

ORIGINALES

Presión arterial, eritropoyetina y función del sistema nervioso autónomo

P. Gómez-Fernández, M. Almaraz, M. Ramos, R. Pérez-Mijares, A. Castro* y J C. Vargas Machuca*

Secciones de Nefrología y Cardiología*. Hospital General del SAS. Jerez.

RESUMEN

La patogénesis de la hipertensión arterial (HTA) inducida por eritropoyetina (EPO) es desconocida. Para valorar la posible implicación del sistema nervioso autónomo (SNA) en la respuesta hemodinámica a la EPO, estudiamos la función autónoma en 10 enfermos con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis (HD) antes (pre-EPO) y tras 7 meses de terapia con EPO (post-EPO). El estudio de la función del SNA se hizo utilizando tres pruebas del sistema parasimpático (SP) (Valsalva, índice 30/15 y variación de frecuencia cardíaca con la respiración [FC]) y tres del simpático (SS) (frío, nitrito de amilo y respuesta de la presión arterial [PA] a la bipedestación). Los parámetros cardíacos y hemodinámicos (índice de masa ventricular izquierda [IMI], índice cardíaco [IC] y resistencias periféricas [Rp]) se obtuvieron mediante ecocardiografía-doppler. Se realizaron también estudios hormonales (catecolaminas, actividad renina y aldosterona). Comparados con controles sanos, los enfermos presentaron en la fase pre-EPO una disfunción del SP (Valsalva: $1,64 \pm 0,09$ vs $1,14 \pm 0,06$, $p < 0,001$; índice 30/15: $1,2 \pm 0,02$ vs $1,1 \pm 0,03$, $p < 0,05$), FC ($19,8 \pm 1,9$ vs $8,7 \pm 2,3$, $p < 0,01$) y del SS (frío: $11,8 < 2,3$ vs $4,2 < 0,8$, $p < 0,01$; nitrito de amilo: $12,7 \pm 2,4$ vs $5,3 \pm 1,1$, $p < 0,01$).

La variación de la PA con la bipedestación fue similar a la de los controles. Considerados los 10 enfermos, la EPO indujo un aumento significativo de las Rp ($1.147 \approx 137$ vs 1.276 ± 81 din/cm/seg-5, $p < 0,05$) y una disminución del IC ($4,0 \pm 0,3$ vs $3,4 \pm 0,2$). En 5 enfermos se evidenció un aumento de la PA (grupo respondedor [R]), y en 5 la PA no se modificó (grupo no respondedor [NR]). El aumento de la Rp fue similar en los dos grupos. El IC disminuyó significativamente sólo en el NR. El IMVI aumentó significativamente (189 ± 27 vs 226 ± 26 g/m², $p < 0,05$) en el R y no se modificó en el NR. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en las pruebas del SNA ni en los parámetros hormonales. De nuestros resultados se deduce que la respuesta hipertensiva a la administración de EPO en enfermos en HD no está relacionada con la presencia de disfunción del SNA.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Hipertensión arterial. Función autónoma.**

BLOOD PRESSURE, ERYTHROPOIETIN AND AUTONOMIC FUNCTION

SUMMARY

The pathogenesis of hypertension induced by erythropoietin (EPO) therapy has not been completely elucidated. To asses the possible implication of the autonomic nervous

Recibido: 14-9-92
En versión definitiva: 12-1-93.
Aceptado: 18-1-93

Correspondencia: Dr. P. Gómez-Fernández.
Sección de Nefrología. Hospital del SAS.
Ctra. Circunvalación, s/n.
11407 Jerez (Cádiz).

system in the hemodynamic response to EPO administration, we studied the autonomic function in 10 patients undergoing hemodialysis before and after 7 months receiving EPO. Assessment of autonomic function was performed using 3 tests of the parasympathetic system (Valsalva, 30/15 ratio and heart rate variation) and 3 tests of the sympathetic system (cold pressor test, amyl nitrite inhalation and orthostatic blood pressure). Cardiac and hemodynamic parameters (left ventricular mass [LVM], cardiac index [CI] and systemic vascular resistances [VR]) were assessed by M-mode and doppler echocardiography. Hormonal parameters (catecholamines, renin activity and aldosterone) were also determined. Before EPO administration there was a significant difference between patients and normal subjects on parasympathetic tests (Valsalva 1.14 ± 0.06 vs 1.64 ± 0.09 , $p < 0.001$; 30/15 ratio 1.10 ± 0.03 vs 1.21 ± 0.02 , $p < 0.05$; heart rate variation 8.76 ± 2.31 vs 19.80 ± 1.99 , $p < 0.01$) and on sympathetic tests (cold 4.27 ± 0.87 vs 11.82 ± 2.38 , $p < 0.01$; amyl nitrite 5.39 ± 1.11 vs 12.77 ± 2.47 , $p < 0.01$). Following correction of anemia by EPO, the VR increased (1.147 ± 137 vs 1.276 ± 81 din/cm/sec-5, $p < 0.01$) and CI fell (4.0 ± 0.3 vs 3.4 ± 0.2 l/min/m², $p < 0.05$). Hormonal parameters and autonomic function were unaltered. In 5 patients, blood pressure did not change (non-responder group [NR]) while hypertension developed in 5 other patients (responder group [R]). After the treatment, VR increased in both groups however CI decreased only in NR (4.16 ± 0.58 vs 3.18 ± 0.30 l/min/m², $p < 0.05$) but not in R (3.91 ± 0.38 vs 3.66 ± 0.28 l/min/m²).

In contrast, LVM increased in R (189 ± 27 vs 226 ± 36 g/m², $p < 0.05$) and remained unchanged in NR. There was no difference either in autonomic tests or in hormonal parameters between those that increased their blood pressure and those that did not.

These results suggest that inappropriate cardiovascular responses to correction of the anemia with EPO are not related to nervous autonomic system dysfunction.

Key words: Erythropoietin. Hypertension. Autonomic function.

Introducción

Uno de los efectos más destacados que tiene la eritropoyetina humana recombinante (EPO) cuando se utiliza para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica es la aparición o agravamiento de la hipertensión arterial (HTA)¹⁻³. Estudios sobre los efectos hemodinámicos de la EPO demuestran un aumento de las resistencias periféricas sistémicas (Rp)⁴⁻⁶. Son muchos los factores invocados como responsables de este hecho: aumento de la viscosidad, pérdida de la vasodilatación hipóxica, efecto vasoconstrictor de la EPO, activación de sustancias vasopresoras y alteraciones de factores endoteliales vasoreguladores, entre otros⁷⁻¹⁰. Pese a que la corrección parcial de la anemia por EPO se acompaña de un aumento de las Rp, el comportamiento de la presión arterial no es homogéneo, incrementando en unos enfermos y disminuyendo en otros¹¹. La rapidez de la corrección de la anemia y la existencia previa de HTA pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de HTA^{1,3,12}. La patogénesis de la HTA inducida por EPO es, no obstante, desconocida, pese a las múltiples investigaciones realizadas. En algunos estudios se ha objetivado que tras la corrección de la anemia por EPO el descenso del gasto cardíaco (GC) es inadecuado para el aumento de las Rp, lo que provocaría un incremento de la presión arterial (PA)^{5,6}.

Existen mecanismos reflejos que interconexiónan los determinantes de la PA (GC y Rp). A partir de aferencias

cardiopulmonares, arteriales y viscerales conectadas con centros nerviosos, se controla la actividad del simpático y parasimpático, que, actuando a nivel cardíaco y vascular, condicionan respuestas hemodinámicas adecuadas¹⁴. Ante estas consideraciones hemos planteado la hipótesis de que la HTA inducida por EPO puede tener como base patológica una disfunción autónoma que impida reajustes hemodinámicos adecuados. Para verificar esta hipótesis estudiamos la función autónoma y parámetros hemodinámicos en un grupo de enfermos en hemodiálisis (HD) antes de iniciar terapia con EPO y tras siete meses de tratamiento.

Material y métodos

Estudiamos 13 enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento con HD (tres sesiones/semana). Completaron el estudio 10 enfermos (3 mujeres, 7 varones), de una edad de $41,4 \pm 3,7$ ($\bar{x} \pm ES$) años y una estancia en HD de $42 \pm 4,6$ meses. La IRC era secundaria a glomerulonefritis crónica en 6 casos, pielonefritis crónica en 2 y de etiología no definida en 2 enfermos. Siete enfermos recibían terapia antihipertensiva (calcioantagonistas y/o inhibidores de ECA) y tres mantenían valores normales de PA sólo con HD. Para inclusión en el estudio se exigieron ausencia de enfermedad sistémica, anemia renal con niveles de Hb inferiores a 10 g/dl y test de desferro-

xamina negativo¹⁵. El estudio fue prospectivo y comprendió las siguientes fases:

1. Suspensión de drogas antihipertensivas como mínimo 5 días antes del estudio de función autónoma y cardíaca (3 enfermos fueron excluidos por elevación excesiva de PA en esta fase).

2. Valoración de la función autónoma, parámetros hemodinámicos y factores humorales (fase pre-EPO).

3. Administración de EPO i.v. posdiálisis a una dosis inicial de 35 U/kg/sesión con ajustes mensuales para mantener niveles de Hb superiores a 10 g/dl.

4. Nueva valoración de función autónoma, hemodinámica y determinaciones hormonales 7 meses después de iniciar terapia con EPO (fase post-EPO) previa suspensión de drogas antihipertensivas como en la fase inicial.

Todos los estudios se realizaron por la mañana, en ayunas, tras una noche sin café ni tabaco, 24 horas después de la última HD y en la mitad de la semana. Los enfermos recibieron medicación adicional con carbonato cálcico, complejos polivitámicos y feroterapia oral.

Estudios hormonales y hematológicos

Tras un período de una hora de punción de vena periférica y de permanecer en decúbito supino, se extrajo sangre para determinación de actividad renina (RIA), catecolaminas (HPLC), aldosterona (RIA) y eritropoyetina (ELISA). Después de dos minutos de bipedestación se repitieron los mismos estudios. Mensualmente se realizó control bioquímico y hematimétrico.

Estudios de función autónoma

La valoración de la función autónoma se hizo mediante tres pruebas que analizan el sistema parasimpático (SP): variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda, cociente 30/15 y maniobra de Valsalva y tres pruebas del sistema simpático (SS): respuesta de la PA a la bipedestación, test del frío y del nitrito de amilo^{16,17}. Estas pruebas fueron realizadas siempre por la misma persona, con un intervalo de 10 minutos y siguiendo siempre el mismo orden secuencial. La valoración de los cambios de frecuencia cardíaca se hizo por monitorización electrocardiográfica continua. La PA se obtuvo mediante esfigmomanómetro de Hg. La presión arterial media (PAM) se definió como la suma de la PA diastólica y un tercio de la diferencia entre PA sistólica y diastólica. Los detalles pormenorizados de las pruebas de Valsalva, frío y nitrito de amilo se describen en otra publicación¹⁸. El resultado de la prueba de Valsalva se expresó como la relación FC2/FC4 (frecuencia cardíaca máxima en esfuerzo/frecuencia cardíaca mínima en los 15 segundos tras liberación de esfuerzo). Los resultados de los test del frío y nitrito de amilo se expresaron como VR-R/VPAM (diferencia entre R-R antes y R-R mínimo después del estímulo (mseg)/diferencia entre PAM antes y PAM máxima (frío) o

mínima (nitrito) después del estímulo (mmHg). Para la valoración de los cambios de frecuencia cardíaca con la respiración, el enfermo, en posición sentada, realizaba respiraciones profundas mientras se registra de forma continua una derivación electrocardiográfica en la que se marca el comienzo de cada inspiración y espiración. Se mide el intervalo R-R máximo durante la espiración y el mínimo de la inspiración. El resultado se expresa como la diferencia entre la media de la frecuencia cardíaca máxima y mínima. Para el estudio del índice 30/15, el enfermo permanecía en decúbito supino durante tres minutos, adoptando posteriormente la bipedestación activa mientras se hace registro electrocardiográfico continuo durante un minuto, anotando el inicio de la bipedestación. Se localiza el intervalo R-R más corto cerca del latido 15 y el más largo cerca del latido 30. El resultado se expresa por el índice 30/15. El estudio de la respuesta de la PA a la bipedestación se hizo tras 13 minutos de decúbito supino, en los que se toma tres veces la PA. A los 15 y 60 segundos de la bipedestación se hacen nuevas tomas de PA. La diferencia entre la media de la PA sistólica en decúbito y la PA sistólica más baja en bipedestación se considera como cambio postural de la PA.

Como grupo control de las pruebas de función autónoma se utilizaron 11 individuos sanos (3 mujeres, 8 varones) de una edad de $45,5 \pm 4$ años.

Parámetros hemodinámicos y función cardíaca

Se consideró como valor de la PA pre-EPO el promedio de la PA prediálisis durante el mes previo al inicio de dicha terapia, como valor durante el tratamiento al promedio mensual de la PA prediálisis y como valor de PA post-EPO el promedio de la PA prediálisis durante el séptimo mes de tratamiento.

La determinación del GC y de Rp se hizo mediante ecocardiografía combinada (bidimensional-M-doppler) utilizando métodos ya descritos en otra publicación¹⁹. El índice cardíaco (IC) se calculó dividiendo el GC por la superficie corporal. El cálculo de la masa ventricular izquierda (MVI) se hizo por fórmulas estándar²⁰. El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) se obtuvo dividiendo la MVI por la superficie corporal.

El estudio estadístico se hizo utilizando el programa Microstat. Previa comprobación de la distribución, se aplicó la t de Student de datos pareados para comparación de los cambios secuenciales y la de datos no pareados para comparación de los grupos y el coeficiente de correlación. Los datos se expresan como $\bar{x} \pm ES$ (media \pm error estándar).

Resultados

Pre-EPO versus post-EPO

La dosis inicial y final de EPO fue de 2.508 ± 126 y 3.308 ± 438 U/sesión, respectivamente ($p = 0,057$). Los

niveles séricos de eritropoyetina aumentaron significativamente ($15,8 \pm 2$ versus $29,2 \pm 3$ mU/ml, $p < 0,005$). La administración de EPO indujo un aumento progresivo y significativo de los niveles de Hb ($p < 0,0001$) (fig. 1) y de Hto ($20 \pm 0,71$ versus $31 \pm 0,78$, $p < 0,001$). No existieron diferencias en el peso entre los dos periodos ($68,3 \pm 4,7$ versus $68,5 \pm 4,8$ kg). La PA sistólica y diastólica aumentaron tras EPO, sin alcanzar significación estadística ($148,7 \pm 4$ versus $154,1 \pm 4$ y $80,1 \pm 2$ versus $85,4 \pm 3$ mmHg, respectivamente). Los otros parámetros hemodinámicos se reflejan en la tabla I. Se observó un aumento significativo de las Rp y un descenso significativo del IC. No existieron diferencias significativas en los valores basales y tras estimulación de catecolaminas, actividad renina ni aldosterona (tabla I). En la tabla II se expresan los resultados de las pruebas de función autónoma. Compara-

Tabla I. Parámetros hemodinámicos y hormonales en los enfermos antes (pre-EPO) y después (post-EPO) de la administración de eritropoyetina ($\bar{x} \pm ES$)

	Pre-Epo	Post-Epo
PAM (mmHg)	102,6 ± 2,7	108,3 ± 3,8
FC (l/min)	76,3 ± 2,0	77,0 ± 2,2
IMVI (g/m ²)	189,6 ± 16,5	208,4 ± 23,7
IC (l/min/m ²)	4,0 ± 0,3	3,4 ± 0,2*
Rp (din.cm.seg.-5)	1.147,0 ± 137	1.276,0 ± 81**
Catecolaminas (pg/ml):		
Supino	507,0 ± 60	417,0 ± 35
Bipedestación	674,0 ± 70	524,0 ± 50
Actividad renina (ng/ml/h):		
Supino	0,97 ± 0,26	1,16 ± 0,50
Bipedestación	1,82 ± 0,62	1,42 ± 0,62
Aldosterona (pg/ml):		
Supino	357 ± 55	372 ± 57
Bipedestación	386 ± 63	432 ± 69

PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; IC: índice cardíaco; Rp: resistencias periféricas; *: $p < 0,01$; **: $p < 0,05$.

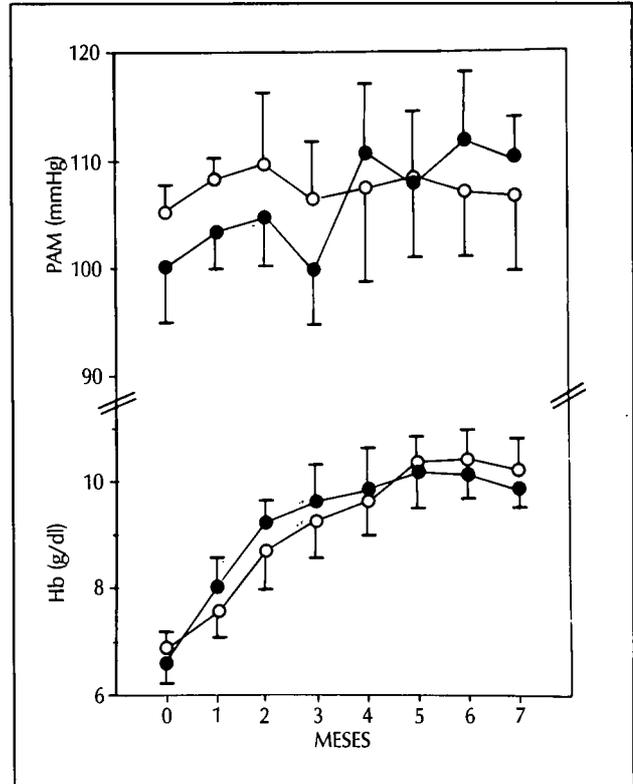


Fig. 1.—Evolución de la presión arterial media (PAM) y de los valores de hemoglobina (Hb) en los enfermos con respuesta hipertensiva (círculos negros) y sin respuesta hipertensiva (círculos blancos).

dos con los controles, los enfermos presentaron valores significativamente inferiores en todos los tests de función parasimpática y en dos de función simpática. La variación de la PA con la bipedestación fue el único parámetro que no difirió entre los dos grupos. Considerando como límite inferior de la normalidad $\bar{x} \pm 1$ DE observada en los con-

Tabla II. Parámetros de función autónoma

		Frío	Nitrito	Decúbito-bipedestación	Valsalva	30/15	Inspiración-espирación
		$\Delta R-R / \Delta PAM$	$\Delta R-R / \Delta PAM$	mmHg	FC2/FC4	R-R30/R-R15	Latidos/minuto
Controles	\bar{x}	11,82	12,77	1,87	1,64	1,21	19,80
	ES	2,38	2,47	1,67	0,09	0,02	1,99
	p	< 0,01	< 0,01	NS	< 0,001	< 0,05	< 0,01
Enfermos pre-EPO	\bar{x}	4,27	5,39	- 6,58	1,14	1,10	8,76
	ES	0,87	1,11	3,41	0,06	0,03	2,31
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Enfermos post-EPO	\bar{x}	3,69	5,85	- 8,94	1,19	1,17	12,38
	ES	0,84	1,06	2,57	0,03	0,05	3,70

$\Delta R-R / \Delta PAM$: variación R-R/variación presión arterial media; FC2/FC4: frecuencia cardíaca máxima esfuerzo/frecuencia cardíaca mínima postesfuerzo; R-R30/R-R15: R-R más largo cerca del latido 30/R-R más corto cerca del latido 15.

troles, los enfermos presentaron mayor disfunción parasimpática que simpática. No se objetivaron cambios significativos de la función autónoma tras la administración de EPO (figs. 2 y 3).

Grupo con respuesta hipertensiva versus grupo sin respuesta hipertensiva a la administración de EPO

De los 10 enfermos estudiados, cinco requirieron aumento de dosis o número de fármacos antihipertensivos (grupo respondedor [R]) y en otros cinco se mantuvo o disminuyó la medicación antihipertensiva (grupo no respondedor [NR]). No existieron diferencias en la PAM pre-EPO entre los dos grupos ($100,1 \pm 5$ versus $105,1 \pm 2,5$ mmHg). La dosis inicial y final de EPO fue similar en los dos grupos (2.596 ± 188 y 2.816 ± 504 versus 2.420 ± 180 y 2.800 ± 665 U/sesión, respectivamente). Las variaciones de la Hb fueron similares entre los dos grupos (fig. 1). No existieron diferencias en los valores iniciales y finales de Hto del grupo R ($20 \pm 1,34$ y $30,4 \pm 0,60$ %) y del grupo NR $20 \pm 0,70$ y $31,6 \pm 1,5$ %, respectivamente). Los parámetros cardiohemodinámicos y hormonales se reflejan en

la tabla III. Destacan como hechos más relevantes un aumento del IMVI en el grupo respondedor y una disminución significativa del IC en el grupo no respondedor. Pese a incrementar la medicación antihipertensiva en el grupo respondedor, éste presentó un incremento de la PAM, cuyo valor se acercó a la significación estadística ($0,05 < p < 0,1$) (fig. 1). La variación porcentual de las Rp tras la EPO fue similar entre los dos grupos; sin embargo, los enfermos sin respuesta hipertensiva evidenciaron un decremento porcentual del IC significativamente superior ($p < 0,05$) al observado en el grupo con respuesta hipertensiva (fig. 4). No existieron diferencias significativas en las pruebas de función autónoma antes y después de la EPO entre los dos grupos (figs. 2 y 3). No se evidenció correlación significativa entre los valores de las pruebas de función autónoma y los parámetros hemodinámicos.

Discusión

La patogénesis de la frecuente respuesta hipertensiva de los enfermos con IRC a la administración de EPO es

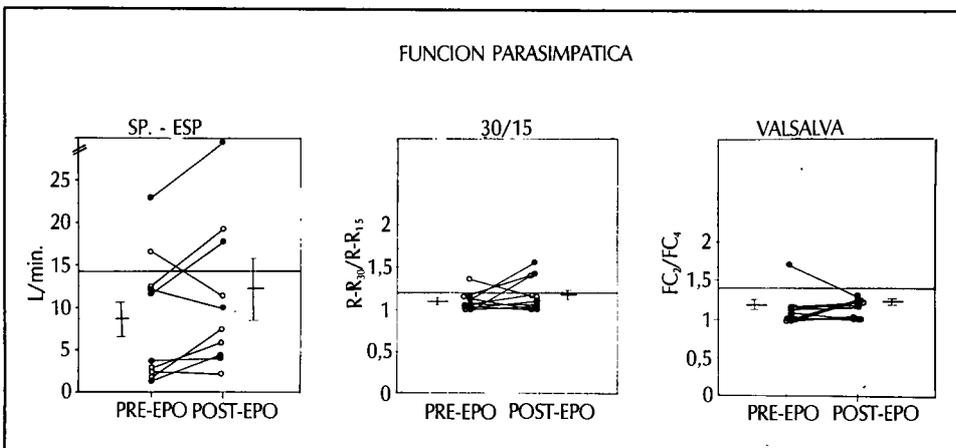


Fig. 2.—Valores de los tests de función parasimpática antes (pre-EPO) y después (post-EPO) de la administración de eritropoyetina en los enfermos con (círculos negros) y sin (círculos blancos) respuesta hipertensiva. La línea continua refleja el límite inferior de la normalidad ($\bar{x} - 1 DS$) en los controles.

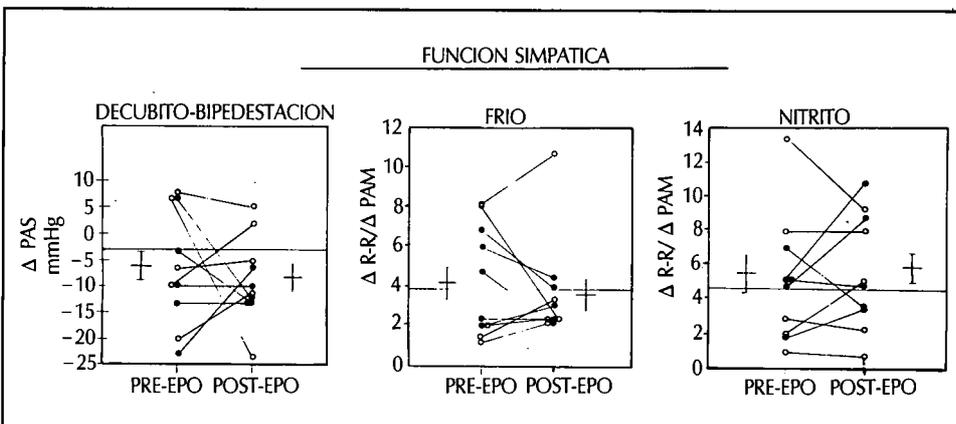


Fig. 3.—Valores de los tests de función simpática antes (pre-EPO) y después (post-EPO) de la administración de eritropoyetina en los enfermos con (círculos negros) y sin (círculos blancos) respuesta hipertensiva. La línea continua refleja el límite inferior de la normalidad.

Tabla III. Parámetros hemodinámicos y hormonales antes (pre-EPO) y después (post-EPO) de la administración de eritropoyetina en los enfermos con (HTA) y sin (no HTA) respuesta hipertensiva

		HTA		No HTA	
		\bar{x}	ES	\bar{x}	ES
PAM (mmHg)	pre-EPO	100	4,9	105,2	2,5
	post-EPO	110	3,7	106,6	7,1
FC (l/min)	pre-EPO	76	2	76	4
	post-EPO	76	2	78	4
IMVI (g/m ²)	pre-EPO	189	27	190	21
	post-EPO	226*	36	190	32
IC (l/min/m ²)	pre-EPO	3,91	0,38	4,16	0,58
	post-EPO	3,66	0,28	3,18*	0,30
Rp (din.cm.seg. ⁻⁵)	pre-EPO	1.164	120	1.130	264
	post-EPO	1.339	43	1.212	161
Eritropoyetina (mU/ml)	pre-EPO	15	3,4	16	2,6
	post-EPO	23*	2,1	35*	4,9
Catecolaminas (pg/ml)	pre-EPO	551	75	464	98
	post-EPO	417	39	417	62
Actividad renina (ng/ml/h)	pre-EPO	1,39	0,27	0,55	0,38
	post-EPO	1,07	0,32	1,35	1,04
Aldosterona (pg/ml)	pre-EPO	354	84	360	80
	post-EPO	288	74	455	77

PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; IC: índice cardíaco; Rp: resistencias periféricas; *: diferencia significativa con pre-Epo.

tema de debate, barajándose múltiples teorías⁷⁻¹¹. Con el presente estudio no pretendemos aclarar la causa de la HTA inducida por EPO. Intentamos únicamente analizar la posible implicación del sistema nervioso autónomo en la respuesta hemodinámica a la EPO. En nuestro conocimiento, no existen estudios previos que, basados en tests clínicos y hormonales, investiguen de forma secuencial la relación entre EPO, función autónoma y parámetros hemodinámicos. Hemos planteado la hipótesis de la existencia de un reajuste hemodinámico inadecuado condicionante de HTA que tenga como base una disfunción autónoma.

Al igual que lo observado en otros estudios⁴⁻⁶, la administración de EPO promovió un aumento de las Rp y una disminución del gasto cardíaco, respuesta similar a la obtenida cuando la concentración de Hb se incrementa por otros medios²¹. En el presente trabajo comprobamos que el incremento de las Rp fue similar en el grupo con respuesta hipertensiva y en el grupo sin respuesta hipertensiva,

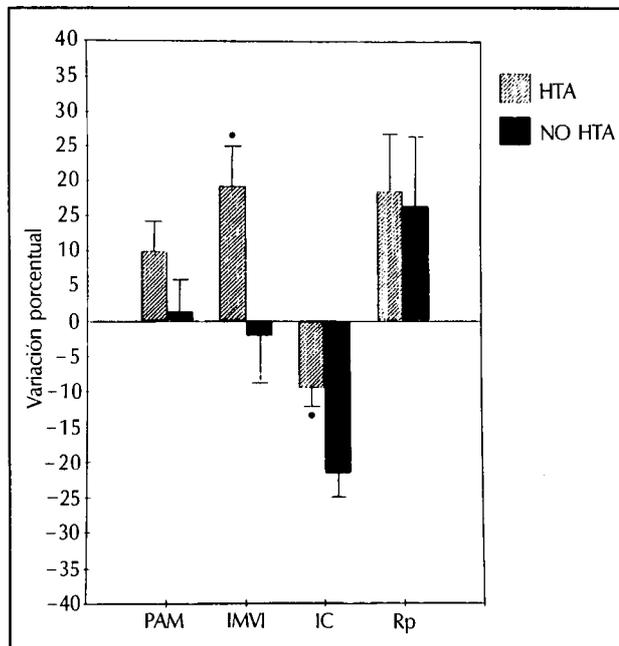


Fig. 4.—Variación porcentual (antes y después de eritropoyetina) de la presión arterial media (PAM), índice de masa ventricular izquierda (IMVI), índice cardíaco (IC) y resistencia periférica (Rp) en los enfermos con (HTA) y sin respuesta hipertensiva (no HTA). *: $p < 0,05$.

siempre que el descenso del IC fue significativamente superior en el grupo «no respondedor». El aumento de las Rp tras EPO ha sido atribuido a fenómenos reológicos secundarios a la elevación del Hto, captación de óxido nítrico vasodilatador por la Hb y diversos efectos directos o indirectos de la EPO⁷⁻¹¹. Los estudios de los efectos de la EPO sobre catecolaminas, renina y aldosterona no han sido concluyentes, evidenciando ausencia de modificación, elevación o disminución de estos mediadores²²⁻²⁴. Nuestros resultados no nos permiten definir la causa de la elevación de las Rp. Los factores hormonales estudiados no experimentaron modificaciones con la EPO, por lo que no parecen responsables del aumento de las Rp. Por otra parte, la variación de la Hb, la dosis de EPO y el aumento de las Rp fueron similares en el grupo «respondedor» y «no respondedor», por lo que no se puede descartar una relación entre ellos.

Ante cambios similares de las Rp, las diferencias de la PA entre los dos grupos deben basarse, por tanto, en diferente comportamiento del gasto cardíaco, el otro determinante de la PA. Los cambios similares de Hto y de peso en los dos grupos nos permiten asumir que no existieron diferencias en el volumen circulatorio, hecho observado por otros autores⁵. Por otra parte, la frecuencia cardíaca fue igual en los dos grupos. La disminución inadecuada del gasto cardíaco en el grupo con respuesta hipertensiva sugiere un fallo de la autorregulación cardiovascular. ¿Puede basarse esta anomalía en una contrarregulación deficiente mediada por mecanismos barorreflejos?

Nuestro estudio evidencia que los enfermos urémicos antes del tratamiento con EPO tienen una alteración autónoma que afecta tanto a la rama parasimpática como a la simpática, predominando la disfunción de la primera. En un trabajo previo comprobamos que los enfermos en HD presentaban una respuesta anómala a la maniobra de Valsalva y al nitrato de amilo con respuesta normal al frío, combinación que sugiere una alteración a nivel de los barorreceptores¹⁸. A diferencia de aquél, en el presente trabajo observamos también una respuesta anormal al frío. Es probable que el mayor tiempo de estancia en HD justifique esta diferencia. La existencia de alteraciones a nivel de barorreceptores puede condicionar HTA. La denervación de las fibras aferentes del arco aórtico y seno carotídeo produce HTA en los animales²⁵. La combinación de las anomalías encontradas en los tests de función autónoma no nos permite localizar la lesión a nivel de barorreceptores, rama eferente correspondiente (simpático o parasimpático) o de todos los componentes del arco barorreflejo. En cualquier caso, la ausencia de diferencias en los tests de función autónoma entre «respondedores» y «no respondedores» antes y después de la EPO, así como la falta de correlación entre aquéllos y los cambios de los parámetros hemodinámicos, sugieren que la disfunción autónoma, definida por tests habituales, no desempeña un papel importante en la respuesta hipertensiva a la EPO.

La ausencia de modificación de la función autonómica tras la administración de EPO sorprende teniendo en cuenta algunas consideraciones teóricas. Por una parte, la corrección de la anemia debe mejorar el aporte de O₂ y disminuir la actividad simpática. Ni los valores de los tests clínicos de función simpática se modificaron ni observamos cambios en los valores de catecolaminas después de la administración de EPO. Otros autores han objetivado incremento de las catecolaminas inducido por EPO^{22, 23}. Si bien no podemos excluir un efecto de la EPO en la sensibilidad a las catecolaminas, nuestros resultados sugieren que la administración de EPO no modifica la actividad simpática. Por otra parte, dado que en la hipertrofia cardíaca pueden existir alteraciones de los barorreceptores atribuibles, probablemente, a una disminución de la sensibilidad para su activación o desactivación por la hipertrofia vascular concomitante²⁶, es de esperar que los cambios de masa cardíaca inducidos por la EPO se acompañen de modificaciones de la función autónoma. Se ha comprobado que la EPO produce una regresión parcial o total de la hipertrofia cardíaca^{27, 28}. En nuestro estudio observamos que la administración de EPO no se asoció a modificaciones de la masa ventricular izquierda en aquellos pacientes sin respuesta hipertensiva, mientras que aquélla aumentó en los que desarrollaron hipertensión. Con la prudencia aconsejada por la limitación del número de pacientes y el corto período de seguimiento, podemos decir que el comportamiento de la PA tras EPO condiciona los cambios de la masa ventricular izquierda. Los tests de función autónoma no experimentaron deterioro en los enfermos en los que aumentó la masa ventricular

ni se objetivó correlación entre aquéllos y ésta, por lo que no podemos invocar el grado de hipertrofia cardíaca como responsable de la disfunción autónoma. En un análisis diferente podríamos especular que el aumento del grado de hipertrofia cardíaca es un factor determinante de la respuesta hipertensiva a la EPO. Se ha comprobado una masa ventricular izquierda anormal en personas normotensas con una respuesta hipertensiva al ejercicio²⁹. Por otra parte, una hipertrofia cardíaca severa podría condicionar una menor distensibilidad cardíaca y, por tanto, una reducida capacidad del corazón para acomodarse al incremento de las resistencias periféricas y, consecuentemente, HTA. Estudios de la repercusión de la EPO sobre la función diastólica podrían contribuir a aclarar estas incógnitas.

En resumen, de nuestros resultados podemos concluir que no hay evidencia de que la respuesta hipertensiva a la administración de EPO en enfermos urémicos en tratamiento con HD esté relacionada con la presencia de disfunción autónoma.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown JR, 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. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
3. Canadian erythropoietin study group: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 11:23-26, 1991.
4. Satoh K, Masuda T, Ikeda Y, Kurokawa S, Kamata K, Kikawada R, Takamoto T, Marumo F: Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Hypertension*, 15:262-266, 1990.
5. Hori K, Onoyama K, Iseki K, Fujimi S, Fujishima M: Hemodynamic and volume changes by recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in the treatment of anemic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 33:293-298, 1990.
6. Ramos M, Castro A, Vargas-Machuca JC, Pérez-Mijares R, Gómez-Fernández P, Benavides B, Almaraz M: Cambios hemodinámicos inducidos por eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, 11:52-57, 1991.
7. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failures: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 1:97-100, 1988.
8. Coleman TG: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation*, 45:510-511, 1972.
9. Heidenreich S, Rahn KH, Zidek W: Erythropoietin induces contraction of isolates renal small resistance vessels. *Nephrol Dial Transplant*, 5:739-740, 1990.
10. Martín J, Moncada S: Blood pressure, erythropoietin, and nitric oxide. *Lancet*, 1:644, 1988.
11. Raine AEG, Dphil FRC, Roger SD: Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis*, 4 (supl. 1):76-83, 1991.
12. Teruel JJ, Pascual J, Gámez C, Marcén R, Fernández M, Serrano P, Ortuño J: Eritropoyetina y tensión arterial. Evidencia de dos poblaciones de enfermos. *Nefrología*, 11 (supl. 2):64, 1991.
13. Lai KN, Lui SF, Leung JCK, Law E, Nicholls MC: Effect of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin on blood pressure and vasoactive hormones in pa-

- tients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 57:394-400, 1991.
14. Lodato RF: Control of cardiac output. En: Danntzker DR. *Cardiopulmonary critical care*. WB Saunders Company, Philadelphia, 75-85, 1991.
 16. Milliner DS, Ott SM, Nebeher AG, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky E, Coburn JW: Desferrioxamine infusion test for diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med*, 101:775-780, 1984.
 16. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*, 285:916-918, 1982.
 17. Henrich WL: Autonomic insufficiency. *Arch Intern Med*, 142:339-344, 1982.
 18. Gómez-Fernández P, Almaraz M, Martínez I, De Pedro C, Montero A: Función adrenérgica en pacientes hemodializados. *Nefrología*, 7:356-362, 1987.
 19. Gómez-Fernández P, Benavides B, Pérez-Mijares R, Almaraz M, Castro A, Vargas-Machuca JC: Efectos de la administración oral de calcio en un grupo de enfermos con hipertensión arterial esencial. *Nefrología*, 11:40-45, 1991.
 20. Devereux RB, Reichel W: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 55:613-618, 1977.
 21. Neff MS, Klm KE, Persoff M, Onesti G, Swartz C: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation*, 4:876-883, 1971.
 22. Jandeleit K, Heintz B, Gross-Heitfeld E, Kinder J, Sieberth HG, Kirsten R, Nelson K: Increased activity of the autonomic nervous system and increased sensitivity to angiotensin II infusion after therapy with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, 56:220-221, 1990.
 23. Fritschka E, Neumayer HH, Seddighis S, Thiede HM, Distler A, Philipp Th: Effect of erythropoietin on parameters of sympathetic nervous system in patients undergoing chronic haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*, 30:1355-1385, 1990.
 24. Kokot F, Wiecek A, Grzeszek W, Klin M: Influence of erythropoietin treatment on plasma renin activity, aldosterone, vasopressin and atrial natriuretic peptide in haemodialyzed patients. *Min Electrolyte Metab*, 16:25-29, 1990.
 25. DeQuattro V, Nagatsn T, Maronde H, Alexander N: Catecholamina synthesis in rabbits with neurogenic hypertension. *Cir Res*, 24:545-555, 1969.
 26. Grassi G, Giannattasio C, Cleroux J, Cuspidi C, Sampieri L, Bolla GB, Mancia G: Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension*, 12:227-237, 1988.
 27. Low-Friedrich F, Grutmacher P, Marz W, Bermann M, Schoeppe W: Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 11:54-60, 1991.
 28. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, Meyer B, Straumann E, Jenzer HR, Blumberg A: Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron*, 61:21-25, 1992.
 29. Devereux RB: Does increased blood pressure cause left ventricular hypertrophy or viceversa? *Ann Intern Med*, 112:157-159, 1990.