

La antiagregación plaquetaria incrementa los requerimientos de eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis

Antonio Gascón^a, Rafael Virto^b, Luis Miguel Lou^c, Raquel Pernaute^d, Rosario Moreno^e, Jesús Pérez^f, María José Aladrén^g, Elena Castellón^h, Belén Moragrega, Ricardo Gómez, Pedro José Vives^g, Rafael Álvarez^h, Francisco Javier García-Labatⁱ, Jesús Castilla^j, Jose Antonio Gutierrez-Colón^f, en representación de las diez Unidades Hospitalarias de Hemodiálisis de Aragón

^aServicio de Nefrología. Hospital General Obispo Polanco. Teruel. España. ^bServicio de Nefrología. Hospital San Jorge. Huesca. España. ^cUnidad de Diálisis. Centro de Diálisis AMEX S.A. Alcañiz. Teruel. España. ^dUnidad de Investigación. Hospital de Barbastro. Huesca. España. ^eUnidad de Hemodiálisis. Hospital San Juan de Dios. Zaragoza. España. ^fServicio de Nefrología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España. ^gServicio de Nefrología. Hospital de Calatayud. Zaragoza. España. ^hServicio de Nefrología. Hospital Clínico. Zaragoza. España. ⁱServicio de Nefrología. Hospital Comarcal de Jaca. Huesca. España. ^jServicio de Nefrología. Hospital Militar. Zaragoza. España.

Resumen

Introducción: La óptima utilización de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) tiene importancia en la efectividad del tratamiento de la anemia en los pacientes en hemodiálisis (HD) y en la reducción del coste económico. Para alcanzar este objetivo es necesario conocer todos los factores que pueden influir en la respuesta eritropoyética al tratamiento con rHuEPO.

Objetivos: Analizar si el tratamiento con antiagregantes plaquetarios puede influir en los requerimientos de rHuEPO.

Pacientes y método: Se realiza un estudio transversal de 181 pacientes con fistula arteriovenosa autóloga (varones, 55%; media de edad \pm desviación estándar de 65 ± 14 años). Los datos se obtuvieron de las 10 unidades de hemodiálisis de Aragón. Los pacientes se dividieron en 2 grupos para su comparación de acuerdo con la utilización o no de antiagregantes plaquetarios.

Resultados: Los requerimientos de rHuEPO fueron más altos en los pacientes tratados con antiagregantes plaque-

tarios ($129,8 \pm 59,8$ frente a $103,2 \pm 62,2$ U/kg/semana; $p = 0,0094$), a pesar de presentar concentraciones de hemoglobina similares. No se encontraron diferencias entre ambos grupos que pudieran explicar estos hallazgos. En el grupo de los pacientes diabéticos, se observó que las dosis de rHuEPO fueron más altas en los pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios respecto a los que no los recibían ($130,9 \pm 58,2$ frente a $94,7 \pm 39,1$ U/kg/semana; $p = 0,0357$). En el análisis de regresión múltiple el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, las concentraciones séricas bajas de ferritina y calcio, y elevadas de aluminio fueron factores independientes predictores de una pobre respuesta al tratamiento con eritropoyetina. En el subgrupo de 95 pacientes de los que se disponía del número absoluto de linfocitos, aquellos en tratamiento con antiagregantes plaquetarios presentaron un descenso significativo del número de linfocitos respecto a los pacientes que no los recibían (1.127 ± 394 frente a 1.432 ± 520 linfocitos/ μ L; $p = 0,006$), y también requirieron mayores dosis de rHuEPO ($138,6 \pm 63,1$ frente a $109,9 \pm 61,5$ U/kg de peso/semana; $p = 0,0393$).

Conclusiones: El tratamiento con antiagregantes plaquetarios puede ser un factor que determine los requerimientos de eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis.

Palabras clave: Antiagregantes plaquetarios. Eritropoyetina. Hemodiálisis.

Correspondencia. Dr. A. Gascón.
Servicio de Nefrología. Hospital Obispo Polanco.
Avda. Ruiz Jarabo, s/n. 44002 Teruel. España.
Correo electrónico: agasconm@salud.aragon.es

Recibido el 4-10-2007; aceptado para su publicación el 24-10-2007.

ANTIPLATELET THERAPY INCREASES ERYTHROPOIETIN REQUIREMENTS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Abstract

Background: The optimal use of human recombinant erythropoietin therapy is important to maximize the effectiveness of treatment of anemia and cost-effectiveness in hemodialysis (HD) patients. To achieve this, all the factors that can counteract the positive action of erythropoietin therapy should be identified.

Objective: To evaluate the possible influence of antiplatelet therapy on erythropoietin requirements in HD patients.

Patients and method: A cross-sectional study was performed in 181 HD patients with autologous arteriovenous fistulae (55 % males; mean age 65 ± 14 years). Data were collected in 10 hemodialysis units in Aragon (Spain). Patients were divided into 2 groups according to whether they were receiving antiplatelet therapy or not.

Results: Hemoglobin levels were similar in the 2 groups but erythropoietin requirements were higher in patients on antiplatelet therapy (129.8 ± 59.8 versus 103.2 ± 62.2 U/kg/week, $p = 0.0094$). No differences between the 2 groups were found that could explain this finding. When diabetic patients were analyzed separately, erythropoietin doses were higher in the group of patients on antiplatelet therapy than in those not on antiplatelet drugs (130.9 ± 58.2 versus 94.7 ± 39.1 U/kg/week, $p = 0.0357$). Multiple regression analysis revealed that antiplatelet therapy, low serum ferritin, low serum calcium, and high serum aluminium levels were independent predictors of erythropoietin hyporesponsiveness. In a subgroup of 95 patients in whom absolute lymphocyte count was available, patients on antiplatelet therapy showed lower lymphocyte count ($1,127 \pm 394$ versus $1,432 \pm 520$ lymphocytes/ μ L, $p = 0.006$) and higher erythropoietin requirements (138.6 ± 63.1 versus 109.9 ± 61.5 U/kg/week, $p = 0.0393$) than individuals not on antiplatelet therapy.

Conclusions: The present study suggests that antiplatelet therapy may be an important factor in determining erythropoietin requirements in HD patients.

Key words: Antiplatelet therapy. Erythropoietin. Hemodialysis.

Introducción

La óptima utilización de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) tiene importancia en la efectividad del tratamiento de la anemia en los pacientes en hemodiálisis (HD), y en la reducción del coste

económico¹. Para alcanzar este objetivo es necesario conocer todos los factores que pueden influir en la respuesta eritropoyética al tratamiento con rHuEPO². En la actualidad hay identificadas múltiples causas de inadecuada respuesta, entre las que se incluyen la deficiencia absoluta o funcional de hierro, las pérdidas sanguíneas, el hiperparatiroidismo secundario severo, el exceso de aluminio, los estados inflamatorios, las infecciones y las enfermedades neoplásicas^{3,4}. En los últimos años se ha descrito una serie de factores modificables que influyen en la respuesta a la rHuEPO, como el incremento de la dosis de diálisis, la utilización de fistulas arteriovenosas internas (FAVI) autólogas como acceso vascular, el uso de membranas biocompatibles y la pureza del agua¹⁻⁷. No obstante, existe una importante variabilidad en las necesidades de rHuEPO de unos pacientes a otros. Las razones de estas diferencias entre pacientes no son bien conocidas y se debe seguir realizando el análisis de posibles factores no identificados que pudieran influir en la respuesta al tratamiento con rHuEPO. En este sentido, estudios como el DOPPS y el ESAM 2003 han demostrado que aún se puede mejorar la eficacia y la eficiencia del tratamiento de la anemia en los pacientes en HD^{7,8}. Entre los factores que pueden modificar las necesidades de rHuEPO está la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios (AAP). En la actualidad, prácticamente no hay estudios que analicen la influencia de los AAP en los requerimientos de rHuEPO en pacientes en HD. Dos publicaciones de Goicoechea et al^{9,10} han indicado que la utilización de AAP puede incrementar las necesidades de aportes de hierro en pacientes en HD, aunque sin llegar a condicionar mayores requerimientos de rHuEPO. Únicamente en los pacientes con FAVI protésicas y tratados con AAP se objetivaron mayores necesidades de rHuEPO⁹.

El objetivo del presente estudio es analizar, en una población de pacientes estables en HD y dializados con FAVI autóloga, si el tratamiento con AAP condiciona unos mayores requerimientos de rHuEPO.

Material y método

Se trata de un estudio transversal realizado sobre pacientes prevalentes en el año 2001 en las unidades de HD de Aragón. El sistema de obtención de datos se basó en la remisión, en noviembre de 2000, de un cuestionario a las 10 unidades de HD de Aragón y en mayo de 2001 finalizó la recogida de datos.

En el cuestionario se pedía información de los pacientes sobre: fecha de nacimiento, sexo, causa de enfermedad renal, fecha de inicio de HD, porcentaje de reducción de urea (PRU), minutos de cada sesión de HD, membranas empleadas, tipos de acceso vascular y flujos sanguíneos utilizados (ml/min). También se solicitaron datos sobre el control de la anemia con las concentraciones de hemoglobina (Hb) (g/dl), dosis de rHuEPO (U/kg de peso/semana), índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE), calculado a través del cociente entre dosis de rHuEPO (U/kg de peso/semana) y Hb medida (g/dl), y concentraciones séricas de ferritina (ng/ml) e índice de saturación de la transferrina (IST) (%). Respecto a la osteodistrofia renal y al control del metabolismo fósforo-cálcico, se solicitó información de las concentraciones séricas de calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), paratirina intacta (PTHi) (pg/ml) y aluminio (μ g/l). El estado nutricional se valoró con las concentraciones séricas de creatinina (mg/dl), albúmina (g/dl), transferrina (mg/dl) y número absoluto de linfocitos de sangre periférica. Finalmente, también se solicitó información sobre si los pacientes recibían tratamiento AAP con aspirina, dipiridamol, triflusal, ticlopidina o clopidogrel.

Pacientes

Se seleccionaron datos de 181 pacientes (100 varones y 81 mujeres) de las 10 unidades de HD de Aragón. Los únicos criterios de inclusión fueron: estar en programa de HD desde hacía un año como mínimo, dializados a través de FAVI autóloga y en tratamiento con rHuEPO subcutánea. El hecho de esco-

ger pacientes con una permanencia mayor de un año en HD se basó en el conocimiento de que el tiempo en HD se correlaciona con la dosis de diálisis recibida, con el mejor manejo de la anemia y con mayores concentraciones de albúmina sérica¹¹. La selección de pacientes dializados únicamente con FAVI autóloga se realizó para homogeneizar el grupo de estudio según datos que indican unos mayores requerimientos de rHuEPO en los enfermos dializados con catéteres o con FAVI protésicas^{7,9}. La distribución de pacientes según la etiología de la insuficiencia renal crónica fue: nefropatía intersticial, 39 casos; nefropatía diabética, 36; glomerulonefritis primaria, 32; nefropatía vascular, 27; poliquistosis renal, 13; sistémicas, 5; otras causas, 7, y no filiadas, 22.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media \pm desviación estandar (DE). Aparte de las estadísticas descriptivas, se realizó la comparación entre variables cuantitativas mediante la prueba de la t de Student para datos no apareados y la de la χ^2 para variables cualitativas. Para el estudio multivariable de la población total del estudio, se utilizó un análisis de regresión logística de forma exploratoria y con el método de inclusión de variables paso a paso. La dosis de rHuEPO entró como variable dependiente, mientras que edad, sexo, tratamiento con AAP, creatinina, calcemia, fosforemia, albúmina, ferritina, IST, PTHi, aluminio y PRU entraron como variables independientes. En un segundo análisis multivariable, realizado sobre los 95 pacientes de los que disponíamos del dato número absoluto de linfocitos de sangre periférica, este parámetro entró como variable dependiente, mientras que edad, sexo, tratamiento con AAP, Hb, dosis de rHuEPO, creatinina, calcemia, fosforemia, albúmina, ferritina, IST, PTHi, aluminio y PRU entraron como variables independientes.

Un valor de $p < 0,05$ se consideró como significativo. Los análisis estadísticos se elaboraron con el pro-

grama StatView (Abacus Concept, Berkeley, Estados Unidos).

Resultados

En la tabla I se resumen las características clínico-biológicas de la población en estudio.

La duración media de la sesión de HD fue de 228 ± 21 min y la media de los flujos sanguíneos, de 291 ± 40 ml/min. El 29 % de los pacientes se dializaba con membranas de alta permeabilidad. El 67 % de los pacientes alcanzaron una Hb ≥ 11 g/dl.

El estudio reveló diferencias significativas en términos de requerimiento de rHuEPO entre los pacientes que recibían AAP y los que no. Los enfermos que recibían AAP precisaban dosis más elevadas de rHuEPO ($p = 0,0094$) y presentaban un mayor IRE ($p = 0,0208$) que los que no los recibían, a pesar de presentar concentraciones de Hb, ferritina e IST similares (tabla II). Los pacientes en tratamiento con AAP no eran más ancianos y no presentaban más factores de comorbilidad, como la diabetes, que los enfermos que no recibían este tratamiento. De hecho, en el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos ($n = 36$), los que recibían AAP ($n = 11$) precisaron mayores dosis de rHuEPO que aquellos que no los recibían ($n = 25$) ($130,9 \pm 58,2$ frente a $94,7 \pm 39,1$ U/kg de peso/semana; $p = 0,0357$). Este mismo comportamiento se observó en los pacientes con nefropatía vascular y en aquellos con nefropatía intersticial (datos no mostrados).

No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo, aunque sí hubo una mayor proporción de varones (63 %) entre los pacientes tratados con AAP que entre los que no recibían este tratamiento (52 %). El metabolismo fósforo-cálcico y las concentraciones de albúmina y transferrina séricas fueron similares en ambos grupos. Asimismo, no se observaron diferencias en las concentraciones séricas de aluminio ni de PTHi.

Tabla I. Datos clínicos y analíticos de los 181 pacientes en estudio

Edad (años)	65,3 \pm 14,4
Tiempo en HD (años)	3,7 \pm 3,7
Hemoglobina (g/dl)	11,4 \pm 1,6
rHuEPO (U/kg/semana)	111,1 \pm 62,3
IRE	10,2 \pm 6,6
Creatinina (mg/dl)	9 \pm 2,3
Albúmina (g/dl)	3,6 \pm 0,3
Transferrina (mg/dl)	178,7 \pm 38,9
Ferritina (ng/ml)	345,3 \pm 263,5
IST (%)	28,6 \pm 11,5
Calcemia (mg/dl)	9,6 \pm 0,9
Fosforemia (mg/dl)	5,6 \pm 1,5
PTHi (pg/ml)	306,4 \pm 364,8
Aluminemia (ng/ml)	28,4 \pm 19,3
PRU (%)	66,6 \pm 7,9

HD: hemodiálisis; IRE: índice de respuesta a la eritropoyetina; IST: índice de saturación de la transferrina; PRU: porcentaje de reducción de urea; PTHi: paratirina intacta; rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante.
Datos expresados como media \pm desviación estándar.

Llama la atención que los pacientes en tratamiento con AAP tenían un mayor PRU ($p = 0,0257$), aunque el flujo de sangre de la FAVI (291 ± 41 frente a 291 ± 39 ml/min) y la duración de la sesión de HD (231 ± 21 frente a 227 ± 20 min) fueron similares en ambos grupos.

Con la finalidad de analizar la influencia de la utilización de AAP en la dosis de rHuEPO se agrupó a los pacientes según los requerimientos de rHuEPO (> 125 U/kg de peso/semana)¹². En el grupo de pacientes que requirieron dosis de rHuEPO > 125 U/kg de peso/semana, se objetivó una mayor proporción de enfermos en tratamiento con AAP que sin AAP (el 48,08 frente al 29,46 %; $p = 0,0173$, test de la χ^2). En el análisis de regresión múltiple las únicas variables independientes predictivas de la dosis de rHuEPO fueron la utilización de AAP ($r = 0,363$, coeficiente = $-23,743$), la ferritina ($r = 0,324$, coeficiente

Tabla II. Comparación de datos clínicos y analíticos de los 181 pacientes en función de si recibían o no antiagregantes plaquetarios (AAP)

	Con AAP (n = 52)	Sin AAP (n = 129)	p
Edad (años)	66,4 ± 13	65 ± 14,8	0,5502
Varón/mujer, n	33/19	67/62	0,1583
Hemoglobina (g/dl)	11,2 ± 1,5	11,5 ± 1,7	0,2628
rHuEPO (U/kg/semana)	129,8 ± 59,8	103,2 ± 62,2	0,0094
IRE	11,9 ± 6,5	9,4 ± 6,5	0,0208
Creatinina (mg/dl)	8,7 ± 2,2	9,1 ± 2,4	0,2251
Albúmina (g/dl)	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	0,6385
Transferrina (mg/dl)	183,1 ± 40,8	176,7 ± 38,2	0,3483
Ferritina (ng/ml)	317,1 ± 192,9	355,8 ± 204	0,3883
IST (%)	27,7 ± 11,4	29,0 ± 11,7	0,5013
Calcemia (mg/dl)	9,6 ± 0,9	9,6 ± 1	0,7603
Fosforemia (mg/dl)	5,5 ± 1,6	5,6 ± 1,5	0,6176
PTHi (pg/ml)	306,5 ± 408,5	306,3 ± 347,2	0,998
Aluminemia (ng/ml)	31,7 ± 21,8	26,9 ± 17,8	0,1464
PRU (%)	68,7 ± 7,6	65,8 ± 7,9	0,0257

IRE: índice de respuesta a la eritropoyetina; IST: índice de saturación de la transferrina; PRU: porcentaje de reducción de urea; PTHi: paratirina intacta; rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante.
 Datos expresados como media ± desviación estándar.

= 0,046), el calcio ($r = 0,275$, coeficiente = $-12,584$) y el aluminio séricos ($r = 0,211$, coeficiente = $0,606$). Un resultado observado en el subgrupo de 95 pacientes de los que se disponía del número absoluto de linfocitos fue que los pacientes en tratamiento con AAP ($n = 29$) presentaban un descenso significativo del número de linfocitos respecto a los pacientes que no recibían AAP ($n = 66$) (1.127 ± 394 frente a 1.432 ± 520 linfocitos/ μl ; $p = 0,006$). En este subgrupo de 95 pacientes, los que recibían AAP ($n = 29$) también requerían mayores dosis de rHuEPO que los que no los recibían ($n = 66$) ($138,6 \pm 63,1$ frente a $109,9 \pm 61,5$ U/kg de peso/semana; $p = 0,0393$). En el análisis de regresión múltiple, realizado sobre estos 95 pacientes, la única variable independiente predictiva del número absoluto de linfocitos fue el tratamiento con AAP ($r = 0,286$, coeficiente = $333,122$).

Discusión

En 2 estudios previos de Goicoechea et al^{9,10}, se describía por primera vez, en pacientes en HD, que la utilización de AAP condicionaba un mayor requerimiento de aportes de hierro intravenoso, aunque no de rHuEPO. Únicamente los enfermos dializados con FAVI protésica precisaban mayores dosis de rHuEPO que los dializados con FAVI autóloga⁹. Goicoechea et al⁹ observaron que el tiempo de sangrado tras punción de la FAVI autóloga no se incrementaba por los AAP, y sí se prolongaba en la FAVI protésica. En un estudio sobre la farmacodinámica del clopidogrel en pacientes en HD también se indica que el tiempo requerido para la hemostasia tras la retirada de las agujas de la FAVI no se ve afectado por este AAP¹³. Estos datos indican que en pacientes dializa-

dos con FAVI autóloga el tratamiento con AAP no incrementa el tiempo de sangrado y por ello no genera unas mayores necesidades de rHuEPO.

La relevancia de estos hallazgos y el hecho de que no se haya realizado nuevos trabajos sobre la influencia del tratamiento con AAP en los requerimientos de rHu-EPO condicionaron el presente estudio basado únicamente en pacientes dializados con FAVI autóloga. Nuestros resultados indican que la utilización de AAP en pacientes en HD condiciona la utilización de mayores dosis de rHuEPO. En el estudio de Goicoechea et al¹⁰, en 62 pacientes dializados con FAVI autóloga, se comparó a los que recibían AAP (n = 27) y los que no los recibían (n = 35), y no observaron diferencias en las concentraciones de Hb ni en las dosis de rHuEPO requeridas. En aquel estudio los pacientes en tratamiento con AAP eran de mayor edad (p = 0,001) y tenían descendida de forma significativa las concentraciones de ferritina e IST¹⁰. En nuestro estudio, la población de enfermos en tratamiento con AAP es más numerosa (n = 52), requieren mayores dosis de rHuEPO y no presentan diferencias en edad, ferritina e IST con los pacientes que no reciben AAP. Además, en el estudio de regresión múltiple el tratamiento con AAP se confirma como una variable predictiva de la dosis de rHuEPO requerida.

Una posible explicación a este fenómeno es que hay mayores pérdidas sanguíneas ocultas, como el sangrado gastrointestinal subclínico¹⁴. En un reciente estudio de Sánchez Perales et al¹⁵, se indica que el uso de AAP en la población en HD incrementa en más de tres veces la aparición de complicaciones hemorrágicas. De las 36 complicaciones hemorrágicas que observaron, 31 fueron digestivas, aunque el 88 % de los pacientes antiagregados que las sufrieron recibían tratamiento con inhibidores de la secreción ácido-gástrica¹⁵.

Este posible efecto de los AAP en los requerimientos de rHuEPO en pacientes en HD no se había descrito hasta ahora, y lo observamos también en el subgrupo de 95 pacientes de los que se disponía del número

absoluto de linfocitos. En este subgrupo, los 29 pacientes que recibían AAP presentaban un descenso significativo del número absoluto de linfocitos y requerían mayores dosis de rHuEPO que los 66 enfermos que no los recibían. Estos resultados indican que el tratamiento con AAP puede favorecer un descenso en el número absoluto de linfocitos y la linfocitopenia favorecer una menor respuesta al tratamiento con rHuEPO. En el análisis de regresión múltiple que realizamos sobre estos 95 pacientes el tratamiento con AAP fue la única variable predictiva del número absoluto de linfocitos. La linfocitopenia podría ser un mecanismo por el cual los AAP pudieran condicionar unos mayores requerimientos de rHuEPO. No hay estudios en pacientes en HD que valoren esta hipótesis, aunque en una publicación previa ya habíamos descrito que hay relación entre linfocitopenia y mayores requerimientos de rHuEPO¹⁶. Esta asociación puede darse por la interacción entre precursores eritroides y otras células, especialmente linfocitos T CD4, que pueden inmunomodular la eritropoyesis^{17,18}. En publicaciones recientes se plantea la existencia de efectos inmunomoduladores, no conocidos hasta ahora, de los salicilatos y la aspirina sobre células mononucleares de sangre periférica^{19,20}.

Finalmente, y aunque no era un objetivo del presente estudio, se debe destacar el hallazgo de que nuestros enfermos en tratamiento con AAP presentaban un incremento significativo del PRU respecto a los que no los recibían. Este resultado no lo observaron Goicoechea et al⁹, pero ya se había señalado, en un estudio previo, que la utilización de AAP podía mejorar la dosis de diálisis al disminuir la formación de coágulos en las fibras de los dializadores²¹.

Hasta ahora, la convicción de que los pacientes con insuficiencia renal crónica presentaban una hemostasia alterada había condicionado una menor utilización de AAP. No obstante, desde la introducción del tratamiento de la anemia con rHuEPO parece que el riesgo de sangrado de los pacientes en HD se ha reducido de forma importante, lo que indica que el

componente principal de esta disfunción podía ser la anemia²². Por ello, la utilización de AAP en pacientes en HD se está generalizando en los últimos años, por una parte como profilaxis de la trombosis de las FAVI, y por otra, como prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular. En este sentido, los resultados del presente estudio deben te-

nerse en cuenta al valorar la respuesta eritropoyética al tratamiento con rHuEPO en pacientes que reciben AAP, y ser confirmados en estudios de poblaciones más numerosas de pacientes en HD.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Hörl H, Vanrenterghem Y. Optimal treatment of renal anaemia: improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 3:25-32.
2. Richardson D. Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:53-9.
3. Drueke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 7:25-8.
4. MacDougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:48-52.
5. Ifudu O. Evidence that adequacy of dialysis modulates uremic anemia. *Nephron*. 2001;88:1-5.
6. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Failure to respond to treatment. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 2:32-6.
7. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia Management and Outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOOPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44:94-111.
8. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 3:3-24.
9. Goicoechea M, Caramelo C, Ochando A, Andrea C, Garvia R, Ortiz A. Antiplatelet therapy alters iron requirements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:80-7.
10. Goicoechea M, Caramelo C, Rodríguez P, Verde E, Gruss E, Albalade M, et al. Role of type of vascular access in erythropoietin and intravenous iron requirement in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2188-93.
11. Rocco MV, Bedinger MR, Milam R, Greer JW, McClellan WM, Frankenfield DL. Duration of dialysis and its relationship to dialysis adequacy, anemia management, and serum albumin levels. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:813-23.
12. Gascón A, Moragrega B, Moreno R, et al. Pacientes en hemodiálisis con pobre respuesta a la eritropoyetina: ¿influye el control del calcio y fósforo? *Dial Traspl*. 2003;24:85-90.
13. Kaufman JS, Fiore L, Hasbargen JA, O'Connor TZ, Perdriset G. A pharmacodynamic study of clopidogrel in chronic hemodialysis patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;10:127-31.
14. Akmal M, Sawelson S, Karubian F, Gadallah M. The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure, or receiving dialytic therapy. *Clinical Nephrology*. 1994;42:198-202.
15. Sánchez Perales MC, Vázquez E, García Cortés MJ, et al. Antiagregación plaquetaria y riesgo hemorrágico en hemodiálisis. *Nefrología*. 2002;22:456-62.
16. Gascón A, Moragrega B, Moreno R, et al. Linfopenia y pobre respuesta a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis. *Dial Traspl*. 2005;26:27-36.
17. Lamperi S, Carozzi S. T lymphocytes, monocytes and erythropoiesis disorders in chronic renal failure. *Nephron*. 1985;39:211-5.
18. Gascon A, Orfao A, Teruel JL, Martín J, Navarro JF, Belvis JJ, et al. Diminished CD4 + T cell count in hemodialysis patients with depressed erythropoiesis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:159.
19. Aceves M, Duenas A, Gomez C, San Vicente E, Crespo MS, Garcia-Rodriguez C. A new pharmacological effect of salicylates: inhibition of NFAT-dependent transcription. *J Immunol*. 2004;173:5721-9.
20. Schroeksnadel K, Frick B, Winkler C, Wirleitner B, Schennach H, Fuchs D. Aspirin downregulates homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol*. 2005;62:155-60.
21. Milutinovic S, Gasparovic V, Milutinovic E, Buturovic-Ponikvar J. Ticlopidine improves dialysis clearance of solutes in uremic patients by reducing blood clotting in dialyser fibers. *Int J Artif Organs*. 1993;16:249-52.
22. Cases A, Escolar G. Terapéutica antiagregante plaquetaria y tratamiento anticoagulante. *Nefrología*. 2004;24 Supl 6:127-41.