



# *Estudio de algunos factores que pueden influir en el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en hemodiálisis*

**J. Fernández-Gallego, B. Ramos, A. Ruiz, J. Contreras, G. Álvarez Bustos\* y E. López de Novales**

Servicio de Nefrología. \*Servicio de Radiología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

## RESUMEN

*La eficacia de la acción de la eritropoyetina humana recombinante en el tratamiento de la anemia de los pacientes en diálisis está limitada por algunos factores. Presentamos un estudio prospectivo de 6 meses de duración en 23 pacientes estables, tratados en hemodiálisis más de un año, valorando si determinados parámetros modificaban la dosis de la hormona para obtener un hematocrito similar. Se estudió: tratamiento o no con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, diagnóstico o no de hepatopatía virus C, o enfermedad renal quística adquirida, edad mayor o menor de 60 años y sexo.*

*Los pacientes estaban tratados con eritropoyetina vía subcutánea, durante más de un año, para alcanzar un hematocrito de 35%; con hierro vía intravenosa para conseguir niveles de ferritina plasmática mayores de 250 ng/ml y un índice de saturación de transferrina mayor del 20%, ácido fólico y vitaminas del grupo B. Parámetros estudiados: edad, tiempo y duración de la diálisis, KTV, albúmina, hematocrito, eritropoyetina en u/kg/semana, PTH intacta, virus C, PCR del virus C, transaminasas, ferritina, índice de saturación de transferrina, a. fólico, vit B12 y aluminio plasmático.*

*Los pacientes tratados con el antihipertensivo precisan dosis mayores de hormona que los no tratados ( $71 \pm 25$  vs  $44 \pm 25$  u/kg/semana,  $p < 0,05$ ); en los restantes grupos estudiados no observamos diferencia estadística significativa en los requerimientos de eritropoyetina para conseguir un hematocrito semejante. La comparación de los valores de otros factores conocidos de resistencia a la acción hormonal fue similar en los distintos grupos.*

*El único factor que limita la eficacia de eritropoyetina es el tratamiento con los antihipertensivos por lo que es importante señalar que debe tenerse en cuenta la relación coste-beneficio de pacientes en hemodiálisis hipertensos y anémicos a los que se prescribe inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.*

**Palabras clave: Hemodiálisis. Eritropoyetina. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Virus C. Edad. Enfermedad renal quística adquirida.**

Recibido: 5-II-99.

En versión definitiva: 10-XII-99.

Aceptado: 15-XII-99.

**Correspondencia:** Dr. Juan Fernández-Gallego Ballenilla  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Carlos Haya  
Avda. Carlos Haya  
29010 Málaga

## STUDY OF SEVERAL FACTORS INFLUENCING THE TREATMENT OF DIALYSIS-ASSOCIATED ANAEMIA WITH ERYTHROPOIETIN

### SUMMARY

*Several factors influence the efficacy of the action of human recombinant erythropoietin during treatment of anaemia in haemodialysis patients. We carried out a six-month prospective study of 23 stable patients who had been on haemodialysis for at least one year to attempt to evaluate those factors modifying the dose of the hormone to attain a similar haematocrit, such as use or not of angiotensin converting enzyme inhibitors, hepatitis C virus positive or negative, age older or younger than 60 years, acquired cystic kidney disease or not, and sex. The patients were treated with subcutaneous erythropoietin for over a year to attain a haematocrit of 35%, intravenous iron to reach plasma ferritin levels > 250 ng/ml and a transferrin saturation index > 20%, folic acid and group B vitamins.*

*Parameters studied included age, time and duration of haemodialysis, Kt/V, albumin, haematocrit, erythropoietin in U/kg/week, intact PTH, hepatitis C virus, PCR of the hepatitis C virus, transaminases, ferritin, transferrin saturation index, folic acid, vitamin B12, and aluminium. No statistically significant differences were seen between the patients with and without hepatitis or in age or acquired cystic kidney disease and sex in the hormone dose given to achieve similar levels of haematocrit. Higher doses of erythropoietin were necessary in those patients treated with antihypertensive agents ( $71 \pm 25$  vs  $44 \pm 25$  U/kg/week;  $p < 0,05$ ). There were no differences between groups in factors known to cause resistance to the action of the hormone.*

*The most important conclusions from this study concern the cost-benefit relation of treating hypertensive patients on haemodialysis with angiotensin converting enzyme inhibitors and erythropoietin.*

**Key words: Haemodialysis. Erythropoietin. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Hepatitis C virus. Age. Acquired cystic kidney disease.**

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento (tto) con eritropoyetina recombinante (EPO) de la anemia de los pacientes (ptes) con insuficiencia renal crónica (IRC) en general y los tratados en hemodiálisis (HD) en particular, ha supuesto un avance trascendental de su bienestar y calidad de vida, además de otras ventajas fisiopatológicas. Se sabe de algunos factores que disminuyen la eficacia de la EPO; el más frecuente y mejor conocido es el déficit absoluto o funcional de los depósitos corporales de hierro<sup>1,2</sup>. Algunos estudios han comunicado que ptes en HD tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) necesitan dosis mayores de EPO para alcanzar un hematocrito (HTO) similar a los demás<sup>3,4</sup>.

La infección y/o la inflamación aguda o crónica de cualquier etiología son factores bien conocidos de resistencia a la acción de la hormona<sup>1,2</sup>; pero tiene interés resaltar que ptes en HD con hepatitis C (HVC+) requieren dosis menores de la hormona que los no infectados (VC-)<sup>5</sup>. Algunos ptes en HD mantienen HTOS normales o en rango suficiente como para no necesitar ser tratados con EPO; para algunos la causa se relaciona con la presencia de la enfermedad renal quística adquirida (ERQA)<sup>2</sup>; la incidencia de esta patología aumenta claramente con el tiempo de permanencia en HD<sup>6</sup>. Nosotros pensamos que puede ser interesante valorar si la edad y el sexo influye en la anemia y en su tto.

El objetivo de este estudio era comprobar si algunos de estos factores, IECAS, HVC+, edad avanzada

o la ERQA, pudieran influir en las necesidades de EPO para alcanzar un HTO semejante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

De un grupo más numerosos de ptes se seleccionaron todos los que reunían los requisitos propuestos para iniciar un estudio observacional prospectivo de 6 meses de duración, inicialmente fueron 32. Los criterios de inclusión fueron: estar en tratamiento por HD y recibiendo EPO por vía s.c. durante al menos un año. Ausencia en los 4 meses previos al inicio, de transfusiones, anemia macrocítica, cirugía, hemorragia de cualquier causa (incluida la menstrual) o afectación de la eritropoyesis por infección o inflamación aguda o crónica en actividad, neoplasia o desnutrición. Nueve de los 32 ptes fueron excluidos a lo largo del estudio, 3 por trasplante de riñón y 6 por algunas de las causas citadas arriba. Quedan al final del estudio 23 ptes analizables, 12 hombres y 11 mujeres.

La duración de la HD fue de 4 o más horas, tres 3 diálisis semanales, monitores de ultrafiltración controlada, dializado con bicarbonato, membranas de cuprofan de 2 m<sup>2</sup> en 22 ptes y de polisulfona de 1,8 m<sup>2</sup> en 1; con fístula arteriovenosa interna en 22 ptes y catéter de doble luz en vena yugular en 1 pte.

El tratamiento de la anemia era: en el caso de déficit de hierro aporte inicial de gluconato férrico por vía I.V. (Ferrlecit®), 1 g de ión hierro, distribuido en 8 dosis para alcanzar niveles plasmáticos de ferritina (Fer) superiores a 250 ng/ml e índice de saturación de transferrina (IST) mayor del 20%. Posteriormente dosis mensuales de 125 mg cuando eran necesarios para mantener estos parámetros en los niveles señalados. Se añade EPO por vía s.c. en dosis ajustadas para obtener HTO del 35%. Suplementos orales de ácido fólico y complejo vitamínico B.

Se estudiaron los siguientes parámetros: edad en años, sexo, tiempo en HD en meses al concluir el estudio. Duración de la diálisis en minutos (MIN). Mensualmente, HTO y EPO en u/kg/semana. Bimensualmente, KTV por el método de Daugirdas<sup>7</sup>, ferritina plasmática (ng/ml) por radioinmunoensayo e IST. Aluminio plasmático, en mcg/l, trimestralmente (en la Unidad de Investigación, Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital General de Asturias). Semestralmente, albúmina plasmática (ALB) en g/l, PTH intacta (PTH) en pg/ml por radioinmunoensayo, ácido fólico y vitamina B12 por radioinmunoanálisis.

Anticuerpos del virus C por ELISA de 3<sup>a</sup> generación y confirmación con RIBA de 3<sup>a</sup> generación y RNA del virus C por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Ecografía abdominal para el diag-

nóstico de ERQA<sup>8</sup>. Las muestras de sangre se extraen en la 2<sup>a</sup> diálisis de la semana.

Para el estudio de cada aspecto concreto los ptes se dividieron en dos grupos, según se trataran o no con IECA, fueran HVC+ o VC-, presencia o no de ERQA, edad mayor o menor a 60 años y varón o mujer. La etiología de la insuficiencia renal es la siguiente: glomerular crónica, 9 ptes; nefroangioesclerosis, 5; poliquistosis renal del adulto, 2; túbulo intersticial, 2; Wegener, 1; nefropatía lúpica, 1, y no filiada, 3. En cada grupo estudiado existía un pte con poliquistosis renal del adulto, que se excluyeron al estudiar el grupo de ERQA.

Se comparó la media  $\pm$  desviación estándar ( $m \pm ds$ ) de todos los parámetros entre los diversos grupos estudiados. En la valoración estadística de resultados se utilizó el programa RSIGMA. En la comparación de medias independientes se valoró el *t*-test de Student previo ajuste de normalidad. Para la valoración de asociación de variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados como estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

Los niveles plasmáticos de vitamina B12 y ácido fólico fueron normales en todos los ptes al igual que las transaminasas hepáticas. El rango plasmático de aluminio fue inferior a 20 mg/l en la mayoría de los ptes. En 6 estaba entre 20 a 40 mg/l, con valores de PTH intacta superior a 300 pg/ml, por lo que el diagnóstico de enfermedad ósea adinámica o por aluminio parecía improbable y más razonable pensar en patología de alto remodelado<sup>9</sup>; la comparación de los valores de aluminio entre los grupos estudiados no expresaba ninguna diferencia.

### Tratamiento con IECA (tabla I)

Tratados ( $n = 9$ ), 6 hombres, edad  $44 \pm 15$  años; no tratados ( $n = 14$ ), 6 hombres,  $56 \pm 10$ ,  $p < 0,05$ ; tiempo en HD similar,  $58 \pm 34$  meses vs  $63 \pm 49$ . HVC+ en 5 ptes tratados con IECAS (55%) y 7 en no tratados (50%).

Dos ptes del grupo IECA se tratan con captopril 50 mg diarios, 4 con enalapril en dosis de 5 a 20 mg, y 3 con quinapril 20 mg diarios, algunos de ellos asocian uno o más antihipertensivos al tto. En el otro grupo 12 ptes son normotensos y 2 hipertensos tratados con betabloqueantes y/o antagonistas del calcio. Respecto a la etiología de la IRC no observamos diferencias en patología glomerular, nefroangioesclerosis, etc., que pueda influir en los resultados.

**Tabla I.** Tratamiento con IECAS. Comparación de parámetros

	IECAS (n = 9)	No IECAS (n = 14)
MIN	243 ± 10	248 ± 14
KTV	1,69 ± 0,14	1,63 ± 0,11
PTH	479 ± 213	464 ± 325
ALB	45,9 ± 3	46,4 ± 3
HTO	34,3 ± 0,9	35,04 ± 0,8
EPO	71 ± 25	44 ± 25*
FER	442 ± 194	494 ± 203
IST	31,5 ± 0,9	31,7 ± 0,9

\*p < 0,05. Media ± desviación estándar (m ± ds). MIN, duración de la diálisis en minutos. KTV (Daugirdas). PTH intacta en pg/ml. ALB, albúmina en g/l. HTO, hematocrito en %. EPO, en unidades/kg/semana. FER, ferritina en ng/ml. IST, índice de saturación de transferrina en %.

### Pacientes hombres y mujeres (tabla II)

Hombres (n = 12), edad 53 ± 12 años, mujeres (n = 11), 51 ± 19; tiempo en HD, 53 ± 33 y 73 ± 52 meses, respectivamente. Tratados con IECA 6 ptes hombres (50%) y 3 mujeres (27%). HVC+ 6 ptes en ambos grupos. La dosis de EPO para hombres y mujeres con y sin IECA (73 ± 28 vs 46 ± 24) y (68 ± 23 vs 44 ± 26), p < 0,05.

### Pacientes HVC+ y VC- (tabla III)

HVC+ (n = 12), 6 hombres, edad 53 ± 14 años; VC- (n = 11), 6 hombres, 50 ± 17; tiempo en HD, 67 ± 51 y 46 ± 25 meses, respectivamente. Tratados con IECA 5 ptes HVC+ (41,6%) y 4 VC- (36,3%). PCR positiva en 8 ptes C+. La PCR no se determinó en los C-.

**Tabla II.** Hombres y mujeres. Comparación de parámetros

	Hombres (n = 12)	Mujeres (n = 11)
MIN	250 ± 15	242 ± 9
KTV	1,6 ± 0,1	1,66 ± 0,2
PTH	459 ± 246	482 ± 320
ALB	47	45,5 ± 3
HTO	34,8 ± 0,9	34,7 ± 1
EPO	59 ± 28	51 ± 32
FER	524 ± 191	443 ± 171
IST	31,7 ± 0,8	31,3 ± 1

\* p < 0,05. Media ± desviación estándar (m ± ds). MIN, duración de la diálisis en minutos. KTV (Daugirdas). PTH intacta en pg/ml. ALB, albúmina en g/l. HTO, hematocrito en %. EPO, en unidades/kg/semana. FER, ferritina en ng/ml. IST, índice de saturación de transferrina en %.

**Tabla III.** Hepatitis virus C. Comparación de parámetros

	C+ (n = 12)	C- (n = 11)
MIN	245 ± 11	248 ± 14
KTV	1,64 ± 0,13	1,66 ± 0,13
PTH	504 ± 321	429 ± 227
ALB	45,1 ± 2	47,4 ± 2*
HTO	34,8 ± 0,9	34,6 ± 0,9
EPO	48 ± 25	61 ± 30
FER	495 ± 238	429 ± 129
IST	31,4 ± 0,8	31,7 ± 1

\*p < 0,05. Media ± desviación estándar (m ± ds). MIN, duración de la diálisis en minutos. KTV (Daugirdas). PTH intacta en pg/ml. ALB, albúmina en g/l. HTO, hematocrito en %. EPO, en unidades/kg/semana. FER, ferritina en ng/ml. IST, índice de saturación de transferrina en %.

### Pacientes con y sin ERQA (tabla IV)

Se excluyó en cada grupo 1 pte con poliquistosis renal. ERQA (n = 12), 6 hombres, edad 63 ± 14 años; no ERQA (n = 9), 5 hombres, 48 ± 14, p < 0,05. Tiempo en HD, 32 ± 12 y 88 ± 40 meses, respectivamente, p < 0,01. HVC+, 7 (58%) y 5 (55%). Tratados con IECA, 5 ptes ERQA (41%) y 3 no ERQA (33%).

### Edad mayor y menor de 60 años (tabla V)

Mayor (n = 9), 5 hombres, edad 65 ± 4 años; menor (n = 14), 7 hombres, 43 ± 14, p < 0,001; tiempo en HD, 72 ± 46 y 56 ± 36 meses; HVC+ 5 (55%) y 7 ptes (50%) en ambos grupos. Tratados con IECA, 4 ptes (44,4%) y 5 (35,7%), respectivamente. La patología glomerular era más frecuente en los menores de 60 años.

**Tabla IV.** ERQA. Comparación de parámetros

	ERQA (n = 12)	NO ERQA (n = 9)
MIN	245 ± 15	250 ± 8
KTV	1,62 ± 0,11	1,66 ± 0,14
PTH	519 ± 280	437 ± 264
ALB	45,3 ± 3	46,4 ± 2
HTO	34,7 ± 0,8	35 ± 0,6
EPO	53 ± 26	57 ± 30
FER	443 ± 181	517 ± 192
IST	31,1 ± 1	31,8 ± 0,8

ERQA: Enfermedad renal quística adquirida. \* p < 0,05. Media ± desviación estándar (m ± ds). MIN, duración de la diálisis en minutos. KTV (Daugirdas). PTH intacta en pg/ml. ALB, albúmina en g/l. HTO, hematocrito en %. EPO, en unidades/kg/semana. FER, ferritina en ng/ml. IST, índice de saturación de transferrina en %.

**Tabla V.** Edad. Comparación de parámetros

	< de 60 años (n = 14)	> de 60 años (n = 9)
MIN	248 ± 14	243 ± 10
KTV	1,68 ± 0,12	1,61 ± 0,12
PTH	477 ± 325	459 ± 189
ALB	47,2 ± 3	44,2 ± 1,9*
HTO	34,9 ± 0,9	34,5 ± 0,9
EPO	58 ± 28	49 ± 28
FER	436 ± 216	517 ± 148
IST	31,5 ± 0,9	31,6 ± 1

\*p < 0,05. Media ± desviación estándar (m ± ds). MIN, duración de la diálisis en minutos. KTV (Daugirdas). PTH intacta en pg/ml. ALB, albúmina en g/l. HTO, hematocrito en %. EPO, en unidades/kg/semana. FER, ferritina en ng/ml. IST, índice de saturación de transferrina en %.

## DISCUSIÓN

El tto con EPO a los ptes con IRC ha conseguido una mejoría sustancial de la anemia, manteniendo en general el HTO prefijado de forma estable; pero determinados factores limitan la eficacia de la hormona, originando resistencia a su acción eritropoyética. Entre ellos podemos citar al hiperparatiroidismo avanzado, intoxicación por aluminio, patologías inflamatorias o infecciones, neoplasias, desnutrición, dosis de diálisis insuficiente, etc.<sup>10-15</sup>. Pero el factor más frecuente es el déficit absoluto o funcional de los depósitos corporales de hierro<sup>1,2</sup>. El tto concomitante con hierro es esencial para evitar este déficit y permitir la acción de EPO en la médula ósea. Está demostrado que los ptes tratados con hierro por vía IV alcanzan valores de hemoglobina más elevados y necesitan dosis menores de la hormona que los tratados por vía oral o no tratados<sup>16</sup>.

La monitorización periódica de determinados parámetros de laboratorio es de inestimable ayuda para la valoración de los depósitos corporales de hierro y su transporte a la médula ósea. La concentración óptima de ferritina debe ser superior a 100 mg/ml<sup>17</sup> o a 300<sup>18</sup>, aunque existe un consenso para niveles de 200 a 500<sup>19</sup>. Valores superiores a 800 no son recomendables<sup>19</sup>, por la incierta relación de sobrecarga de estos depósitos y procesos infecciosos<sup>20</sup>.

Se aconseja que el IST sea mayor del 20%<sup>21</sup>. El porcentaje del hematíes hipocrómicos debe mantenerse inferior al 10%<sup>22</sup>, la concentración plasmática de los receptores de transferrina<sup>23</sup>, la determinación de ferritina de los hematíes<sup>24</sup> y recientemente, el contenido de la hemoglobina de los reticulocitos<sup>25</sup>. Ninguno de los parámetros señalados tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 100% del déficit corporal de hierro<sup>25</sup>. Por razones tecnológicas los laboratorios clínicos sólo determinan habitualmente ferritine e IST<sup>2</sup>.

Los IECA causan anemia a ptes con IRC, en HD, y en trasplantados renales, en éstos se usan como tratamiento de la poliglobulia<sup>26,27</sup>. Algunos estudios sugieren la necesidad de dosis mayores de EPO en ptes en HD tratados con estos antihipertensivos al compararlos a los no tratados<sup>4,28,29</sup>. Conocemos la interrelación entre EPO y el sistema renina angiotensina (SRA) que funcionaría como un feedback. En ptes en HD está demostrado que factores que estimulen o inhiban el SRA produce un aumento o disminución de la secreción de EPO a nivel renal<sup>30,31</sup>. En ptes con IRC, en HD, trasplantados renales y en sanos se han encontrado niveles plasmáticos inferiores de la hormona cuando se tratan con IECA<sup>26,27,32</sup>, sin embargo otros estudios no han encontrado diferencias<sup>33,34</sup>.

Sabemos que captopril favorece el aumento plasmático de factores frenadores de progenitores hematopoyéticos<sup>35</sup> y que la angiotensina II puede estimular el crecimiento *in vitro* de células progenitoras de la eritropoyesis<sup>36</sup>. La producción de interleucina-12 está disminuida con tratamiento IECA, afectando negativamente el crecimiento de hematíes<sup>37</sup>. Las publicaciones sobre si estos antihipertensivos conducen a un aumento de las necesidades de EPO en ptes en HD es confusa y contradictoria; unos defienden que esto es cierto<sup>3,4,28,29,38,39</sup> pero otros no observan ninguna diferencia<sup>40,41</sup>. La mayoría de los estudios son retrospectivos, algunos no precisan el tto férrico ni la vía empleada o los parámetros usados para el diagnóstico de déficit de hierro o los criterios de exclusión de ptes o no estudian comparativamente entre los grupos ninguno o sólo algunos de los factores conocidos de resistencia a la acción de EPO.

Recientemente una revisión de este tema<sup>42</sup> concluía que los IECA pueden limitar la respuesta a EPO, sobre todo a dosis altas. Nuestro estudio muestra una clara diferencia de las dosis (tabla I), aunque el número de ptes no es numeroso, pero están minuciosamente seguidos a lo largo de 6 meses. Las características del grupo IECA son ser hipertensos y estar tratados con IECA, en el grupo no IECA todos menos 2 ptes son normotensos y se podría objetar cuál es el factor que favorece la necesidad de dosis mayores de EPO si la hipertensión o IECA. De nuestros datos no se puede deducir diferencias por el escaso número de hipertensos tratados con otros hipotensores. En la literatura<sup>3,4,28,29,38,39</sup> se muestra, comparando grupos de ptes hipertensos tratados con IECA, ptes con antagonistas del calcio y normotensos, resultados que apoyan el papel de los IECA como causantes de resistencia a EPO.

Entre ambos grupos hay diferencia en la frecuencia de ptes de ambos sexos, pero si observamos el apartado resultados vemos que se mantiene la dife-

rencia de mayor dosis de EPO en los que reciben IECA. Este dato contrasta con otro estudio<sup>38</sup>, que refiere que la mujer en HD precisa mayor dosis de la hormona. La única explicación podría estar en relación a la inclusión o no de mujeres en edad fértil y con excesivas pérdidas menstruales, condición que nosotros hemos excluido del estudio.

La inflamación o la infección, aguda o crónica, se acompañan de una respuesta menor a la acción de EPO en ptes en HD<sup>12,13,43</sup>. Los mecanismos de esta resistencia parecen diversos; uno sería la menor capacidad del hierro para producir el heme<sup>44</sup>. También está demostrado un mayor estímulo para generar citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa), que disminuyen la producción endógena de EPO o causan resistencia de las células eritropoyéticas a la acción de la hormona<sup>1,45-47</sup>. En algunos ptes en HD con hepatitis B, algunos de ellos anéfricos, se ha observado elevación de los niveles plasmáticos de EPO; la capacidad de los hepatocitos formados de novo para producir EPO podría justificar este hecho<sup>48</sup>; sin embargo estos datos también son contradictorios<sup>49</sup>.

Estudios de ptes en HD<sup>50</sup> VC- o HVC+ muestran alteraciones diversas en la producción de citoquinas que podrían explicar, cuando se conozcan mejor, algunos aspectos de la eritropoyesis de estos ptes. Algunos autores defienden el hallazgo, aparentemente paradójico, que ptes en HD HVC+ necesitan una dosis menor de EPO al compararlos a ptes VC-<sup>5</sup>, otros no confirman estos resultados<sup>51</sup>. Ambos estudios están sujetos a la misma crítica que hemos señalado con respecto a las investigaciones en relación al efecto de los IECA en la anemia de ptes en HD.

En nuestro estudio observamos que no existen diferencias estadísticas en la dosis de EPO administrada a ambos grupos, para conseguir un HTO similar (HVC+, 8 de 12 PCR+, y VC-) y todos ellos con transaminasas normales, siendo los valores de los factores de resistencia semejantes.

Es experiencia general que hay ptes en HD que no precisan EPO o dejan de necesitarla a lo largo de los años en HD<sup>2</sup>. La ERQA es una de las patologías diagnosticada en ellos, su incidencia aumenta claramente en relación directa al tiempo de permanencia en HD<sup>6,8</sup>. Confirmamos la relación mayor tiempo en HD-mayor frecuencia de ERQA y vemos que la dosis de EPO no depende de la presencia o no de ERQA. El grupo ERQA es de mayor edad ( $p < 0,05$ ), factor que en sí tampoco es influyente como se demuestra (tabla V). Por tanto causas distintas o asociadas a la presencia de ERQA tienen que justificar las distintas necesidades de EPO a lo largo del tiempo. También observamos que en ptes estables, la edad avanzada no aumenta los requerimientos hormonales, dato también reseñado en la literatura<sup>52</sup>.

Al concluir el estudio debemos subrayar los datos más relevantes. El número de ptes es relativamente pequeño pero el estudio es prospectivo y ha sido ejecutado rigurosamente. De los factores estudiados los requerimientos de EPO sólo cambian en relación al tratamiento o no con IECA, por lo que hay que valorar la relación coste-beneficio de estos antihipertensivos en el tto de la anemia con la hormona. Ni el sexo, ni la edad o la presencia de ERQA modifican las dosis. Aunque sin significación estadística puede que la presencia de HVC+ marque una tendencia a necesitar menos EPO.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Druke TB: R-HuEPO hyporesponsiveness- who and why? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 2): 62-68, 1995.
2. Valderrábano F: Nephrology forum: erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 50: 1373-1391, 1996.
3. Walter J: Does captopril decrease the effect of human recombinant erythropoietin in hemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 8: 1428-1431, 1993.
4. Beb E, Sperscheiner H, Stein G: Do ACE inhibitors influence the dose of human recombinant erythropoietin in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 11: 749-751, 1996.
5. Besada E, Sanz Moreno C, Garrancho JM, Sánchez B, Botella J: Erythropoietin response in hemodialysis patient carriers of anti hepatitis C antibodies (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 9: 1028, 1994.
6. Narasimhan N, Golper TA, Wolfson M, Rahatzad M, Bennet WM: Clinical characteristics and diagnostic considerations in acquired renal cystic disease. *Kidney Int* 30: 748-752, 1986.
7. Daugirdas JT: Linear estimates of single-pool variable volume KtV: an analysis of error. *Am J Kidney Dis* 22: 267-270, 1993.
8. Grantham JJ: Nephrology forum: acquired cystic kidney disease. *Kidney Int* 40: 143-152, 1991.
9. Canata JB, Gómez Alonso C, Grosso A, Altadill A, Díaz López JB: Osteodistrofia renal: clasificación y concepto actual. *Nefrología* 15 (Supl. 1): 20-25, 1995.
10. Rao DS, Shih MS, Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328: 171-175, 1993.
11. Bia MJ, Cooper K, Schnall S: Aluminum induced anemia: pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 36: 852-858, 1989.
12. Muirhead N, Hodsman AB: Occult infection and resistance of anemia to r-HuEPO therapy in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 5: 232-234, 1990.
13. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MG, Spivak JL: Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 322: 1689-1692, 1990.
14. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 334: 420-426, 1996.
15. Eschbach JW: Nephrology forum: the anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 35: 134-148, 1989.
16. MacDougall CI, Tucker B, Thompson J, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG: A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50: 1694-1700, 1996.
17. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW: Treatment of the anemia of progressive renal failure with re-

- combinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321: 158-163, 1989.
18. Eschbach JW: Turning points: anemia. *Dial Transplant* 25: 725-727, 1996.
  19. Cruz JM: Optimización del uso de EPO en hemodiálisis. *Nefrología* 19 (Supl. 3): 17-25, 1999.
  20. Adamson JW, Eschbach JW: Erythropoietin for end-stage renal disease. *N Engl J Med* 339: 625-627, 1998.
  21. Koene RAP, Frenken LAM: Starting r-HuEPO en chronic renal failure: when, why, and how? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 2): 35-42, 1995.
  22. MacDougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD: Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 304: 225-226, 1992.
  23. Teruel JL, Villafuella JJ, Navarro J, Cano T, Fernández-Juárez G, Marcén R, Ortuño J: Receptor sérico de transferrina en enfermos tratados con hemodiálisis periódicas. *Nefrología* 17: 166-171, 1997.
  24. Brunatti C, Piperno A, Guastoni C, Perrino ML, Civati G, Teatini U, Perego A, Fiorelli G, Minetti L: Erythrocyte ferritin in patients on chronic hemodialysis treatment. *Nephron* 54: 209-213, 1990.
  25. Fishbane S, Galgano C, Langley RC, Canfield W, Maesaka JK: Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 217-223, 1997.
  26. Hirakata H, Onoyama K, Hori K, Fujishima M: Participation of the renin-angiotensin system in the captopril-induced worsening of anemia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 26: 27-32, 1986.
  27. Gossman J, Thurmann P, Bachmann T, Weller S, Kachel HG, Schoeppe W, Scheuermann EH: Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients. *Kidney Int* 50: 973-978, 1996.
  28. Bonal J, Juncá J, Borrás M, Bonet J, Caralps A: Efecto del enalapril y del nitrendipino sobre la anemia y eritropoyetina plasmática de pacientes en insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 12 (Supl. 2): 52, 1992.
  29. Teruel JL, Fernández Juárez G, Marcén R, Ortuño J: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on anemia in hemodialyzed patients. *Nephron* 73: 113, 1996.
  30. Yacoob M, Morris K, Bell GM, Ahmad R: Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone axis with erythropoietin therapy by a negative feedback loop. *Nephrol Dial Transplant* 7: 125-128, 1992.
  31. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachojanis JG: Renin-angiotensin system stimulate erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 43: 53-59, 1995.
  32. Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ, Bailey RR, Shand BI, Livesey J: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 34: 363-365, 1992.
  33. Julián BA, Gastón RS, Barker CV, Krystal G, Diethelm AG, Curtis JJ: Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 46: 1397-1404, 1994.
  34. Ureña P, Bererhi L, Houhou S, Bourmeiras F, Eckardt KV, Kurtz A, Druke TB: No acute change of serum erythropoietin in response to hypocalcemia or antihypertensive agents in uremics patients. *Nephron* 70: 197-201, 1995.
  35. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT: Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 97: 839-844, 1996.
  36. Mrug M, Stopka T, Julián BA, Prchal JF, Prchal JT: Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 100: 2310-2314, 1997.
  37. Constantinescu CS, Goodman DB, Ventura ES: Captopril and lisinopril suppress production of interleukin-12 by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Lett* 62: 25-31, 1998.
  38. Matsumura M, Nomura H, Koni I, Mabuchi H: Angiotensin converting enzyme inhibitors are associated with the need for increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. *Nephron* 77: 164-168, 1997.
  39. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeois B: High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1206-1211, 1998.
  40. Conlon RJ, Albers F, Butterly D, Schwab SJ: ACE inhibitors do not affect erythropoietin efficacy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1358, 1994.
  41. Sánchez-Tomero JA: ACE inhibitors do not decrease rHuEpo response in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1476-1477, 1995.
  42. MacDougall IC: The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoietin. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1836-1841, 1999.
  43. Herbert LA, Birmingham DJ, Shen XP: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 24: 25-32, 1994.
  44. Eschbach JW: Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 9: 203-209, 1988.
  45. Schooley JC, Kullgren B, Allison AC: Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anemias. *Br J Haematol* 67: 11-17, 1987.
  46. MacDougall IC, Allen DA, Cavill I, Baker LRI, Raine AEG: Poor response to erythropoietin in inflammatory conditions may be mediated by interleukin-6 (abs). *Nephrol Dial Transplant* 9: 1033, 1994.
  47. MacDougall IC: Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 10: 607-614, 1995.
  48. Klassen DK, Spivak JL: Hepatitis-related hepatic erythropoietin production. *Am J Med* 89: 684-686, 1990.
  49. Navarro JF, Teruel JL, Villafuella JJ, Ortuño J: Hepatitis associated improvement of anemia in an anephric patient without elevation of serum erythropoietin level. *Nephron* 65: 495-496, 1993.
  50. Martín J, Quiroga JA, Sequera P, Navas S, Caramelo C, Carreño V: Producción de citoquinas en pacientes hemodializados infectados por el virus C de la hepatitis. *Nefrología* 17 (Supl. 2): 54, 1997.
  51. Papalia T, Cassani S, Bonofiglio R, Rossi S, Martire V, Senatore M, Caruso F, de Napoli N: Recombinant erythropoietin (R-HuEPO) therapy in patients with HCV hepatopathy (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 11: 1231, 1996.
  52. Mateos J: Eritropoyetina. Pasado y algunas preguntas futuras. *Nefrología* 19 (Supl. 3): 1-4, 1999.