

## Experiencia personal en el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) en diálisis

M.<sup>a</sup> V. Ejea, E. Rubio, J. M. Logroño\*

### Resumen

La aparición de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) ha supuesto un considerable avance en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal.

Se presentan los resultados obtenidos con r-HuEPO en 23 pacientes con insuficiencia renal crónica, 21 en programa de hemodiálisis (HD) (vía I.V.) y 2 en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) (vía S.C.). La duración media del tratamiento ha sido de  $5.7 \pm 2.3$  meses (rango: 3-9), con una dosis inicial de 50 U/Kg/3 veces semanales. Todos los pacientes, excepto uno, mejoraron su anemia (95.7 %) o alcanzaron la hemoglobina deseada (10-12 g/dl) (91.4 %) con una dosis media de 78.5 U en un promedio de 10 semanas. Los pacientes en DPCA corrigieron su anemia con 50 U/Kg y se mantienen estables con 25 U/Kg.

Los efectos secundarios más relevantes fueron, el descenso de la ferritina (con la necesidad del aporte preventivo de hierro), el incremento global de la tensión arterial sistólica (TAS) ( $p < 0.05$ ) (con un episodio de encefalopatía hipertensiva en un paciente), una parada cardíaca por hiperpotasemia y una trombosis de una fistula de politetrafluoroetileno dudosamente relacionada con el tratamiento.

Confirmamos la eficacia a corto plazo del tratamiento con r-HuEPO, así como su seguridad, destacando la hipertensión arterial como el efecto secundario más relevante.

**PALABRAS CLAVE:** Eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO). Anemia. Insuficiencia renal crónica. Diálisis.

### Personal experience in treatment with recombined human erythropoietine (r-HuEPO) in dialysis

The appearance of recombined human erythropoietine (r-HuEPO) has meant a considerable advance in the treatment of anemia due to renal failure.

The results obtained with r-HuEPO are given for 23 chronic

renal failure patients. 21 of these are on a hemodialysis programme (HD) (via I.V.) and 2 are on a continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (via S.C.). The average duration of the treatment was  $5.7 \pm 2.3$  months (class: 3-9), with an initial dose of 50 U/Kg/3 times per week. All the patients, except one, showed an improvement in their anaemia (95.7 %) or reached the desired haemoglobin (10-12 g/dl) (91.4 %) with an average dose of 78.5 U in an average of 10 weeks. The patients on CAPD corrected their anaemia with 50 U/Kg and remained stable with 25 U/Kg.

The most outstanding side-effects were: the drop in ferritine (with the need for a preventive iron supplement), the overall increase of the systolic arterial tension (SAT) ( $p < 0.05$ ) (with an episode of hypertensive encephalopathy in one patient), a cardiac arrest due to hyperpotasemia, and a thrombosis from a polyethrafluoroethylene fistule doubtfully related to the treatment.

We confirm the efficacy of the treatment with r-HuEPO on a short term basis, as well as its safety, with emphasis on arterial hypertension as the most outstanding side effect.

**KEY WORDS:** Recombined human erythropoietine (r-HuEPO). Anaemia. Chronic renal failure. Dialysis.

### **Introducción**

El desarrollo de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) ofrece por primera vez la posibilidad de lograr una corrección eficaz y continua de la anemia de causa renal, tanto en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (1, 2) como en los que precisan tratamiento dialítico (3, 4). Sin embargo, desde los estudios más pioneros (5, 6) se describe que la corrección de la anemia puede acompañarse de diversos efectos secundarios: Desarrollo o agravamiento de la hipertensión arterial (HA), convulsiones, déficit absoluto o funcional de hierro, incremento de la necesidad de diálisis y trombosis vasculares.

En el presente trabajo comunicamos nuestra experiencia personal en el tratamiento con r-HuEPO en

Area de Farmacología del Colegio Universitario de Huesca (Universidad de Zaragoza).

\* Sección de Nefrología del Hospital "San Jorge" de Huesca.

pacientes en hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

## Material y método

### Pacientes

El estudio se realizó en 23 pacientes (15 varones y 8 hembras) con una edad media de  $55.6 \pm 12$  años; 21 de ellos seguían un programa convencional de HD (12 horas semanales, membrana de cuprofano y tampón de acetato) y 2 de DPCA (4 recambios/día), con un tiempo medio en diálisis de  $38.3 \pm 32.2$  meses. La enfermedad renal era: Glomerulonefritis en 5, pielonefritis en 5, poliquistosis en 3, nefropatía diabética en 5 y desconocida en otros 5. En ninguno se había realizado nefrectomía bilateral.

Todos los pacientes tenían unos niveles de hemoglobina (Hb) inferiores a 10 g/dl; 9 de ellos se podían considerar politransfundidos y ninguno padecía un hiperparatiroidismo importante.

### Protocolo de administración de r-HuEPO

La r-HuEPO (Laboratorios Cilag) se administró intravenosa (I.V.) postHD o subcutánea (S.C.) en DPCA, según un protocolo en dos fases:

a) Fase de corrección: La r-HuEPO se administró a una dosis inicial de 50 U/Kg/3 veces a la semana, incrementándose en 25 U/Kg/día cada 3 semanas si la Hb no superaba un 5 % la cifra previa, hasta alcanzar una Hb entre 10-12 g/dl.

b) Fase de mantenimiento: Una vez alcanzada la cifra de Hb deseada (10-12 g/dl) la dosis de r-HuEPO se variaba mensualmente entre 12.5-25 U/Kg/día. Si

en algún momento se superaba la cifra de 12 g/dl de Hb se suspendía la r-HuEPO para volver a administrarla a mitad de la dosis de suspensión.

### Parámetros medidos

Se procedió a controlar los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos habituales en diálisis. Los pacientes fueron entrevistados regularmente por el médico encargado de su atención con el objetivo de verificar la existencia de potenciales quejas subjetivas y comprobar el estado de bienestar general de los enfermos. Se registraron todos los cambios del tratamiento médico y prescripción de diálisis.

Cuando un paciente no alcanzaba las cifras de 10-12 g/dl de Hb con dosis de r-HuEPO de 150 U/Kg/día se determinaba específicamente: Acido fólico, vitamina B12, hormona paratiroidea (PTH) y aluminio plasmático (test de desferroxamina) (7).

### Análisis estadístico

Se han utilizado los siguientes tests: U-Mann Whitney, T-Wilcoxon y Coeficiente de correlación de Spearman, con un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Respuesta de los pacientes a la administración de r-HuEPO

Todos los pacientes, excepto uno, mejoraron su anemia alcanzando a la 16.<sup>a</sup> semana de tratamiento un nivel de Hb de  $10.7 \pm 1.3$  g/dl (rango: 7.8-13.1). La cifra de reticulocitos experimentó un aumento creciente hasta la 12.<sup>a</sup> semana, estabilizándose posteriormente (fig. 1).

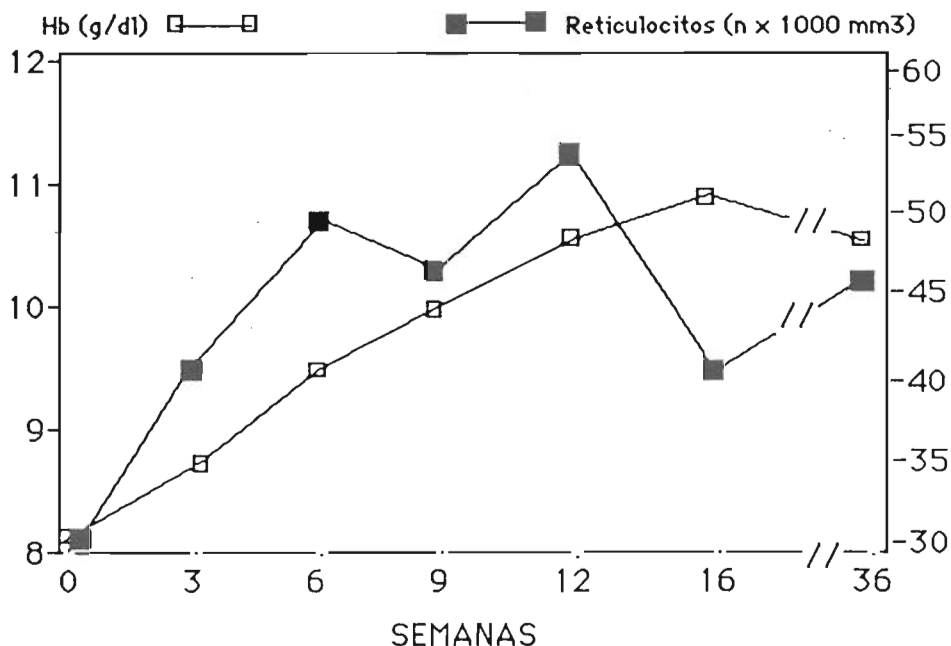


Fig. 1. Evolución de Hb y reticulocitos (en valor absoluto: % de reticulocitos x recuento de eritrocitos) durante el período de estudio.

Se eliminaron las transfusiones, excepto las requeridas para el cumplimiento del protocolo de trasplante renal (Ebrotrasplante) (8) o las debidas a pérdidas sanguíneas por cirugía o sangrado de accesos vasculares. Ciertamente, mejoró la condición física de la mayoría de los pacientes, incrementando su bienestar y tolerancia al ejercicio habitual.

#### Requerimiento de r-HuEPO

El rango de dosis de r-HuEPO se situó entre 25-200 U/Kg/día. En 21 pacientes la anemia se corrigió

con una dosis media de 78.5 U/Kg/día a la 10.<sup>a</sup> semana de promedio, y en 16 se superaron los 12 g/dl de Hb con una dosis media de 86 U/Kg/día a la 15.<sup>a</sup> semana de promedio (fig. 2). En 2 pacientes no se alcanzó la Hb deseada (10-12 g/dl) con dosis de 150 y 200 U/Kg/día (en la tabla I se muestran los parámetros determinados y las posibles causas de su resistencia al tratamiento con r-HuEPO).

Los 2 pacientes de DPCA alcanzaron la fase de corrección con 50 U/Kg/día y mantienen estable su Hb con dosis de 25 U/Kg/día.

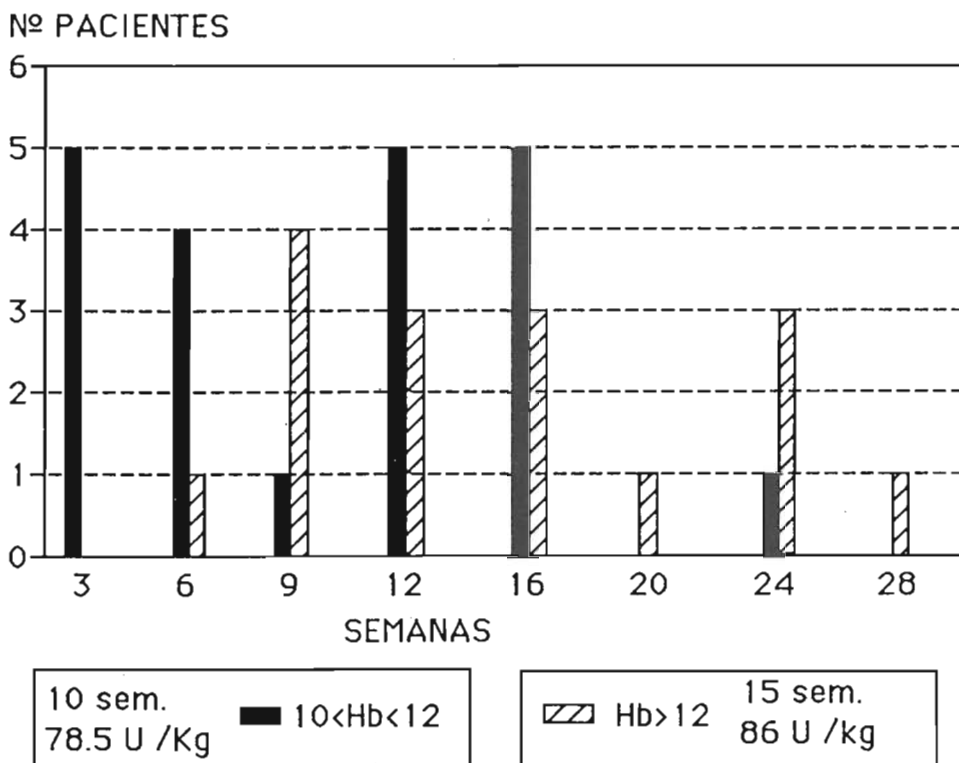


Fig. 2. Relación entre el n.º de pacientes, tiempo y dosis de respuesta a la r-HuEPO para alcanzar o superar la fase de corrección de la anemia.

TABLA I

#### Pacientes resistentes al tratamiento con r-HuEPO

Parámetros determinados	Paciente n.º 1 E.G.P.	Paciente n.º 2 U.N.U.
Dosis máxima dse r-HuEPO (U/kg/día)	200	150
Hb basal/24 sem. (g/dl)	7.3/9.3	7.4/7.9
Ferritina basal/24 sem. (µg/l)	228/329	200/120
Ind. saturación (IS) basal/24 sem. (%)	10/7	45/21.9
Volumen corpuscular medio (VCM) basal/24 sem.	86/65.3	109/115.9
Acido fólico (ng/ml) (valor referencia: 3-80)	8.2	6
Vitamina B 12 (pg/ml) (valor referencia: 250-900)	776	1032
Hormona paratiroidea (PTH) (ng/ml) (valor referencia: 0.23-0.89)	2.72	1.52
Aluminio plasmático basal (mcg/l) (valor referencia: < 15)	29.6	12.4
Aluminio post-deferroxamina (test DFO)	109.6	50.9
Patología asociada	Estenosis aórtica Carcinoma epidermoide de pulmón	Diabetes Vasculopatía periférica severa
Posibles causas de resistencia:	Carcinoma Déficit funcional de hierro Desnutrición	Gangrena pié Posible déficit de ác. fólico Dosis bajas de r-HuEPO

### Comparación de los parámetros hematológicos entre pacientes politransfundidos o no

En ambos grupos de pacientes, la cifra de Hb se incrementó de forma comparable, si bien la dosis media de r-HuEPO fue ligeramente superior en los no politransfundidos. La cifra de ferritina, obviamente más elevada en los politransfundidos, descendió en ambos grupos, siendo necesaria la administración de hierro en 9 pacientes no politransfundidos (en 3 de ellos de forma parenteral) (fig. 3).

### Efectos de la r-HuEPO sobre la eficacia de diálisis

En la tabla II se muestran los valores medios pre-diálisis de los parámetros utilizados para valorar la eficacia de la diálisis, antes del tratamiento con r-HuEPO, y a las 16.<sup>a</sup> semanas del mismo.

Se alentó a los pacientes sobre la necesidad del adecuado seguimiento de las prescripciones dietético-farmacológicas; no obstante, uno de ellos presentó una parada cardíaca por hiperpotasemia. Sin embar-

go, en ningún paciente fue necesario cambiar su esquema de diálisis.

### Efectos secundarios de la administración de r-HuEPO

Se observó un incremento estadísticamente significativo de la TAS, que no se debió a sobrecarga de líquidos ya que ni el PS ni la UF variaron significativamente (fig. 4 y tabla II). Se apreció una correlación muy baja entre la TA y el Ht<sup>º</sup>.

Ningún paciente normotenso desarrolló hipertensión arterial (HA). En 5 pacientes hipertensos fue necesario el ajuste de los hipotensores, presentando uno de ellos una encefalopatía hipertensiva (no coincidiendo con el ht<sup>º</sup> más elevado) (fig. 5).

Dos pacientes epilépticos han presentado crisis con una frecuencia similar a la de antes de iniciar el tratamiento con r-HuEPO.

Ninguno de los pacientes con fístula arterio-venosa de Cimino-Brescia y sólo uno de los 3 portadores de prótesis de politetrafluoroetileno (PTF) presentó una trombosis total (el mismo paciente ya había sufri-

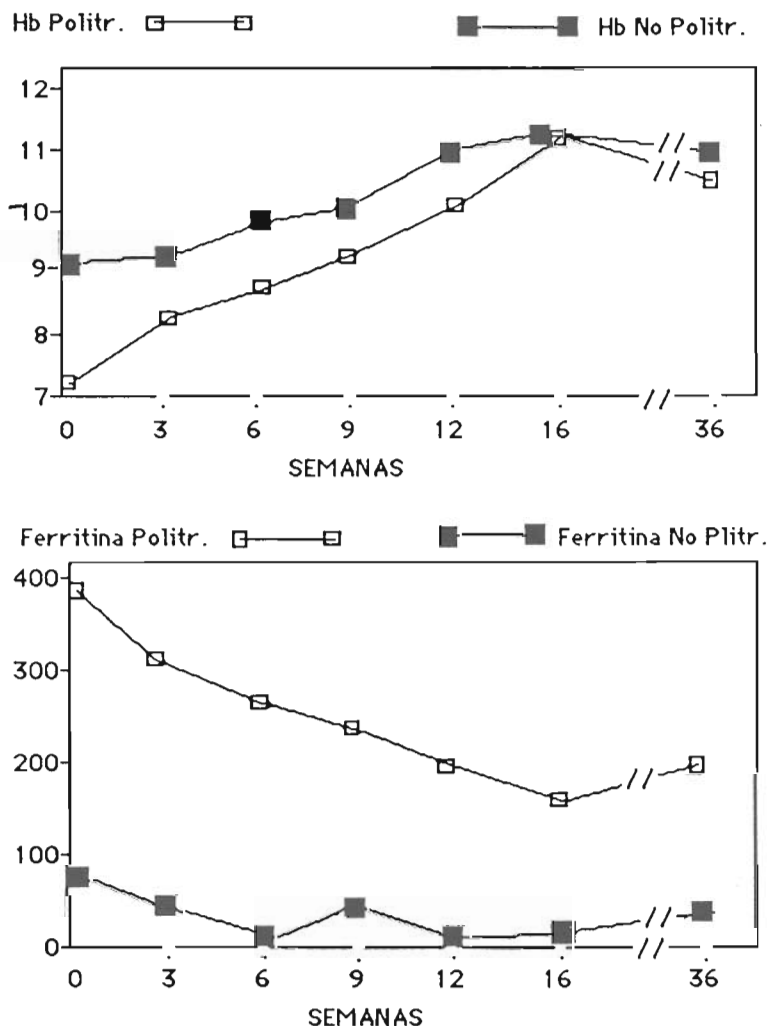


Fig. 3. Comparación de evolución de Hb y Ferritina entre pacientes politransfundidos o no politransfundidos.

**TABLA II**  
**Parámetros sobre la eficacia de diálisis**

	Basal	16 sem.	P
Urea (g/l)	1.83 ± 0.34	1.76 ± 0.24	NS
Creatinina (mg/dl)	12.5 ± 2.7	11.9 ± 1.6	NS
KT/V	0.94 ± 0.2	0.97 ± 0.2	NS
Potasio (mEq/l)	5.69 ± 1.55	5.55 ± 0.96	NS
Fósforo (mg/dl)	5.86 ± 1.7	5.75 ± 1.5	NS
T. arterial sistólica (TAS) (mmHg)	145.0 ± 22.1	152.0 ± 24.8	0.05
T. arterial diastólica (TAD) (mmHg)	79.5 ± 10.5	80.7 ± 12.8	NS
Peso seco (PS) (Kg)	61.0 ± 8.5	61.1 ± 8.4	NS
Ultrafiltración (UF) (ml/sesión)	2050,4 ± 792.0	1814.5 ± 485.4	NS

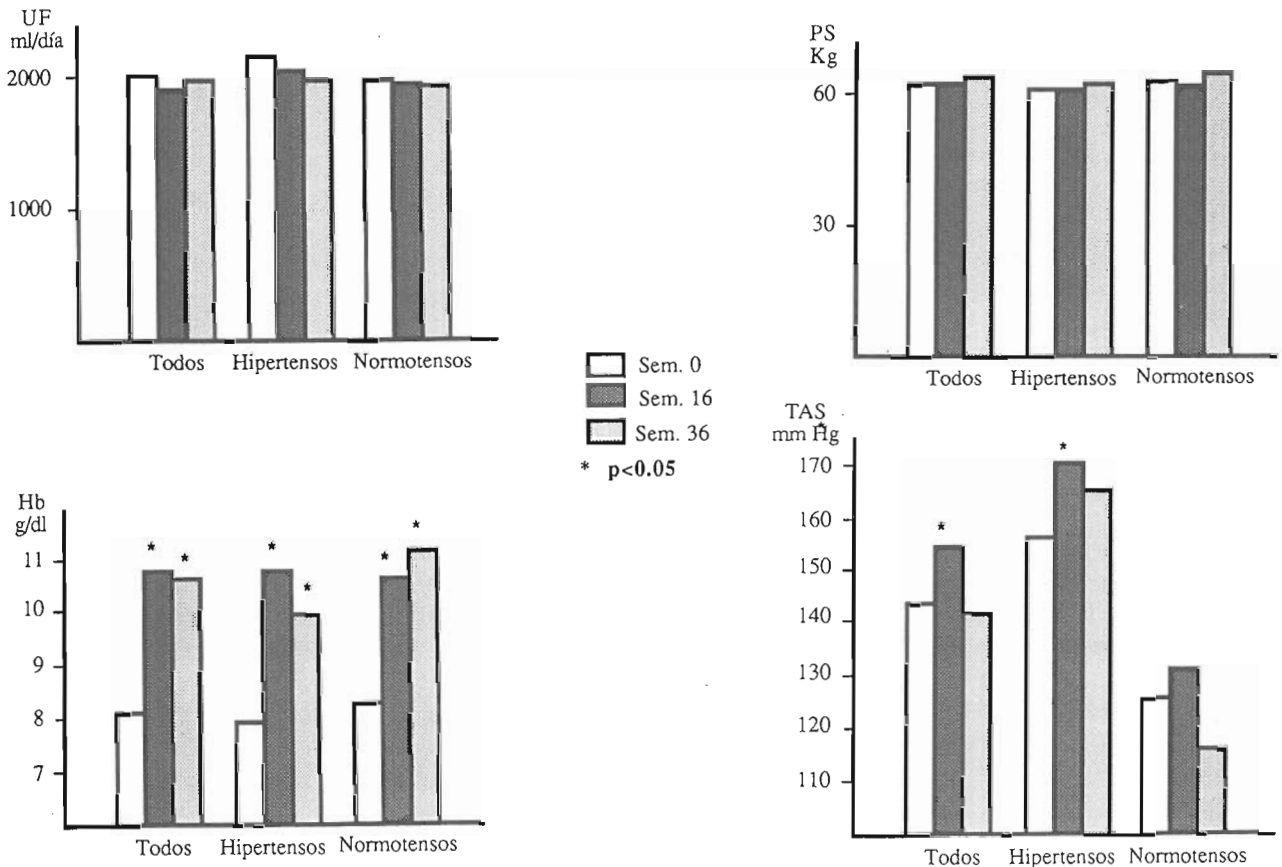
p = significación estadística; NS = no significativo.

do dos episodios de trombosis de la fístula previamente al tratamiento con r-HuEPO). En la tabla III se presentan los parámetros de la coagulación controlados antes del tratamiento con r-HuEPO y cuando los pacientes habían alcanzado la fase de mantenimiento (Hb entre 10-12 g/dl).

Los problemas médicos presentados con mayor frecuencia a lo largo del estudio han sido los cardiovasculares e infecciosos (tabla IV) y sólo 2 pacientes abandonaron el estudio por recibir un injerto renal.

## Discusión

El presente estudio, al igual que otros realizados a corto plazo (5, 6, 9, 10), demuestra que el aporte intermitente de r-HuEPO, obtenida por ingeniería genética (11), con las mismas propiedades biológicas e inmunológicas que la Eritropoyetina natural (12) y considerada el factor regulador último de la eritropoyesis, es capaz de corregir la anemia renal en más del 90 % de los pacientes, con escaso número de efectos



**Fig. 4.** Relación entre TA, Hb, UF y PS en diversos períodos del estudio, teniendo en cuenta a todos los pacientes (excepto los de DPCA) y según fueran o no hipertensos.

**TABLA III**

**Parámetros de coagulación durante el tratamiento con r-HuEPO**

Parámetros	Antes de EPO	Después de EPO
1. Número de plaquetas	214.5 ± 74.7	210.5 ± 58.5
2. Trombosis de fístula:		
Arterio-venosa interna (18)	0	0
Goretex (3)	1	1
3. Coágulos en fístula	4	2
4. Coagulación en el riñón artificial	1	4
	hipotensión	bajo flujo fallo de máquina hepar. regional (2)
5. Aspecto del dializador (Hb > 10)		
Limpio	-	16
Sucio	-	5
6. Fármacos antiagregantes	3	4
7. Sangrado de pinchazos FAV	-	Similar

**TABLA IV**

**Problemas médicos durante el tratamiento con r-HuEPO**

1. Infecciosos:	
	Cuadros catarrales gripales (6)
	Peritonitis por <i>E. aureus</i> (1)
	Infección dentaria (1)
	Neumonía (2)
	Infección urinaria (1)
	Sepsis urológica + nefrectomía (1)
2. Cardiovasculares:	
	Parada cardíaca por hiperpotasemia (1)
	Edema agudo de pulmón (2)
	Arritmias cardíacas (3)
	Insuficiencia vascular arterial periférica (2)
3. Neurológicas:	
	Crisis convulsivas (Ausencias) (1)
4. Neoplasias:	
	Pulmón (Carcinoma) (1)

adversos. También mejora la condición física de la mayoría de los pacientes, incrementando su bienestar y tolerancia al ejercicio habitual (3).

Siguiendo las pautas de dosificación europeas (comenzar con dosis bajas e ir incrementando según respuesta) (13), que nos parece la manera más adecuada de minimizar los efectos secundarios, hemos obtenido a dosis máximas de 150-200 U/Kg/día una mejoría de la anemia en el 95.7 % de los pacientes. Eschbach y cols. (3) encuentran que el 17% de los pacientes requieren dosis altas de r-HuEPO para corregir su anemia. En nuestro estudio, el paciente n.º 2 se consideró resistente a la r-HuEPO puesto que no se encontró una justificación evidente a su falta de respuesta, pero

es probable que con dosis más altas de r-HuEPO la hubiésemos conseguido.

La vía de administración S.C., utilizada en nuestros pacientes en DPCA, ha sido muy efectiva a dosis bajas, lo que apoya los comentarios expresados en la literatura sobre la menor necesidad de r-HuEPO en esta modalidad terapéutica y refleja las diferencias farmacocinéticas encontradas con la vía I.V. (14, 15).

La respuesta hematológica ha sido comparable entre los pacientes considerados politransfundidos y no politransfundidos (15). Ciertamente, en los pacientes politransfundidos se produjo una reducción de los niveles séricos de ferritina, lo que indica una movilización de los almacenes de hierro (16). Son estos pacientes los más beneficiados del tratamiento con r-HuEPO, ya que les libera de una serie de problemas como: hemocromatosis, infecciones por virus de la hepatitis y VIH, y las sensibilizaciones inmunológicas que pueden poner en peligro un posible trasplante renal. Con respecto a los no politransfundidos, ha sido necesaria la administración de hierro (incluso parenteral) para prevenir la posible falta de respuesta al tratamiento con r-HuEPO.

La efectividad del tratamiento dialítico no varió en el curso del estudio. De forma global se incrementó, aunque no significativamente, el peso seco de los pacientes, lo que puede sugerir un estado anabólico (17).

La incidencia de efectos secundarios ha sido mínima en comparación con los beneficios obtenidos. En contraste con otros autores, que encuentran una elevación tanto de la TAS como de la TAD (> 10 mmHg) (18), en nuestros datos sólo se demuestra un incremento significativo de la TAS, lo que podría sugerir un factor etiopatogénico de sobrecarga de líquidos. No obstante, esta hiperhidratación queda descartada porque ni la UF ni el PS variaron de forma estadísticamente significativa a lo largo del estudio, así como tampoco se produjeron más episodios de congestión pulmonar que los esperados dadas las características clínicas de los pacientes.

El desarrollo o agravamiento de la HA en pacientes en diálisis que responden al tratamiento con r-HuEPO, está causado probablemente por el aumento de la viscosidad sanguínea, la corrección compensadora de la vasodilatación pre-existente y el aumento de las resistencias periféricas (19). De acuerdo con esta fisiopatología se ha observado que el minoxidil se comporta como un excelente hipotensor en los pacientes de nuestro estudio en los que no se ha conseguido controlar la HA con otras asociaciones de hipotensores considerados como más actuales (antagonistas del calcio e inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina). También se ha especulado sobre la posible contribución de la r-HuEPO en la patogenia de la HA debido a su parentesco inmunológico con el substrato de la renina (20).

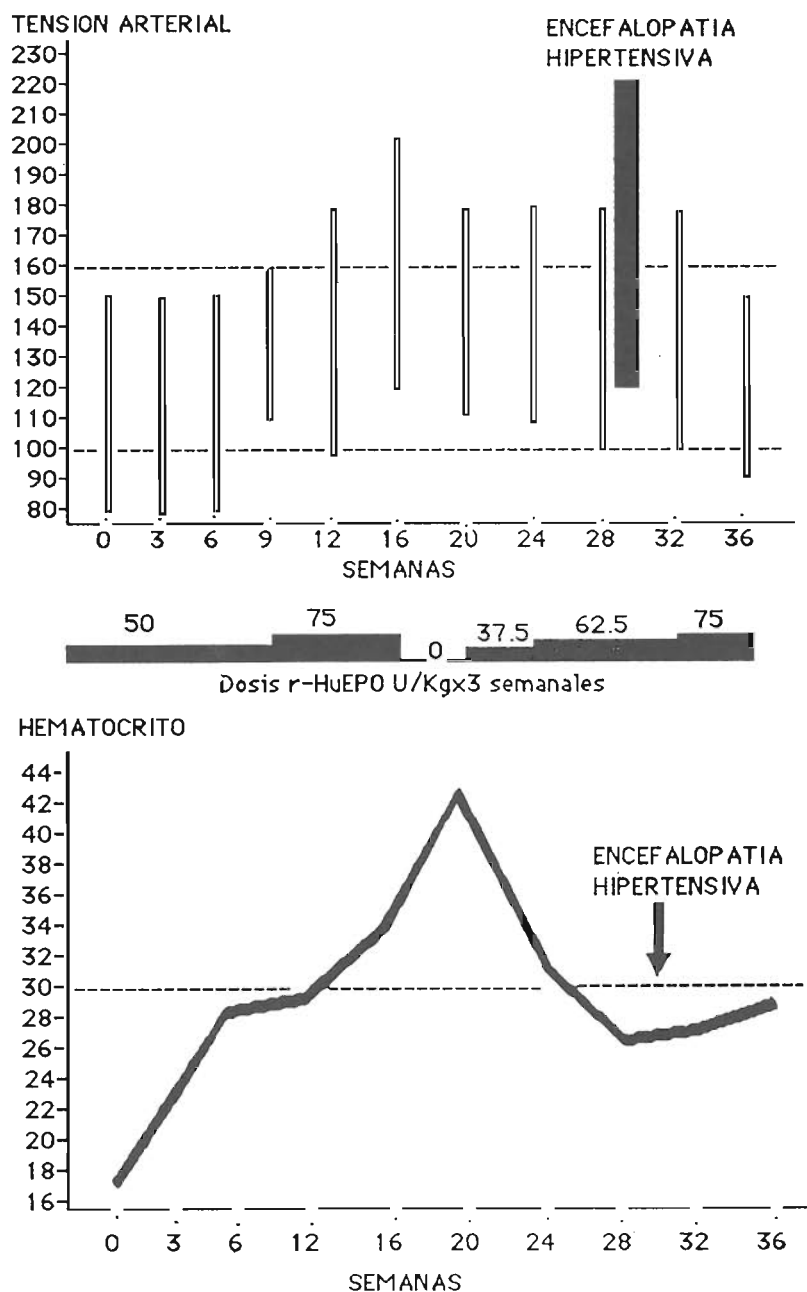


Fig. 5. Paciente de 29 años con insuficiencia renal por glomerulonefritis y politransfundido, que presentó un episodio de encefalopatía hipertensiva (controlada con nifedipina). Posteriormente fue necesario minoxidil para controlar su HA.

Las trombosis de accesos vasculares, dializadores y circuitos de diálisis han sido observadas por algunos autores (10, 22). Esta elevada trombogenicidad observada en receptores de r-HuEPO se ha relacionado con el aumento de las plaquetas, de la viscosidad sanguínea y del fibrinógeno, y el descenso del gasto cardíaco y del flujo regional de sangre (21), pero todavía debe ser evaluada de forma fiable. En nuestros pacientes, cuando se ha producido algún episodio de hipercoagulabilidad, se ha asociado con bajo flujo de

la fístula arteriovenosa, heparinización regional, shock séptico o problemas técnicos del monitor de diálisis.

Es probable que haya transcurrido suficiente tiempo para que podamos considerar el tratamiento con r-HuEPO eficaz con pocos efectos secundarios, pero todavía son necesarios trabajos que estudien los efectos a largo plazo, que orienten sobre cuál puede ser el hematocrito más adecuado teniendo en cuenta las características clínicas de los pacientes, informen sobre

la vía de administración más eficaz a menor dosis y que nos permitan saber las posibles acciones sobre un injerto renal posterior.

## Bibliografía

1. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Eng J Med* 1989; 321: 158-163.
2. Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. 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* 1989; 6: 486-495.
3. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
4. Canaud B, Polito-Bouloux C, Garred LJ et al. Recombinant human erythropoietin: 18 month's experience in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 169-175.
5. Winearls CG, Pippard MJ, Downing MR, Oliver DO, Reid C, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175-1178.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-78.
7. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM. Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 775-780.
8. Ebrotrasplante (Aragón-Navarra-La Rioja). Programa de Trasplante Renal. En: Ebrotrasplante, Memoria 1987, pp 24-32. Zaragoza, Gráficas San Francisco, 1987.
9. Bommer J, Kugel M, Schoeppe W et al. Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis: results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contribu. Nephrol* 1988; 66: 85-93.
10. Schaefer RM, Kuerner B, Zech M, Denninger G, Borneff C, Heidland A. Treatment of the anemia of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Int H Artif Organs* 1988; 11: 249-254.
11. Lin FK, Suggs S, Lin CH et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 7580.
12. Egrie JC, Browne JK, Lai P, Lin FK. Characterization of recombinant monkey and human erythropoietin in experimental approaches for the study of hemoglobin switching. Stamatoyanopoulos, G & Nienhuis, AW (ed.). Nueva York, AR Liss 1985; pp 399.
13. Sundal E, Bariety J, Bommer J et al. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Results from multicenter study in 150 haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1898 (in press).
14. Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P et al. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1989; 1: 425-427.
15. Fauls D, Sorkin EM. Epoetin (recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs* 1989; 38: 863-899.
16. Nielsen OJ, Thaysen JH. Response to erythropoietin in anaemic haemodialysis patients. *J Intern Med* 1989; 226: 89-94.
17. Zehnter E, Pollok M, Longere F et al. Urea kinetics (UK) in patients on RDT treated with recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1988; 33: 242 (Abstract).
18. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR et al. Correction of the anemia in hemodialysis (HD) patients (PT) with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO): hemodynamic changes and risks for hypertension. *Kidney Int* 1989; 35: 190 (Abstract).
19. Aguilera JC, Rengel MA, Valderrábano R. Eritropoyetina. En: Insuficiencia Renal Crónica. Diálisis y Trasplante Renal. Llach, F & Valderrábano F (ed.). Madrid, Norma SA 1990; pp 315-334.
20. Rosenlöf K. Immunological comparison of renin substrate with erythropoietin. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 497-504.
21. Verbeelen D, Hauglustaine D, Sennesael J. Treatment of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *Netherl J Med* 1988; 33: 60-67.
22. Casati S, Passerini P, Campise MR. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 1987; 295: 1017-1020.

## Correspondencia:

J. M. Logroño González  
C/ Pasaje Canal de Berdún, n.º 1, 7.º, 2.ª  
22004 Huesca