

Estudio de la eficacia del hierro parenteral en pacientes en hemodiálisis tratados con eritropoyetina

M. J. García Cortés, M. C. Sánchez Perales, F. J. Borrego Utiel, P. Serrano, P. Pérez del Barrio, A. Liéba na, J. Borrego Hinojosa, S. García Marcos y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén. Jaén.

RESUMEN

El déficit de hierro es una complicación frecuente en los pacientes en hemodiálisis que en ocasiones no es posible revertir con suplementos de hierro administrados por vía oral.

En un total de 85 pacientes en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica, con ferritina < 200 ng/ml y anemia parcialmente corregida con eritropoyetina, administramos gluconato férrico vía intravenosa durante tres meses. La dosificación se realizó según la ferritina sérica: 187 mg de hierro semanales distribuidos en tres dosis si la ferritina < 50 ng/ml y 62,5 mg a la semana en un solo bolo si ferritina > 50 ng/ml. Se comprobó un aumento significativo y progresivo de la hemoglobina, hematocrito, ferritina e índice de saturación de transferrina, así como una disminución de las necesidades de eritropoyetina, que se evidenciaron en el primer mes de tratamiento y alcanzó una reducción del 38,0% después de 3 meses de seguimiento.

Clasificamos a los pacientes según la ferritina inicial en 3 grupos: grupo I: ferritina < 50 ng/ml (19 pacientes); grupo II: ferritina 50-100 ng/ml (25 pacientes), y grupo III: ferritina > 100 ng/ml (41 pacientes), y valoramos la eficacia del tratamiento en función de las variaciones de la serie roja y los requerimientos de eritropoyetina. En los tres grupos se produjo una disminución significativa de la dosis de eritropoyetina necesaria para mantener la hemoglobina diana. En los grupos I y III aumentó de forma significativa la hemoglobina y el hematocrito, mientras que en el grupo II se mantuvo estable, siempre dentro de los límites deseados.

Comparando mediante análisis de varianza los resultados de los 3 grupos, el grupo I alcanzó mayor hemoglobina final: $11,2 \pm 1,9$ vs $9,6 \pm 0,9$ (grupo II) y $10,0 \pm 1,1$ (grupo III) ($p < 0,001$) y la máxima reducción de eritropoyetina: 60,2% vs 38,4% (grupo II) y 27,0% (grupo III). Ningún paciente presentó efectos secundarios severos. Por todo ello concluimos que el gluconato férrico es una forma eficaz y segura de administrar hierro, optimiza la acción de la eritropoyetina y mejora la anemia en pacientes con ferritina < 200 ng/ml, siendo los más beneficiados aquellos con ferritina inicial < 50 ng/ml.

Palabras clave: **Ferropenia. Hierro. Anemia. Eritropoyetina.**

Recibido: 20-VIII-96.

En versión definitiva: 17-VI-97.

Aceptado: 22-VI-97.

Correspondencia: Dra. M.^ª J. García Cortés.

Navas de Tolosa, 4 y 6, bloque 1, 4.º E.

23001 Jaén.

EFFECT OF INTRAVENOUS Na-Fe-GLUCONATE IN HEMODIALYSIS PATIENTS TREATING WITH rHuEPO

SUMMARY

The optimal haemopoietic response to recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) requires an adequate supply of iron. Oral iron is a safe form of substitution but frequently it does not suffice and intravenous iron is necessary.

The objective of our study was to evaluate the efficacy and safety of intravenous iron, given as sodium ferric gluconate (Na-Fe-G), for maintenance iron therapy in hemodialysis patients undergoing rHuEPO treatment.

Patients and methods: Eighty-five stable hemodialysis patients with initial serum ferritin < 200 ng/ml and receiving rHuEPO were treated with intravenous Na-Fe-G during three months. Patients with ferritin < 50 ng/ml received 187 mg weekly, divided in to 3 intravenous doses, patients with ferritin > 50 received 62.5 mg weekly in one dose. Patients were stratified in 3 groups according to serum ferritin baseline values. Group I: ferritin < 50 ng/ml (19 patients), Group II: ferritin 50-100 ng/ml (25 patients) and Group III: ferritin > 100 ng/ml (41 patients). rHuEPO dose was adjusted to maintain hemoglobin within 9.5-10 g/dl. At baseline hemoglobin, Hct, ferritin and transferrin saturation were measured and were repeated 2 and 3 months after.

Results: A significant decrease of mean weekly rHuEPO dose became obvious after 1 month in all groups. At study completion it had fallen by 60.2% (Group I), 38.4% (Group II) and 27.0% (Group III), and 19 patients: 7 (26%) of Group I, 7 (28%) of Group II and 5 (12%) of Group III maintained hemoglobin > 9.5 g/dl without the use of rHuEPO. Target hemoglobin was maintained in all groups. Hemoglobin and Hct increased from baseline in Group I and Group III while Group II remained stable. Group I had the highest final hemoglobin and maximal decrease of rHuEPO. There were no adverse effects.

Conclusions: Intravenous Na-Fe-G: 1) Is an effective and safe way of administering iron. 2) Optimises haemopoietic response to rHuEPO allowing the reduction of rHuEPO doses required to maintain target hemoglobin in hemodialysis patients with serum ferritin < 200 ng/ml. 3) Causes the greatest response in patients with initial ferritin > 50 ng/ml.

Key words: **Renal anemia. Iron deficiency. Erythropoietin.**

INTRODUCCION

La utilización de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) ha significado un gran avance en el tratamiento de la anemia de los pacientes urémicos¹. Su eficacia es paralela a los depósitos de hierro, cuya monitorización y adecuación a lo largo del tratamiento es necesaria, ya que la terapia con rHuEPO se asocia a ferropenia²⁻⁶. Esto es debido principalmente a la estimulación de la eritropoyesis provocada por la hormona y a la consecuente disminución de las necesidades transfusionales^{2,3,7}.

Si bien es ampliamente admitido que la ferropenia es la causa más frecuente de resistencia a la rHuEPO^{3-5,7}, no existe unanimidad en la concentra-

ción de ferritina sérica mínima que garantiza la máxima respuesta a la eritropoyetina (EPO) en los pacientes urémicos.

La vía de administración del hierro óptima también ha sido objeto de diferentes estudios con resultados no siempre uniformes. La vía oral es una forma segura y económica de administrar hierro^{6,8-10}; sin embargo, hay diferentes factores que contribuyen a una eficacia variable y en ocasiones insuficiente^{2,11} que hacen necesaria la ferroterapia IV.

La forma galénica de hierro IV más común ha sido el hierro dextrano, cuya utilización se ha visto limitada por el riesgo de reacciones anafilácticas^{5,10}. En la actualidad, el gluconato férrico se presenta como una alternativa más segura^{1,12,13}.

Con este estudio pretendemos valorar la capacidad del hierro IV para restablecer los depósitos de hierro y determinar la repercusión de su administración sobre la eritropoyesis en pacientes en hemodiálisis con diferentes niveles plasmáticos de ferritina. Nuestro objetivo es, por tanto, valorar la eficacia del hierro IV, administrado como gluconato férrico, en el tratamiento de la anemia de pacientes en hemodiálisis tratados con rHuEPO.

PACIENTES Y METODOS

Selección de pacientes

Los criterios que debían cumplir los pacientes para ser incluidos en el estudio fueron los siguientes: 1) estar en programa de hemodiálisis y seguir tratamiento con rHuEPO durante más de 6 meses; 2) tener niveles de ferritina sérica < 200 mg/ml 3) no presentar procesos inflamatorios o infecciosos, ni episodios hemorrágicos durante el mes previo, y 4) no presentar hipersensibilidad conocida al gluconato férrico.

Métodos

Administración del gluconato férrico: Todos los pacientes recibieron gluconato férrico, cuya dosificación se calculó en función de la ferritina sérica.

Administramos 187 mg de hierro semanales distribuidos en 3 dosis a los pacientes con ferritina < 50 ng/ml y 62,5 mg a la semana en un solo bolo si la ferritina al inicio del tratamiento era superior a 50 ng/ml. Las dosis se modificaron en cada paciente siguiendo este mismo protocolo a los 2 y 3 meses de tratamiento. Se suspendió su administración cuando la ferritina era mayor de 300 ng/ml.

El fármaco se diluyó en 200 cc de suero salino administrados en perfusión continua durante la última hora de diálisis. En el momento de comenzar el estudio todos los pacientes abandonaron el tratamiento con hierro oral o intramuscular.

Eritropoyetina: La dosis de rHuEPO se modificó mensualmente para mantener la hemoglobina (Hb) entre 9,5-10 g/dl.

Parámetros de laboratorio: Se realizó un seguimiento de 3 meses y se determinaron Hb y hematocrito (Hto) mensuales y ferritina e índice de saturación de transferrina (IST) basal a los 2 y a los 3 meses de comenzar el estudio.

Índice de eficacia: Se calculó el índice Hto/EPO, calculado como Hto/unidades de rHuEPO semanales expresadas en miles. Este índice representa la cantidad de rHuEPO necesaria para mantener el Hto¹⁰.

Valoración de la respuesta según la ferritina inicial: Clasificamos a los pacientes en 3 grupos teniendo en cuenta la ferritina basal: grupo I (GI): ferritina < 50 ng/ml, grupo II (GII): ferritina 50-100 ng/ml y grupo III (GIII): ferritina > 100 ng/ml y valoramos la eficacia del tratamiento en función de las variaciones de la Hb, Hto y los requerimientos de EPO.

Análisis estadístico: Las variables se muestran como la media aritmética ± desviación estándar. Para la comparación de medias dentro de cada grupo se utilizó el test de la t de Student para datos pareados. Para la comparación entre grupos se utilizó el test de la t de Student para datos independientes y el análisis de varianza. También comparamos diferencias entre la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento con rHuEPO en cada grupo. (Programa estadístico: Sigma Horus Hardware, S. A. Madrid.)

RESULTADOS

El estudio se realizó con un total de 85 pacientes (39 hombres y 46 mujeres) con una edad media de 52,1 ± 18,2 años y 63,5 ± 48,5 meses en hemodiálisis.

Parámetros de laboratorio (tabla I)

Se comprueba un aumento progresivo de la Hb y del Hto estadísticamente significativo a partir del primer mes de tratamiento. La ferritina y el IST también incrementan a lo largo del estudio: 98,2 ± 55,0 vs 213,2 ± 118,1 ng/ml (p < 0,001) y 22,7 ± 9,5 vs 29,7 ± 12,7%, respectivamente.

Tabla I. Datos basales y evolutivos de los parámetros hematológicos y bioquímicos, así como de las dosis de rHuEPO durante el estudio.

	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Hb	9,5 ± 1,2	9,8 ± 1,2	10,0 ± 1,4	10,2 ± 1,4
g/dl		p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001
Hto.....	29,3 ± 3,7	30,4 ± 3,8	31,4 ± 4,4	31,5 ± 4,0
%		p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
Ferrit.	98,2 ± 5,5		206,1 ± 90,2	213,2 ± 118,1
ng/ml			p < 0,001	p < 0,001
IST	22,7 ± 9,7		27,4 ± 8,7	29,7 ± 12,7
%			p < 0,001	p < 0,001
rHuEPO ..	5.187 ± 2.739	4.135 ± 2.739	3.628 ± 2.436	3.031 ± 2.483
U/sem		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
% reduc...		23,4 ± 37,0	30,1 ± 40,1	38,0 ± 49,8
rHuEPO				
Indice.....	6,8 ± 4,5	8,4 ± 5,1	10,3 ± 7,0	10,4 ± 6,3
Hto/EPO		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

% reduc. rHuEPO: porcentaje de reducción de la dosis de rHuEPO respecto a la dosis inicial.

Eritropoyetina e índice de eficacia (tabla I)

Hay una disminución de las necesidades de rHuEPO estadísticamente significativa desde el primer mes de tratamiento. Las dosis administradas son progresivamente menores alcanzando a los tres meses una reducción del $38,0 \pm 48,4\%$ con respecto a la dosis inicial. Un total de 19 pacientes (22,3%) dejaron de necesitar tratamiento sustitutivo con esta hormona al finalizar el estudio.

El índice de eficacia incrementó progresivamente: $6,8 \pm 4,5$ vs $10,4 \pm 6,3$ ($p < 0,001$), indicando una disminución de la cantidad de rHuEPO necesaria para mantener un mismo Hto.

Valoración de la respuesta según la ferritina inicial

Los pacientes se clasificaron según la ferritina inicial, tal como se describe en el apartado de material y métodos. Se obtuvieron así 3 grupos (GI: n = 19; GII: n = 25, y GIII: n = 41), cuyos resultados se representan en las tablas II, III y IV para los grupos I, II y III, respectivamente. La serie roja se mantuvo en los tres grupos dentro de los valores considerados diana. Incrementó de forma significativa en los grupos I y III, y permaneció estable en GII. Los datos relacionados con el metabolismo del hierro (ferritina e IST) aumentaron en los tres grupos a lo largo del estudio. Las necesidades de rHuEPO disminuyeron de forma significativa desde el primer mes de tratamiento en los tres grupos, alcanzando al final del estudio una reducción del 60% de la dosis inicial para el GI, un 38,4% y un 27,0% para los GII y III, respectivamente.

Tabla II. Datos basales y evolutivos de los parámetros estudiados y dosis de rHuEPO de los pacientes con ferritina inicial < 50 ng/ml (GI: n = 19).

	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Hb	9,9 ± 1,6	10,5 ± 1,7	10,9 ± 2,1	11,2 ± 1,9
g/dl		p < 0,05	p < 0,05	p < 0,01
Hto	30,8 ± 4,3	32,1 ± 5,0	33,8 ± 6,2	34,5 ± 5,7
%		p < 0,05	p < 0,01	
Ferrit.	24,2 ± 14,1		242,7 ± 120,8	290,2 ± 170,0
ng/ml			p < 0,001	p < 0,001
IST	17,9 ± 9,0		29,5 ± 9,4	32,1 ± 19,5
%			p < 0,001	p < 0,01
rHuEPO ..	5.026 ± 3.2423.573	± 2.563	2.831 ± 2.066	2.305 ± 2.140
UI/sem.		p > 0,01	p < 0,001	p < 0,001
% reduc .		31,4 ± 36,5	44,8 ± 33,0	60,2 ± 38,4
rHuEPO				

% reduc. rHuEPO: porcentaje de reducción de la rHuEPO con respecto a la dosis inicial.

Tabla III. Datos basales y evolutivos de los parámetros estudiados y dosis de rHuEPO de los pacientes con ferritina inicial 50-100 ng/ml (GII: n = 25).

	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Hb	9,5 ± 1,1	9,6 ± 1,1	9,9 ± 1,2	9,6 ± 0,9
g/dl				
Hto	29,6 ± 3,2	30,1 ± 2,8	31,1 ± 4,1	30,0 ± 2,7
%				
Ferrit.	76,3 ± 17,6		163,6 ± 56,7	190,7 ± 90,3
ng/ml			p < 0,001	p < 0,001
IST	24,8 ± 10,1		28,0 ± 8,8	26,7 ± 8,3
%				
rHuEPO ..	5.316 ± 2.3704.444	± 2.759	3.684 ± 2.419	3.192 ± 2.837
UI/sem.		p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
% reduc .		22,4 ± 35,9	33,6 ± 48,8	38,4 ± 61,4
rHuEPO				

% reduc. rHuEPO: porcentaje de reducción de la dosis de rHuEPO respecto a la dosis inicial.

Tabla IV. Datos basales y evolutivos de los parámetros estudiados y dosis de rHuEPO de los pacientes con ferritina inicial > 100 ng/ml (GIII: n = 41).

	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Hb	9,2 ± 1,1	9,5 ± 1,0	9,6 ± 0,9	10,0 ± 1,1
g/dl				p < 0,01
Hto	28,4 ± 3,4	29,8 ± 3,5	30,4 ± 3,1	30,9 ± 2,9
%		p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001
Ferrit.	145,8 ± 29,0		215,3 ± 82,0	189,0 ± 83,7
ng/ml			p < 0,001	p < 0,01
IST	23,6 ± 9,0		26,1 ± 8,3	30,2 ± 10,5
%				p < 0,001
rHuEPO ..	5.182 ± 2.7244.207	± 2.832	3.963 ± 2.572	3.175 ± 2.358
UI/sem		p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
% reduc .		20,3 ± 40,0	20,7 ± 42,0	27,0 ± 42,1
rHuEPO				

% reduc. rHuEPO: porcentaje de reducción de la dosis de rHuEPO respecto a la dosis inicial.

La comparación entre los 3 grupos mediante análisis de varianza (tabla V) objetiva que el GI alcanza, después de 3 meses de tratamiento, Hb superior a los pacientes pertenecientes a los GII y III ($p < 0,01$). En cuanto a las dosis de rHuEPO no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comienzo y final del protocolo. Al finalizar el estudio, un total de 19 pacientes mantiene la Hb diana sin tratamiento con rHuEPO: 7 (26%) en GI, 7 (28%) en GII y 5 (12%) en GIII. La comparación de proporciones no mostró diferencias entre grupos.

Tabla V. Comparación entre grupos de la hemoglobina y dosis de rHuEPO inicial y final.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Sig.
Hb basal g/dl	9,9 ± 1,6	9,5 ± 1,1	9,2 ± 1,1	NS
Hb 3 meses g/dl	11,2 ± 1,9	9,6 ± 0,9	10,0 ± 1,1	p < 0,05*
rHuEPO basal UI/sem.	5.026 ± 3.242	5.316 ± 2.370	5.821 ± 2.724	NS
rHuEPO 3 meses UI/sem.	2.305 ± 2.140	3.192 ± 2.837	3.175 ± 2.358	NS
% reduc..... rHuEPO	60,2 ± 38,4**	38,4 ± 61,4	27,0 ± 42,1	p < 0,1

Comparación múltiple; *p < 0,01; **p < 0,05.

% reduc. rHuEPO: porcentaje de reducción de la dosis de rHuEPO con respecto a la dosis inicial.

Efectos secundarios y abandono

Sólo en un paciente se abandonó el tratamiento, por presentar durante la perfusión del fármaco hipotensión y prurito generalizado; sus datos no se presentan en el estudio. Tres enfermos abandonaron el protocolo después de 2 meses: 2 por pasar a DPCA y 1 por traslado a otro centro; sus datos para el tercer mes no pudieron recogerse.

DISCUSION

La ferroterapia, aun con resultados variables, restablece los depósitos de hierro; sin embargo, la vía de administración de este elemento entre los pacientes en hemodiálisis es controvertida. Si bien algunos autores^{6,8-10} consideran que la vía oral es capaz de evitar y/o corregir el déficit de hierro, otros^{2,3,11,14} demuestran que en ocasiones las necesidades aumentan, siendo necesaria la utilización de la vía intravenosa.

La administración i.v. de hierro generalmente se justifica en períodos de corrección de la anemia^{2,3,5}, en los que las necesidades de este elemento pueden superar las posibilidades farmacológicas de la vía oral¹⁵. Durante la fase de mantenimiento, el aporte oral se ha considerado suficiente^{6,8,10}.

La utilización del hierro iv en nuestros pacientes favoreció la eritropoyesis, lo cual se manifestó principalmente mediante una disminución de los requerimientos de rHuEPO necesaria para mantener la Hb deseada (9,5-10 g/dl). A pesar de que las dosis de rHuEPO fueron significativamente menores, se produjo un aumento de la Hb y el Hto. Ambos hechos se evidenciaron tan sólo después de 1 mes de tratamiento, obteniéndose resultados progresivamente

mejores, paralelos al incremento de ferritina. El índice de eficacia Hto/EPO conjuga en cierto modo estos datos, ya que su incremento indica que se mantiene o aumenta el Hto con dosis de rHuEPO menores.

Nuestros resultados coinciden con los de Schaefer³ y MacDougall¹⁴, los cuales describen mejoría de la anemia en pacientes urémicos al modificar la vía de administración del hierro, pasando de la vía oral a la intravenosa.

Hay que reseñar que los pacientes incluidos en nuestro protocolo presentaban una situación estable. La Hb media inicial del grupo estudiado era de 9,5 g/dl, cifras que son consideradas como aceptables entre la población en diálisis. Por otro lado, la mayoría tenía prescrito hierro administrado por vía oral, siendo la dosis media de 207,1 ± 196,1 mg/día de hierro elemental. Sin embargo, a pesar de que se encontraban en fase de mantenimiento en cuanto a la corrección de la anemia y estaban tratados con hierro, la utilización de la vía i.v. supuso mejoría evidente. Estos resultados podrían justificarse por alteraciones en la absorción gastrointestinal de hierro, probablemente por interacción con otros fármacos a este nivel y/o al incumplimiento terapéutico debido principalmente a la intolerancia gastrointestinal.

Sólo el 10% del Fe administrado vía oral se absorbe³, lo cual implica la necesidad de tomar dosis elevadas. Se ha comprobado que dosis superiores a 300 mg/día de Fe elemental producen molestias gastrointestinales, que pueden provocar el abandono del tratamiento prescrito^{3,4,6,10}. Por ello, algunos autores^{4,16} recomiendan la utilización de la vía intravenosa si no consiguen la ferritina diana con dosis de 150-200 mg/día de hierro elemental administrados por vía oral. Pero ¿cuál es la ferritina ideal? No hay unanimidad en cuanto al límite inferior de ferritina sérica que permite la eritropoyesis en los pacientes urémicos. Los niveles más ampliamente admitidos están entre 30 y 50 ng/ml^{4,6,12,13}, aconsejándose como óptimas cifras que oscilan entre 100 y 300 ng/ml para evitar la ferropenia^{3,10,14,17,18}. Los niveles a partir de los cuales se aconseja administrar hierro en los pacientes urémicos varía según la literatura revisada. Por este motivo nos planteamos comprobar qué grupo de pacientes, en función de la ferritina inicial, se beneficiaba más del tratamiento con hierro IV.

Observamos en los tres grupos respuesta terapéutica, ya que disminuyeron las necesidades de rHuEPO de forma significativa, manteniéndose la serie roja en los límites deseados. La dosis de rHuEPO se redujo en más del 25% en todos los grupos, y en un porcentaje de pacientes que osciló entre un 12 y un 28% se pudo retirar la rHuEPO, ya que man-

tuvieron la Hb diana sin necesidad de tratamiento con dicha hormona. Estos hechos conllevan un importante beneficio tanto clínico como económico, considerando el alto coste de la rHuEPO. Por este motivo, autores como Fishbane¹⁸ incluyen al hierro intravenoso entre las estrategias a utilizar para disminuir los requerimientos de rHuEPO.

Estos datos coinciden con las series que mantienen que en pacientes urémicos la ferritina sérica no es tan sensible para medir los depósitos de hierro como en sujetos con función renal normal, y cifras inferiores a 100^{4,10,16,18}, 200^{11,19} o incluso 500 ng/ml⁸ pueden enmascarar un déficit de hierro y limitar la eritropoyesis.

La comparación entre los tres grupos muestra un comportamiento similar para los grupos II y III. La respuesta del GI es ligeramente superior, observándose incrementos mayores de la Hb, así como mayor disminución en la dosis de rHuEPO, que alcanza el 60% de la dosis inicial después de 3 meses de tratamiento, frente al 38,4 y 27,0% de los otros grupos. Estos datos son comparables a los de Schefefér³ y Fishbane¹⁸ que obtienen reducción del 50 y 46%, respectivamente. Estas diferencias entre grupos, apoyarían el hecho de que los pacientes más beneficiados serían aquellos con menor ferritina inicial, sin olvidar que el resto de los pacientes, aun con resultados menos relevantes, también obtuvieron mejoría con respecto a su situación basal.

A la vista de nuestros resultados podemos afirmar que el gluconato férrico IV es una forma segura y eficaz de aportar hierro a los pacientes en hemodiálisis, optimiza la acción de la rHuEPO y mejora la anemia en el grupo estudiado (ferritina < 200), siendo los más beneficiados aquellos con ferritina inicial inferior a 50 ng/ml.

BIBLIOGRAFIA

1. Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK, Adamson JW: USA multicenter clinical trial with rHuEPO. Results in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 76: 160-5, 1989.
2. MacDougall I, Hutton D, Cavill I, Coles G, Williams J: Treating renal anaemia with recombinant human erythropoietin: practical guidelines and a clinical algorithm. *Br Med J* 300: 655-9, 1990.
3. Schaefer RM, Schaefer L: Management of iron substitution during rHuEPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis* 3 (3): 71-75, 1992.
4. Van Wyck D: Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during erythropoietin replacement therapy: strategies for assessment and management. *Sem Nephrology* 9 (1): 21-24, 1989.
5. Grützmacher P, Tsobanelis T, Roth P y cols.: Effect of recombinant human erythropoietin on iron balance in maintenance hemodialysis: theoretical considerations, clinical experience and consequences. *Clin Nephrology* 38 (Supl. 1): 92-97, 1992.
6. Van Wyck D, Stivelman J, Ruiz J, Kirilin L, Katz M, Ogden D: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis associated anemia. *Kidney Int* 25: 712-716, 1989.
7. Fernández AM: Valoración actual del tratamiento con eritropoyetina en hemodiálisis. En: *Eritropoyetina y anemia*. Barcelona. Ed. Boehringer Mannheim, pp. 97-127, 1992.
8. Anatassiades E, Howarth D, Howarth J y cols.: Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 846-853, 1993.
9. Parker P, Izard M, Maher JF: Therapy of iron deficiency anemia in maintenance hemodialysis. *Nephrol* 23: 181-185, 1979.
10. Wingard R, Parker R, Ismail N, Hakim R: Efficacy of oral therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 25: 433-439, 1995.
11. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A: Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: Assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 57: 175-182, 1991.
12. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Sureda A, Ortuño J: Sodium ferric gluconate complex given intravenously for iron deficiency in hemodialysis. *Clin Nephrol* 35: 87, 1991.
13. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Sureda A, Ortuño J: Intravenous Fe-gluconate-Na for iron-deficient patients on hemodialysis. *Nephron* 60: 121, 1992.
14. MacDougall I, Hutton D, Cavill I, Coles G, Williams J: Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 299: 157-8, 1989.
15. Quereda C: Anemia en la insuficiencia renal crónica: fisiopatología e historia natural. En: Fernández Rodríguez AM. *Eritropoyetina y anemia*. Barcelona. Ed. Boehringer Mannheim pp. 57-84, 1992.
16. Muirhead N, Bargman J, Burgess E y cols.: Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26: 2 (Supl. 1), 1995.
17. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft F: Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 26: 292-299, 1995.
18. Fishbane S, Frei G, Maesaka J: Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 26: 41-46, 1995.
19. Donnelly SM, Posen GA, Ali MA: Oral iron absorption in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Clin Invest Med* 14 (4): 271-6, 1991.