneficiarse de estos suplementos<sup>50-52</sup> a través de una mejoría del transporte de cationes en la membrana de los hematíes, mejorando con ello su fragilidad osmótica. Con los datos actuales, no parece justificado administrar suplementos de carnitina de forma rutinaria a todos los pacientes en diálisis, aunque en casos de resistencia total o parcial a la rHuEPO de causa no filiada, podría estar indicado un intento de tratamiento con suplementos de carnitina y valoración de la respuesta. Una dosis de 300 mg IV. post hemodiálisis parece suficiente para obtener una respuesta favorable.

La desnutrición severa es otra situación que ha sido asociada a una menor respuesta a la rHuEPO<sup>64</sup>. Los procesos intercurrentes, la tendencia hacia la anorexia y en ocasiones las restricciones dietéticas, junto con las pérdidas de nutrientes por la propia diálisis contribuyen de forma importante a la desnutrición de algunos de estos pacientes, situación que con frecuencia puede asociarse a una menor respuesta a la rHuEPO<sup>53</sup>. La pérdida de peso, los parámetros antropométricos y los marcadores bioquímicos de nutrición deben alertar sobre este posible riesgo.

## TOXICOS

Entre los pacientes en hemodiálisis, se han descrito mecanismos de toxicidad directa o indirecta sobre la eritropoyesis, que pueden disminuir la efectividad

de la rHuEPO. Entre ellos, los más destacables son el efecto del aluminio, la PTH y algunos fármacos<sup>26,54,55</sup>.

La intoxicación por aluminio es hoy en día bastante menos frecuente que hace algunos años, como consecuencia del mejor tratamiento del agua empleada en diálisis, que era la fuente más importante de esta intoxicación. En bastante menor grado, los quelantes de fósforo que contienen aluminio también pueden jugar un cierto papel, por lo que en los últimos años, han sido parcialmente sustituidos por sales de calcio, con menor capacidad quelante.

El hierro y el aluminio tienen mecanismos competitivos, de tal modo que la deplección de hierro favorece la absorción de aluminio<sup>56</sup> y la intoxicación aluminica provoca una disminución en la absorción y captación celular de hierro<sup>57</sup>. Sin embargo, el mecanismo íntimo por el que el aluminio interfiere en la eritropoyesis no está del todo esclarecido. Parece que esta interferencia es en la síntesis de la hemoglobina y en el metabolismo normal del hierro, lo que favorece la hemólisis y contribuye a la resistencia a la rHuEPO<sup>58-60</sup>. La anemia en estos casos es de tipo microcítico e hipocrómica y el tratamiento con desferroxiamina puede asociarse a una mejoría<sup>61</sup>.

El hiperparatiroidismo secundario ha sido descrito como una causa de resistencia al tratamiento con EPO<sup>55,62-64</sup>. Los mecanismos por los que la PTH puede afectar la eritropoyesis no están del todo esclarecidos, aunque se ha demostrado un efecto inhibitorio directo de la PTH sobre la misma<sup>54,55,65</sup>, una mayor fragilidad osmótica de los hematíes inducida por el efecto de la PTH<sup>66</sup> y finalmente, ha sido implicada la fibrosis de médula ósea como uno de los factores que puede contribuir a aumentar la anemia y disminuir la eficacia de la rHuEPO<sup>62</sup>.

La paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo severo puede dar lugar a una mejoría importante de la respuesta a la rHuEPO<sup>62,63</sup>. La rápida mejoría de la anemia tras la paratiroidectomía sugiere que el efecto tóxico mediado por la PTH sobre las células progenitoras de la eritropoyesis puede ser el más importante de los posibles mecanismos implicados.

Aunque no se ha podido demostrar una correlación directa entre la severidad del hiperparatiroidismo y la intensidad de la anemia, en algunos pacientes, el tratamiento con calcitriol puede dar lugar a una disminución significativa en los niveles de PTH que se puede acompañar de una mejoría de la respuesta a la EPO<sup>67,68</sup>.

## FARMACOS

Algunos fármacos han sido relacionados con una menor respuesta a la rHuEPO. Varios estudios han demostrado que los inhibidores del enzima de conver-

sión de la angiotensina (IECA) pueden agravar la anemia de pacientes con insuficiencia renal o portadores de un trasplante renal<sup>68,69</sup>. Parece que algunos de los productos del metabolismo de los IECAs podrían actuar inhibiendo la eritropoyesis en fases precoces<sup>70</sup>, dando lugar a una disminución en la respuesta a la rHuEPO. Este potencial efecto inhibitorio ha dado lugar a la utilización de IECAs en pacientes que desarrollan una eritrocitosis post-trasplante renal, que al parecer puede estar mediado por factores de crecimiento, tipo IGF-1<sup>71</sup>.

La teofilina, que es un antagonista de la adenosina, puede disminuir la producción renal de eritropoyetina y los niveles de hematocrito<sup>72</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado que pacientes en diálisis que reciben este tratamiento precisen mayor dosis de rHuEPO.

## OTRAS ENFERMEDADES

De forma aislada, se han descrito algunas enfermedades en las que se asocia una pobre respuesta al tratamiento con rHuEPO. Entre ellas destaca la oxalosis primaria que presentan algunos niños en diálisis y que se acompaña de una pobre respuesta<sup>73</sup>. El hipotiroidismo ha sido también descrito como otra causa aislada de resistencia a la rHuEPO y el tratamiento sustitutivo hormonal puede contribuir a mejorar la respuesta<sup>74</sup>.

## CARACTERISTICAS DE LA DIALISIS

Recientemente, Ifudu y cols., han demostrado que el incremento de la dosis de diálisis en pacientes con anemia que están tratados con rHuEPO puede dar lugar a un aumento significativo en el hematocrito, sin modificar las dosis de rHuEPO<sup>75</sup>. Sin embargo, es importante destacar que en esta serie de pacientes estudiados, el porcentaje de reducción de urea inicial era del 60%, claramente por debajo de los valores adecuados recomendados del 65%, de lo que también se puede deducir que una dosis inadecuada de diálisis se puede asociar a una pobre respuesta a la rHuEPO, sin que esto quiera decir que pacientes bien dializados, con Kt/V superior a 1,2, a los que se aumenta la dosis de diálisis, vayan a mejorar su nivel de hemoglobina.

El empleo de técnicas de diálisis con alto transporte convectivo, como la hemodiafiltración en línea, puede dar lugar a una mejoría en la respuesta a la rHuEPO<sup>76,77</sup>. Esta mejoría puede ser el resultado de un incremento en la dosis de diálisis suministrada o por el efecto de una mayor depuración de medianas

moléculas por transporte convectivo, con lo que podríamos estar eliminando factores inhibidores eritropoyéticos. Sin embargo, esta hipótesis está pendiente de confirmar.

La incompatibilidad de las membranas de diálisis puede inducir una producción de citoquinas pro-inflamatorias que puede contribuir a disminuir el efecto de la rHuEPO. El cambio de una membrana celulósica a una membrana sintética de alta permeabilidad, sin modificar el Kt/V, puede aumentar la respuesta eritropoyética y disminuir la dosis de EPO, como hemos observado recientemente<sup>78</sup>. Esta mejor respuesta puede ser debida a una mayor biocompatibilidad de la membrana, con lo que se produce una disminución en la liberación de citoquinas por los monocitos o como consecuencia de una mayor eliminación de toxinas urémicas. Sin embargo, el empleo de membranas sintéticas de alta permeabilidad puede condicionar una estimulación en la producción de citoquinas, cuando se produce una contaminación bacteriana en el líquido de diálisis, situación en la que puede producirse un paso de endotoxinas hacia la sangre, con activación de los monocitos<sup>79</sup>. Por tanto, el empleo de líquido de diálisis estéril puede constituir un factor que contribuye a mejorar la respuesta a la rHuEPO, aunque esta hipótesis necesita ser confirmada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316: 73-78, 1987.
2. Wineals 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 hemodialysis. *Lancet* 2: 1175-1177, 1986.
3. Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Grutzmacher P, Gruner J, Pfaff W, Baldamus CA, Scigalla P: Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* (Basel) 66: 94-103, 1988.
4. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinical entity? *Semin Nephrol* 9 (suppl 2): 8-11, 1989.
5. Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J, Kirilin LF, Katz MA, Ogden DA: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 35: 712-716, 1989.
6. Remuzzi G, Livio M, Marchiaro G: Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uremia only partially corrected with hemodialysis. *Nephron* 22: 247-353, 1978.
7. Castillo R, Lozano T, Escolar G: Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 68: 337-342, 1986.
8. Steiner RW, Coggins C, Carvalho CA: Bleeding time in uremia: a useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 7: 107-117, 1979.
9. Hassanein AA, McNicol GP, Douglas AS. Relationship between platelet tests in normal and uremic subjects. *J Clin Invest* 23: 402-406, 1970.
10. Horl WH: How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2): 92-95, 1995.
11. Konin AM, Hershko C: Ferritin synthesis in inflammation: pathogenesis of impaired iron release. *Br J Haematol* 37: 7-16, 1977.
12. Schaefer RM, Schaefer L: Management of iron substitution during rHu-EPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis* 3: 71-75, 1992.
13. Sunder-Plassman G, Hörl WH: Iron metabolism and iron substitution during erythropoietin therapy. *Clin Invest* 72: S11-S15, 1994.
14. Eschbach JW: Turning points: Anemia. *Dial Transplant* 25: 725-727, 1996.
15. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A: Iron efficiency in maintenance hemodialysis patients. Assessment of diagnosis criteria and the three different iron treatments. *Nephron* 57: 175-182, 1991.
16. Kooistra MP, Van Es A, Struyvenberg A, Marx JJ: Iron metabolism in patients with anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 79: 634-639, 1991.
17. Sunder-Plassmann G, Spitzner S, Hörl WH. The dilemma of evaluating iron status in dialysis patients-limitations of available diagnostic procedures. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1575-1580, 1997.
18. MacDougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sander SE, Coles GA, Williams JD: Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 304: 225-226, 1992.
19. Schaefer RM, Schaefer L, Heidland A: The hypochromic red cell, a new parameter for the monitoring of iron therapy during rHuEPO treatment. *Clin Invest* 72: 1310, 1994.
20. Beguin Y, Loo MR, ZIK S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Filliet G: Early prediction of response of recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 82: 2010-2016, 1993.
21. Brunatti C, Piperno A, Guastoni C, Perrino ML, Civati G, Teatini U, Perego A, Fiorelli G, Minetti L: Erythrocyte ferritin in patients on chronic hemodialysis treatment. *Nephron* 54: 209-213, 1990.
22. Fishbane S, Galgano C, Langley RC, Canfield W, Maesaka JK: Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 217-222, 1997.
23. Ahmed Y, Fadia A, Baskin S, Lasker N: What is the best laboratory indicator for iron availability in hemodialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 4: 423, 1993.
24. Piazza V, Villa G, Galli F, Segagni S, Bovio G, Poggio F, Piccardi L, Salvadeo A: Recombinant human erythropoietin reduces free erythrocyte protoporphyrin levels in patients on chronic dialysis. *Nephron* 61: 54-57, 1992.
25. Silverberg D, Iaina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, Steinbruch S, Blum M: Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 27: 234-238, 1996.
26. MacDougall IC: Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 10: 607-614, 1995.
27. Skikne BS, Cook JD: Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption. *J Lab Clin Invest* 5: 746-751, 1992.
28. Donelli SM, Posen GA, Ali MAM: Oral iron absorption in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Clin Invest Med* 14: 271-276, 1991.
29. Horl WH: How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2): 92-95, 1995.
30. MacDougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG. A ransomed controlled study of iron sup-

- plementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50: 1694-1699, 1996.
31. Braun J, Lindler K, Schreiber M, Heidler RA, Hörl WH. Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after iv iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1173-1181, 1997.
  32. Cheng IKP, Lu HB, Wei DCC, Cheng SW, Chan CY, Lee FDP: Influence of thalassemia on the response to recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Am J Nephrol* 13: 142-148, 1993.
  33. Smith MA, Knight SM, Madison PJ, Smith JG: Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages. *Ann Rheum Dis* 51: 753-757, 1992.
  34. Hebert LA, Birmingham DJ, Shen XP: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 24: 25-32, 1994.
  35. Horina JA, Petritsch W, Schmid CR, Reicht G, Wenzl H, Silly H, Krejs GJ: Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology* 104: 1828-1831, 1993.
  36. Johnson RA, Cook CA, Furmanski P: In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ): reversal with exogenous erythropoietin. *Exp Hematol* 18: 109-115, 1990.
  37. Schooley JC, Kullgren B, Allson AC: Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anemias. *Br J Haematol* 67: 11-17, 1987.
  38. MacDougall IC, Allen DA, Cavill I, Baker LRI, Raine AEG: Poor response to erythropoietin in inflammatory conditions may be mediated by interleukin-6 (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 9: 1033, 1994.
  39. Page B, Zitouni Z, Zingraff J: Resistance to rHuEPO and kidney graft rejection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 961, 1994.
  40. Kreuzer KA, Rockstroh JK, Jelkmaenn W, Theisen A, Spengler U, Sauerbruch T: Inadequate erythropoietin response to anemia in HIV patients: Relationship to serum levels of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors. *Br Med Haematol* 96: 235-239, 1997.
  41. Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman JE, Henry DH, Kennedy P, Milles S, Robbins W, Starrett B, Zalusky R, Abels RI, Tsai HC, Rudnice SA: Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 322: 1488-1493, 1990.
  42. López-Gómez JM, González C, Luño J, Alles A, Resano M, Junco E, Valderrábano F: Asociación entre hepatopatía y mejoría de la anemia de pacientes en hemodiálisis periódicas. *Nefrología* 2: 35-38, 1982.
  43. Klassen DK, Spivak JL: Hepatitis-related hepatic erythropoietin production. *Am J Med* 89: 684-686, 1990.
  44. Navarro JF, Teruel JL, Villafrauela JJ, Ortuño J: Hepatitis associated improvement of anaemia in an anephric patient without elevation of serum erythropoietin level. *Nephron* 65: 495-496, 1993.
  45. Miller CB, Jones RJ, Piandatosi S, Aveloff MG, Spivak JL: Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322: 1689-1692, 1990.
  46. Anastassiades E, Howart D, Howart JE: Influence of azathioprine on the ferrokinesics of patients with renal failure before and after treatment with erythropoietin. *Nephron* 67: 291-296, 1994.
  47. Ruedin P, Pechere-Bertschi A, Chapuis B, Benedet P, Leski M: Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8: 315-318, 1993.
  48. Caillette A, Barreto S, Giménez E y cols.: Is erythropoietin treatment safe and effective in myeloma patients receiving haemodialysis? *Clin Nephrol* 40: 176-178, 1993.
  49. Gastaldello K, Vereerstraeten H, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielmans C: Resistance to erythropoietin in iron overload haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6): 44-47, 1995.
  50. Kooistra MP, Struyvenberg A, Van Es A: The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 57: 127-128, 1991.
  51. Labonia WD: L-carnitine effect on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26: 757-764, 1995.
  52. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H: Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 72: 574-578, 1996.
  53. Eschbach JW: Nephrology Forum: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 35: 134-148, 1989.
  54. Danielson B: R-HuEPO hyporesponsiveness-who and why? *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2): 69-73, 1995.
  55. Drüeke TB: R-HuEPO hyporesponsiveness-who and why? *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2): 62-68, 1995.
  56. Cannata JB, Fernández-Soto I, Fernández-Menéndez MJ, Fernández Martín JL, McGregor SJ, Brock JH, Halls D: Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminium. *Kidney Int* 39: 799-803, 1991.
  57. Cannata JB, Gómez AC, Fernández MJ, Fernández SI, McGregor S, Menéndez-Fraga P, Brock JH: Iron uptake in aluminium overload: in vivo and in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant* 6: 637-642, 1991.
  58. Drüeke TB: Adynamic bone disease, anemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol Dial Transplant* 8 (sup 1): 12-16, 1993.
  59. Cannata JB: Aluminium toxicity: its relationship with bone and iron metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 8 (sup 1): 1-4, 1993.
  60. Consensus conference: diagnosis and treatment of aluminium overload in end stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 8 (sup 1): 1-4, 1993.
  61. Hosokawa S, Oyamauchi A, Yoshida O: Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 55: 375-379, 1990.
  62. Rao DS, Shih MS, Mohinl 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.
  63. Goicoechea M, Gómez-Campderá F, Polo JR, Tejedor A, Ruiz MA, Vázquez I, Verde E, Valderrábano F: Secondary hyperparathyroidism as cause of resistance to treatment with erythropoietin: effect of parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 45: 420-421, 1996.
  64. McGonigle RTS, Wallin JD, Husserl F, Deftos LJ, Rice JC, O'Neill WJ, Fisher JW: Potential role of parathyroid hormone as an inhibitor of erythropoiesis in the anemia of renal failure. *J Lab Clin Med* 104: 1016-1020, 1984.
  65. Grutzmacher P, Radtke HW, Fassbinder W, Koch KM, Schöppe W: Effect of secondary hyperparathyroidism on the anemia of end stage renal failure: in vivo and in vitro studies. *Proc EDTA* 20: 739-745, 1983.
  66. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J: Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 69: 1017-1025, 1982.

67. Goicoechea M, Vázquez MI, Ruiz MA, Gómez Campderá F, Pérez García R, Valderrábano F: Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin (EPO) in hemodialysis patients. *Nephron* 78: 23-27, 1998.
68. Argilés A, Mourad G, Lorho R, Kerr PG, Flavier JL, Canaud B, Mion CM: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anemia in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1809-1812, 1994.
69. Kamper AL, Nielson OJ: Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic renal nephropathy. *Scan J Clin Lab Invest* 50: 611-618, 1990.
70. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE: Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients tested for hypertension. *Am J Kidney Dis* 17: 199-205, 1991.
71. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM, Lenfant M, Corvol P, Menard J: Acute-angiotensin converting enzyme inhibition increase the plasma levels of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 97: 839-844, 1996.
72. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, Schena Identif, Stallone G, Giorgino F, Schena P: Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant: role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 64: 913-918, 1997.
73. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL: Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 323: 86-90, 1990.
74. Finocchiaro P, Enia G, Zoccall C: Erythropoietin in primary oxalosis. *J Nephrol* 4: 249-250, 1991.
75. Eschbach JW: The future of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2): 96-109, 1995.
76. Ifudo O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 334: 420-425, 1996.
77. Maduell F, Del Pozo C, García H, Sánchez L, Hernández-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V: Cambio de hemodiafiltración convencional a hemodiafiltración en línea. Seguimiento un año. *Nefrología* 18: 308-315, 1998.
78. López-Gómez JM, Rodríguez P, Lorenzo I, Pérez-García R, Jofre R, Junco E, Valderrábano F: Efecto de la hemodiafiltración en línea sobre la respuesta a la eritropoyetina. *Nefrología* 18 (sup 3) 47, 1998.
79. Villaverde M, Pérez-García R, Verde E, López-Gómez JM, Jofre R, Junco E, Luño J: La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* (en prensa).
80. Pérez-García R, Anaya F, Chisvert J, Valderrábano F: Association of high-flux dialyzers and bacterial contamination of dialysate-induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2164-2166, 1995.