

# Efectos hemodinámicos del tratamiento con eritropoyetina

**J. Pascual**

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Las complicaciones cardiovasculares continúan siendo la causa fundamental de morbilidad y mortalidad del paciente con insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis (HD). La identificación de los factores implicados tiene gran importancia para que puedan adoptarse medidas preventivas eficaces. Los estudios hemodinámicos y de morfología cardíaca realizados en pacientes tratados con HD coinciden, en general, en la observación de un gasto cardíaco (GC) elevado<sup>1,2</sup> y una alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI)<sup>3-7</sup> como aspectos patológicos más destacables.

Se ha constatado una reducción del GC tras disminución de la sobrecarga de volumen mediante HD o ultrafiltración aislada<sup>8</sup> y con la oclusión temporal de la fístula arteriovenosa<sup>9</sup>, por lo que es probable que la sobrecarga de volumen y la fístula arteriovenosa sean factores importantes en el mantenimiento de un GC elevado en estos enfermos. Se ha observado además en estos pacientes una relación inversa entre GC y hematócrito, y se ha demostrado la disminución de dicho GC tras la corrección de la anemia mediante transfusión<sup>1</sup>. La anemia es, por tanto, otro factor decisivo en la situación hiperdinámica de estos enfermos, algunos de los cuales desarrollan insuficiencia cardíaca y miocardiopatía congestivas<sup>10</sup> cuando sobrepasan los mecanismos compensadores, como la dilatación e hipertrofia ventriculares.

La HVI constituye por sí misma un factor de riesgo cardiovascular de primera magnitud, con independencia de la edad, sexo, otros factores de riesgo e incluso la etiología de la misma<sup>11</sup>. En los pacientes en HD se ha observado que la HVI conlleva una elevada morbilidad en forma de hipotensión sintomática<sup>12</sup>, arritmias ventriculares y episodios de isquemia silente<sup>13,14</sup> y condiciona de forma independiente una menor supervivencia<sup>15</sup>. Disponemos de tres estudios que analizan la evolución de la HVI en el paciente en HD periódicas<sup>5,16,17</sup>. Los estudios son independientes y los resultados similares: la HVI aumenta su prevalencia y empeora con el tiempo de evolución, modificándose en el sentido de un engrosamiento más acen-

tuado del tabique interventricular y, por tanto, hacia una HVI asimétrica. Se ha relacionado el grado de anemia con el grado de dilatación del ventrículo izquierdo evaluado por el diámetro diastólico ecocardiográfico del ventrículo<sup>4,7,18</sup>, si bien no ha podido esclarecerse en qué medida contribuye la anemia al desarrollo de HVI asociada a la insuficiencia renal crónica terminal.

## Efectos hemodinámicos beneficiosos del tratamiento con EPO

La administración de eritropoyetina humana recombinante (EPO) ha mostrado una eficacia definitiva en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal y nos brinda una oportunidad única para averiguar la influencia real de la misma en las diversas alteraciones hemodinámicas y miocárdicas observadas en el enfermo tratado con HD periódicas. Por otro lado, es universalmente reconocida la capacidad de la ecocardiografía-doppler como método no invasivo de evaluación del GC y de las dimensiones ventriculares. La masa ventricular izquierda medida por este sistema se correlaciona fielmente con la hallada en estudios necrópsicos<sup>19</sup>. Diseñamos, por tanto, un estudio ecocardiográfico prospectivo en el que analizamos la evolución del GC durante los primeros meses de tratamiento con EPO coincidiendo con la mejoría rápida de la anemia y el efecto de dicha mejoría sobre la morfología y función cardíacas a más largo plazo<sup>20,21</sup>.

Primeramente constatamos la existencia de un índice cardíaco (GC corregido para la superficie corporal) elevado en 11 de 12 pacientes en HD respecto de un grupo comparable de controles sanos, tanto a expensas de la frecuencia cardíaca como del volumen sistólico (tabla I). En ecocardiogramas repetidos a los dos y cuatro meses observamos que la corrección parcial de la anemia con EPO disminuyó significativamente el índice cardíaco a expensas del volumen sistólico sin variaciones de la tensión arterial o del peso seco. Dicha disminución fue similar en normotensos e hipertensos y fue necesario ajuste de medicación en dos de estos últimos<sup>20</sup>. Con posterioridad analizamos la evolución del GC y de la morfología cardíaca en 15 pacientes, ocho hipertensos y siete normotensos durante un año de tratamiento<sup>21</sup>, observándose que: 1) el GC se mantenía disminuido; 2) se producía una re-

Correspondencia: Dr. J. Pascual.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km 9,100.  
28034 Madrid.

**Tabla I.** Efectos hemodinámicos a corto plazo del tratamiento con eritropoyetina en 12 pacientes en hemodiálisis.

	Controles (n = 25)	Pacientes (n = 12)		
		Basal	2 meses	4 meses
Hematócrito (%).....	—	19,9 ± 2,8	26,8 ± 3,8*	31,1 ± 3,5*
IC (l/min/m <sup>2</sup> ).....	3,3 ± 0,2	5,3 ± 1,2**	4,4 ± 1,2*	3,8 ± 0,8*
VS (ml).....	74 ± 18	108 ± 27**	93 ± 27*	81 ± 25*
FC (lat/min).....	72 ± 12	82 ± 15***	80 ± 19	79 ± 19
TAS (mmHg).....	—	147 ± 19	146 ± 21	148 ± 39
TAD (mmHg).....	—	90 ± 12	88 ± 15	89 ± 14
Peso seco (kg).....	—	62 ± 10	62 ± 10	62 ± 10

\* p < 0,01 respecto de valores basales.

\*\* p < 0,01 respecto de controles.

\*\*\* p < 0,05 respecto de controles.

IC: índice cardíaco; VS: volumen sistólico; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

gresión muy importante de la HVI a expensas del descenso tanto de los diámetros sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo como de la pared posterior y el tabique ventricular, y 3) aunque dicha reducción de la HVI se produjo en todos los enfermos, fue más llamativa en los normotensos, confirmando, por un lado, un probable papel de la hipertensión arterial (HTA) en la génesis de la hipertrofia y descartando, por otro, que esta reducción se deba a un mayor control farmacológico de la HTA (tabla II).

Al menos otros 11 estudios observan reducción significativa del GC tras grados variables de corrección de la anemia con EPO durante dos a seis semanas<sup>22-32</sup>. Nuestro estudio es quizá el primero en demostrar que tal reducción se confirma a más largo plazo<sup>21</sup>. Cuatro estudios no llegan a constatar una reducción significativa del GC<sup>33-36</sup>, e incluso algunos, midiendo el GC con técnicas isotópicas y no ecográficas, demuestran una sorprendente elevación<sup>37,38</sup>. Diversos autores demuestran una reducción significativa de la masa ventricular izquierda tras tres meses<sup>39</sup>, diez-treinta y cinco semanas<sup>23</sup>, seis meses<sup>25</sup> y un año<sup>40</sup> de corrección parcial de la anemia con EPO. Mac-

Dougall y cols.<sup>40</sup> han observado, mediante estudios realizados a los dos, cuatro, ocho y doce meses de corrección parcial de la anemia con EPO en 10 pacientes normotensos, un aumento precoz y mantenido del tiempo de ejercicio, el consumo de O<sub>2</sub> y el umbral anaeróbico, un descenso progresivo de la HVI y de la isquemia inducida por el ejercicio, a pesar de que dos pacientes previamente normotensos desarrollaron elevaciones tensionales que requirieron medicación antihipertensiva. Parece, por consiguiente, que dicha corrección tiende a normalizar dos de los hallazgos hemodinámicos patológicos más frecuentes encontrados en los pacientes en uremia terminal, como son el GC y la HVI, y posiblemente mejore la isquemia miocárdica. Indudablemente, la trascendencia clínica de estos efectos beneficiosos requiere su rigurosa confirmación a largo plazo.

### Hipertensión arterial inducida por la EPO

Los trabajos iniciales ya constataron un efecto indeseable de este tratamiento, que bien podría teóricamente contrarrestar de forma negativa los beneficios anteriormente señalados: la hipertensión arterial (HTA), que se desarrolla en un número muy variable de pacientes según las series<sup>41-43</sup>. En la mayor parte de ellos, el desarrollo de HTA ocurre precozmente<sup>42</sup> coincidiendo con el período de rápido ascenso del hematócrito y cuando probablemente la dosis de EPO es mayor. El mecanismo más frecuentemente invocado para esta elevación tensional es el aumento del hematócrito y viscosidad sanguínea, que provocan a su vez aumento de las resistencias vasculares<sup>24,42</sup>. De hecho, se ha relacionado positivamente el hematócrito con la tensión arterial en pacientes urémicos<sup>1</sup>. El grupo de Eschbach apoya esta teoría basándose únicamente en la alta incidencia del fenómeno en su serie (70%) y la inexistencia de hipertensión agravada antes de aumentos significativos del hematócrito<sup>24</sup>. Estos autores observaron que el aumento tensional tras el tratamiento

**Tabla II.** Efectos hemodinámicos y miocárdicos tras un año de corrección parcial de la anemia con eritropoyetina en 15 pacientes en hemodiálisis.

	Basal	1 año	p
Hematócrito (%).....	19,7 ± 2,5	32,3 ± 3,5	< 0,001
Índice cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> ).....	5,5 ± 1,5	4 ± 0,9	< 0,001
DDFVI (mm).....	48,9 ± 4,4	45,7 ± 6,4	< 0,05
DSFVI (mm).....	30,4 ± 6,2	27,7 ± 6,3	< 0,05
PPVI (mm).....	12,8 ± 2,1	10,1 ± 1,1	< 0,01
TIV (mm).....	14,2 ± 3,3	10,7 ± 1,3	< 0,01
MVI (g/m <sup>2</sup> ).....	210 ± 48	139 ± 50	< 0,05
Hipertensos (n = 8).....	235 ± 40*	168 ± 51**	< 0,05
Normotensos (n = 7).....	183 ± 43	107 ± 24	< 0,01

DDFVI y DSFVI: diámetros diastólico y sistólico final del ventrículo izquierdo; PPVI: pared posterior del ventrículo izquierdo; TIV: tabique interventricular; MVI: masa ventricular izquierda.

\* < 0,05; \*\* < 0,025.

con EPO se asociaba a niveles de hematócrito basal por debajo del 20 % y a la dependencia transfusional. No observaron influencia alguna de factores como la existencia de hipertensión previa, la velocidad de aumento del hematócrito o el aumento absoluto final, edad o sexo, tiempo de permanencia previa en diálisis, persistencia o no de los riñones propios o el hábito de fumar<sup>24</sup>. Una explicación que estos y otros autores sugieren es el insuficiente descenso del GC para el grado de aumento de las resistencias vasculares periféricas<sup>24, 37, 38</sup>. No obstante, diversos estudios no han podido demostrar correlación entre un aumento progresivo del hematócrito y el nivel de tensión arterial durante el tratamiento con EPO<sup>44</sup>, y tal relación, si existe, está por esclarecer. La existencia de hipertensión previa sí parece, sin embargo, un factor de riesgo para la elevación tensional inducida por EPO<sup>43</sup>, pues es mucho más frecuente en prácticamente todas las series el agravamiento de la HTA previa que el desarrollo de HTA en normotensos.

Otro posible mecanismo es la vasoconstricción debida a la corrección de la vasodilatación inducida por la anemia. Nonnast-Daniel y cols.<sup>44</sup> han demostrado que la corrección gradual de la anemia con EPO se asocia a un aumento de la presión transcutánea de O<sub>2</sub>, con incremento de la tensión arterial media, a pesar de un descenso del flujo sanguíneo regional.

Se ha sugerido la hipótesis de que el aumento de hemoglobina promovido por la EPO podría desencadenar el bloqueo del factor relajante derivado del endotelio (EDRF), mediador de la vasodilatación endógena, con la consiguiente elevación tensional<sup>45</sup>. La teoría es atractiva, pero aún no ha sido probada en ningún estudio clínico o experimental.

La posibilidad de que el efecto hipertensivo de la EPO no esté enteramente mediado por la elevación de la concentración de la hemoglobina o el hematócrito debe también considerarse seriamente. Una explicación alternativa

sería una acción vasoconstrictora directa en los vasos de resistencia. Murray y cols.<sup>46</sup>, tras observar una elevación significativa de la tensión arterial en ratas Wistar normotensas a los seis-nueve días de administración de 150 U/kg de EPO cada cuarenta y ocho horas no relacionada con la subida del hematócrito, han demostrado un efecto de estímulo directo en cultivos de células musculares lisas de aorta de rata en forma de aumento del transporte de aminoácidos y síntesis proteica. Más significativamente, Heidenreich y cols.<sup>47</sup> han demostrado una importante capacidad contráctil de la EPO en vasos de resistencia renales y mesentéricos aislados. El efecto descrito es inmediato: dosis-dependiente, endotelio-independiente, no mediado por angiotensina II o receptores alfa y sí por canales de calcio no afectados por el verapamil<sup>47</sup>. Desde el punto de vista de la experiencia clínica se han observado importantes elevaciones tensionales sin incrementos del hematócrito en las primeras fases del tratamiento con EPO<sup>48</sup> y, curiosamente, nosotros hemos comprobado que el efecto hipertensivo de la corrección de la anemia con EPO no se observa con similar corrección —en términos de rapidez y magnitud— con hierro intravenoso o con andrógenos, lo que apoyaría un efecto hipertensivo directo de la droga<sup>49</sup>. Es muy probable que diversos factores tengan su importancia y que cada enfermo tenga sensibilidad especial hacia alguno de ellos (fig. 1).

Parece ya aceptado que es perfectamente posible el control de la inmensa mayoría de pacientes en los que la tensión arterial se eleva en las primeras fases del tratamiento. En nuestra experiencia, después de un año, la tensión arterial puede incluso mantenerse mejor controlada que en situación basal debido a un control más estrecho y riguroso<sup>21, 50</sup>, si bien se observa un efecto hipertensivo muy precoz en un grupo de pacientes en los que la necesidad de drogas antihipertensivas aumenta considerablemente.

En conclusión, la corrección parcial de la anemia con

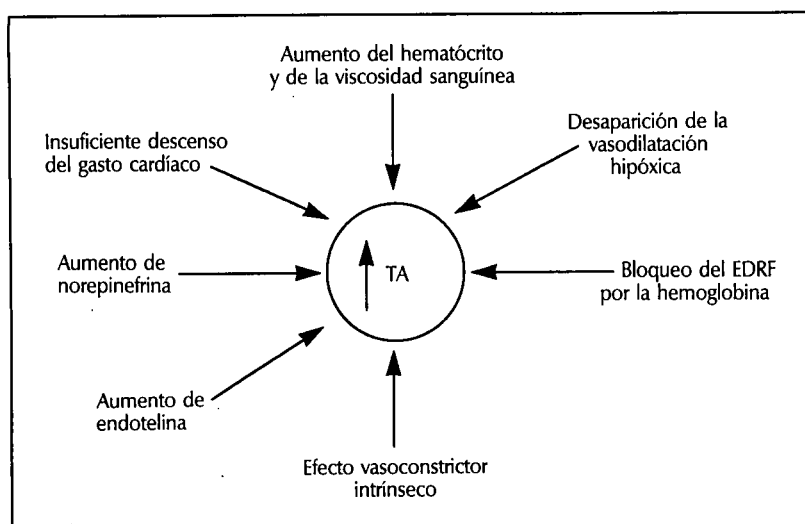


Fig. 1.—Efectos hemodinámicos del tratamiento con eritropoyetina. J. Pascual.

EPO en pacientes en hemodiálisis revierte la situación hiperdinámica basal con GC elevado y es capaz de provocar regresión importante de la HVI en pacientes en los que se ha tenido estricto cuidado en el control de la tensión arterial y en los que se ha tratado convenientemente un indudable efecto hipertensivo precoz del tratamiento. A partir de este momento, la investigación hemodinámica en torno a esta droga debería encaminarse, a mi juicio, hacia el estudio de: 1) los mecanismos patogénicos de la HTA asociada al tratamiento y la posibilidad de un efecto vasoactivo directo de la droga y su bloqueo; 2) la verificación y evolución de los beneficios hemodinámicos a largo plazo intentando determinar el hematocrito «ideal» desde el punto de vista hemodinámico, y 3) la repercusión que la normalización hemodinámica, y en particular la regresión de la HVI, podría tener en la morbilidad y mortalidad de los enfermos.

## Bibliografía

- Neff MN, Kim KE, Persof N, Oreste G y Swartz CH: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation*, 43:876-883, 1971.
- Ikram H, Lynn KL, Bailey RR y Little PJ: Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 24:371-376, 1983.
- Klein J, McLeish K, Hodsdon J y London R: Hypertrophic cardiomyopathy: an acquired disorder of end-stage renal disease. *Trans Am Soc Artif Internal Organs*, 29:120-123, 1983.
- Mehta BR, Ireland MA y Shin MF: Echocardiographic evaluation of cardiac size and function in dialysis patients. *Clin Nephrol*, 20:61-66, 1983.
- Huting J, Kramer W, Shutterle S y Wizemann V: Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. A noninvasive follow-up study. *Nephron*, 49:284-290, 1988.
- Hammett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre T y Guttman RD: Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron*, 48:107-115, 1988.
- Huting J, Kramer W, Charra B, Laurent G, Wizemann V y Shutterle G: Asymmetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol*, 32:276-283, 1989.
- Wehle B, Asaba H, Castenfors J, Furst P, Gunnarson BO, Shaldon S y Bergstrom J: Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. *Kidney Int*, 15:411-418, 1979.
- Dongradi G, Rocha P, Baron B, Khazine F, Simons O, Kalin JC y Fendler JP: Hemodynamic effects of arteriovenous fistulae in chronic hemodialysis patients at rest and during exercise. *Clin Nephrol*, 15:75-79, 1981.
- Parfrey PS, Hammett JD, Griffiths SM, Gault NH y Barre PE: Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med*, 148:1519-1525, 1988.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB y Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med*, 322:1561-1566, 1990.
- Kinet J, Soyeur D, Balland N, Saint-Remy M, Collignon P y Godon J: Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int*, 21:868-876, 1982.
- Morrison G, Michelson EL, Brozen S y Morganroth J: Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 17:811-819, 1980.
- Quereda C, Palma J, Matesanz R, Marcén R, Asín E, Onaindía J y Ortuño J: Continuous EKG monitoring in hemodialysis patients. *Artif Organs*, 5 (Suppl.):650-653, 1981.
- Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS y Snidermann AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 36:286-290, 1989.
- Parfrey PS, Hammett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A y Barre PE: The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron*, 55:114-120, 1990.
- Deligiannis A, Paschalidou E, Sakellariou G, Vargemezis V, Geleris P, Kontopoulos A y Papadimitrou M: Changes in left ventricular anatomy during hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and after renal transplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 21:185-189, 1984.
- London GM, Fabiani F, Marchais SJ, De Vecmejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F y Llach F: Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*, 31:973-980, 1987.
- Devereux RB y Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 55:613-618, 1977.
- Teruel JL, Pascual J, Jiménez M, Liaño F, Rivera M, Martínez J, Moya JL y Ortuño J: Hemodynamic changes in hemodialyzed patients during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, 58:135-137, 1991.
- Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liaño F, Jiménez-Mena M y Ortuño J: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol*, 35:280-287, 1991.
- Akiba T, Kurihara S, Katoh H, Yoneshima H y Marumo F: Hemodynamic changes of hemodialysis patients by erythropoietin. *Kidney Int*, 35:237, 1989. (Abstract.)
- London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Jacquot C, Safar ME y Druke TB: Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 36:878-882, 1989.
- Buckner FS, Eschbach JW, Haley R, Davidson RC y Adamson JW: Hypertension following erythropoietin therapy in anemic hemodialysis patients. *Am J Hypertens*, 3:947-955, 1990.
- Canella G, La Canna G, Sandrini M, Gaggiotti M, Nordio G, Movilli E y Maiorca R: Renormalization of high cardiac output and of left ventricular size following long-term recombinant human erythropoietin treatment of anemic dialyzed uremic patients. *Clin Nephrol*, 34:272-278, 1990.
- Fernández A, Goicolea J, Hortal L, Vega N, Rodríguez JC, Plaza C y Palop L: Estudio con eco-doppler de los cambios hemodinámicos inducidos por el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología (Supl. 1):54*, 1989. (Abstract.)
- Fellner S, Santoro I, Lang RM y Neumann A: Cardiovascular performance in dialysis patients before and after correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol*, 1:397, 1990. (Abstract.)
- Hori K, Onoyama K, Iseki K, Fujimi S y Fujishima M: Hemodynamic and volume changes by recombinant human erythropoietin in the treatment of anemic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 33:293-298, 1990.
- Mayer G, Cada EM, Watzinger U, Ludvik G, Bamas U y Graf H: Pathophysiology of hypertension in dialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, 35:316, 1989. (Abstract.)
- Moritz JL, Jensen WM y Ahmad S: Prospective study in patients on low-dose of recombinant human erythropoietin: hematocrit, blood pressure and hemodynamic responses. *J Am Soc Nephrol*, 1:403, 1990. (Abstract.)
- Takamoto T, Akiba T, Umezawa S, Sasaoka T, Ogaswara M y Marumo F: Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients with or without heart dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 1:407, 1990. (Abstract.)
- Tagawa H, Nagano M, Saito H, Umezumi M y Yamakado M: Echocardiographic findings in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: proposal for a hematocrit most beneficial to hemodynamics. *Clin Nephrol*, 35:35-38, 1991.
- Abraham PA, Opsahl JA, Keshaviah PR, Collins AJ, Whalen JJ, Asinger RW, McLain LA, Hanson G, Davies MG y Halstenon CE: Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, 16:438-446, 1990.

34. Berkley V, Fouad F, Currie P, Thomas T y Paganini EP: Serial echocardiographic evaluation of chronic hemodialysis patients during long-term correction of anemic with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 35:240, 1989. (Abstract.)
35. Low I, Grutzmacher P, Bergman M y Schoeppe W: Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol*, 31:26-30, 1989.
36. Ramos M, Castro A, Vargas-Machuca JC, Pérez-Mijares R, Gómez Fernández P, Benavides B y Almaraz MA: Cambios hemodinámicos inducidos por eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, 9:52-57, 1991.
37. Verbeelen D, Bossuyt A, Smits J, Herman A, Dratwa M y Jonckheer MH: Hemodynamics of patients with renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol*, 31:6-11, 1989.
38. Abdulhadi MH, Fouad-Tarazi FM, Thomas T, Bravo EL y Paganini EP: The hemodynamic effects of correction of anemia in hemodialysis patients using recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, (Suppl. 1):102-108, 1990.
39. McGregor E, Dargie HJ, Rodger RSC, Junor BJ y Briggs JD: Regression of left ventricular hypertrophy with recombinant human erythropoietin. XIth International Congress of Nephrology, Tokio, 292A, 1990. (Abstract.)
40. MacDougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davis ME, Hutton RD, Fox KAA, Coles GA y Williams JD: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of anemia by erythropoietin. *Lancet*, i:489-493, 1990.
41. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Cotés PM: Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet*, ii:1175-1178, 1986.
42. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown JK y 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.
43. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Casena B, Perisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
44. Nonnast-Daniel B, Creutzig A, Kuhn K, Bahlman J, Reiners E, Brunkhorst R, Casperly L y Koch KM: Effect of treatment with recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. *Contrib Nephrol*, 66:185-194, 1988.
45. Martín J y Moncada S: Blood pressure, erythropoietin and nitric oxide. *Lancet*, i:644, 1988.
46. Murray EJ, Jamgotchian N y Murray SS: Erythropoietin hypertension: evidence for direct action on neutral amino acid uptake and protein synthetic pattern in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol*, 1:497, 1990. (Abstract.)
47. Heidenreich S, Rahn KH y Zidek W: Direct vasopressor effect of recombinant erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int*, 39:259-265, 1991.
48. Baskin S y Lasker N: Erythropoietin-associated hypertension. *N Engl J Med*, 323:999, 1990.
49. Pascual J, Teruel JL y Ortuño J: Hypertensive effect of erythropoietin. *Ann Intern Med*, 114:1063, 1991.
50. Pascual J, Teruel JL, Liño F y Ortuño J: Decreased blood pressure after a year of erythropoietin. *Nephron*, 58:374-375, 1991.