

# *Evolución de la tensión arterial en pacientes tratados con eritropoyetina. Datos clínicos a favor de un mecanismo presor intrínseco*

J. L. Teruel, J. Pascual, F. Liaño, R. Marcén, C. Gámez, P. Serrano y J. Ortuño  
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

Hemos estudiado la evolución de la tensión arterial en un grupo de 26 pacientes hemodializados durante el primer año de tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. Como parámetros tensionales se han analizado la tensión arterial media prediálisis, la prevalencia de hipertensión arterial y como expresión de la severidad de la hipertensión, un índice numérico calculado según el tipo y dosis de drogas hipotensoras necesarias para su control (índice terapéutico). Como control se han analizado dichos parámetros en un grupo de 20 pacientes hemodializados con hematocrito estable que no habían precisado transfusión ni tratamiento para su anemia durante un año, y en los mismos pacientes tratados con eritropoyetina durante los seis meses previos al inicio de dicho tratamiento.

En el grupo de pacientes con hematocrito estable y en los pacientes tratados con eritropoyetina durante los seis meses previos al inicio de su administración, ni la tensión arterial media, ni la prevalencia de hipertensión arterial, ni el índice terapéutico presentaron modificaciones relevantes en el período de estudio. Durante el primer año de tratamiento con eritropoyetina, la tensión arterial media y la prevalencia de hipertensión arterial disminuyen de forma paulatina tras la corrección parcial de la anemia. Sin embargo, el índice terapéutico en los pacientes hipertensos aumentó a partir del primer mes de tratamiento cuando el incremento del hematocrito era mínimo.

La corrección parcial de la anemia mediante la administración de eritropoyetina permite diferenciar dos grupos de pacientes. En un grupo de pacientes, la tensión arterial mejora paulatinamente, pero otro subgrupo presenta un agravamiento precoz de la misma con aumento de las necesidades de medicación hipotensora. Este efecto hipertensivo no se relaciona con incrementos relevantes del hematocrito y puede ser consecuencia de una acción presora intrínseca de la eritropoyetina.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Eritropoyetina. Hipertensión arterial.**

## FOLLOW UP OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS UNDER ERYTHROPOIETIN THERAPY. CLINICAL DATA FAVORING AN INTRINSIC PRESSOR MECHANISM

### SUMMARY

We have studied the evolution of blood pressure in a group of hemodialyzed patients during the first year of recombinant human erythropoietin treatment. Mean arterial pressure, prevalence of hypertension and a numerical index obtained for each antihypertensive drug and dosage (Therapeutic Index) as an expression of the severity of hypertension have been monthly assessed. A control group of 20 hemodialyzed patients with stable hematocrit and without specific treatment for anemia was also studied with the same parameters. The patients receiving erythropoietin during a year also served as their own controls during the six months before starting treatment.

Mean arterial pressure, prevalence of hypertension and therapeutic index did not show relevant variations during the study period in both control groups (stable hematocrit and preerythropoietin group). During the first year of erythropoietin treatment, mean arterial pressure and prevalence of hypertension slowly decreased after partial correction of anemia. However, therapeutic index increased in hypertensive patients after the first month, when hematocrit increase was minimal.

Partial correction of anemia with erythropoietin allows to differentiate two groups of patients. In one group, blood pressure is slowly normalized, while another group shows precocious aggravation of hypertension, with increased need of antihypertensive medication. This hypertensive effect is not related to relevant changes in hematocrit and may be a consequence of an intrinsic pressor effect of erythropoietin.

Key words: **Hemodialysis. Erythropoietin. Arterial hypertension.**

### Introducción

La aparición de hipertensión arterial o el empeoramiento de una hipertensión preexistente constituyen en estos momentos las complicaciones más frecuentes observadas tras la administración de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) a pacientes con insuficiencia renal crónica. Este efecto secundario ha sido descrito en un 30-70 % de los pacientes tratados<sup>1-5</sup>.

La mayoría de los autores consideran que es una consecuencia del incremento del hematocrito<sup>5-14</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes se han objetivado aumentos precoces de la tensión arterial no asociados a variaciones relevantes del hematocrito<sup>15,16</sup>, y recientemente se ha comprobado que la rHuEPO tiene acción vasoactiva *in vitro*<sup>17,18</sup>. Estos datos sugieren que la rHuEPO puede tener un efecto presor independiente de su acción sobre la anemia.

Muchos de los estudios que aportan datos sobre la relación entre la rHuEPO y la tensión arterial adolecen de defectos formales. Número pequeño de casos o corto período de seguimiento son defectos comunes. En casi todos los estudios multicéntricos, el análisis de la tensión arterial representa un aspecto secundario, los criterios de control en los diversos hospitales participantes no siempre son homogéneos y, en general, se ha centrado la atención solamente en los casos graves.

El objetivo del presente trabajo ha consistido en el estudio de la evolución de la tensión arterial tanto en la fase inicial de aumento rápido del hematocrito como en el período de estabilización del mismo. Hemos intentado dilucidar si la hipertensión puede justificarse exclusivamente por el aumento del hematocrito y si es posible identificar factores predictivos del comportamiento de la tensión arterial.

Para analizar la evolución de la tensión arterial en los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis es necesario conocer tres parámetros: el valor de la tensión arterial prediálisis, la prevalencia de hipertensión arterial en cada período del seguimiento y la severidad de la misma definida por la cantidad de medicación que precisa para su control.

La evolución de la tensión arterial sistólica y diastólica prediálisis es un dato referido en la mayoría de los estudios. Es una variable de indudable importancia clínica sobre la que influyen varios factores, entre otros el control del peso seco y la dosis de la medicación hipotensora.

La prevalencia de hipertensión arterial a lo largo del período de seguimiento es un dato imprescindible. En este sentido hay que considerar hipertensos a aquellos pacientes que precisan medicación hipotensora porque el ajuste del peso seco no es suficiente.

Por último, es necesario conocer la severidad de la hipertensión arterial. El aumento o la disminución del tra-

tamiento antihipertensivo es un dato cualitativo referido en todas las series. Para intentar cuantificar este parámetro y poder realizar comparaciones entre grupos de pacientes hemos establecido un índice terapéutico para cada paciente hipertenso, adjudicándole una puntuación en función de las drogas hipotensoras administradas y de las dosis de las mismas.

### Material y métodos

Hemos estudiado la evolución de la tensión arterial en 26 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódicas durante el primer año de tratamiento con rHuEPO.

Se trata de 14 varones y 12 mujeres, con edades comprendidas entre diecisiete y sesenta y seis años (media,  $43 \pm 15$ ). El tiempo de duración del tratamiento con hemodiálisis oscilaba entre seis y ciento cincuenta y seis meses (media,  $51 \pm 45$ ). Todos ellos tenían una anemia severa: hematocrito,  $19,7 \pm 2,8$  %.

En el momento de iniciar el tratamiento con rHuEPO todos los pacientes tenían la tensión arterial controlada (tensión arterial prediálisis igual o inferior a 160/95 mmHg). Se ha considerado que un paciente era normotenso cuando no precisaba drogas hipotensoras.

La dosis inicial de rHuEPO era de 50 U/kg i.v. posdiálisis, tres veces a la semana, con posterior ajuste de la dosis para conseguir y mantener el hematocrito entre 29 y 32 %.

Para valorar la influencia de la administración de rHuEPO sobre la tensión arterial hemos analizado tres parámetros: la tensión arterial prediálisis, la prevalencia de hipertensión arterial en cada momento evolutivo y, por último, en el grupo de pacientes hipertensos, el índice terapéutico.

Como control hemos estudiado, de acuerdo a los mismos criterios, la evolución de la tensión arterial en los 26 pacientes anteriores durante los seis meses previos al comienzo del tratamiento con rHuEPO y en otro grupo de pacientes hemodializados, cuyo hematocrito y concentración de hemoglobina permanecieron estables durante un año, sin precisar durante dicho período de tiempo tratamiento especial para su anemia. Este grupo control estaba constituido por 20 pacientes (13 varones y siete mujeres), que al inicio del período de seguimiento tenían una edad media de  $54 \pm 9$  años (rango, 26-67) y estaban siendo tratados con hemodiálisis periódicas durante un tiempo que oscilaba entre cuatro y ciento catorce meses (media,  $38 \pm 34$ ). Ninguno de estos pacientes había sido tratado previamente con rHuEPO. Durante el año de seguimiento ninguno había precisado transfusiones de sangre ni recibido tratamiento con hierro o andrógenos.

#### Índice terapéutico

El índice terapéutico se ha establecido como un método para intentar cuantificar la severidad de la hipertensión

arterial según la medicación antihipertensiva necesaria para su control. Para elaborar el índice terapéutico hemos dado un valor numérico a cada droga hipotensora utilizada de acuerdo a su potencia hipotensora y a la dosis recibida. En la tabla I se indica el índice terapéutico para cada droga y dosis. El índice terapéutico de cada paciente se calcula a partir de los medicamentos hipotensores que está recibiendo y de la dosis de cada uno de ellos. Un paciente que estuviera tomando diariamente 100 mg de propranolol, 50 mg de hidralazina y 10 mg de enalapril, por ejemplo, tendría un índice terapéutico de 10.

Las drogas antihipertensivas que se utilizaron para control de la tensión son las reseñadas en la tabla I. Las modificaciones realizadas en el tratamiento hipotensor a lo largo del estudio han consistido en la variación de la dosis y en la adición o supresión de fármacos, y no en la sustitución de unos por otros. Los pacientes que no reunían estos criterios han sido excluidos del presente estudio.

La tensión arterial se ha medido con un esfigmomanómetro de mercurio, utilizando la primera y quinta fase de los sonidos de Korotkoff. La medida se ha realizado inmediatamente antes de comenzar cada diálisis en posición sentada, y los datos que se presentan corresponden a la media de todas las determinaciones realizadas durante cada mes. La tensión arterial media se ha calculado sumando a la tensión arterial diastólica un tercio de la diferencia entre las tensiones sistólica y diastólica.

Todos los pacientes incluidos en este estudio se dializaban tres veces a la semana en sesiones de tres-cuatro horas de duración cada una. Las condiciones de diálisis no se modificaron en ninguno de ellos durante el período de seguimiento.

Los resultados se expresan como la media  $\pm$  la desviación estándar. Para la comparación de medias se ha utilizado el test de la t de Student tanto para datos pareados como no pareados. Para la comparación de porcentajes se ha usado el test de Fisher. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### Resultados

#### 1. Evolución de la tensión arterial en pacientes con hematocrito estable

En la figura 1 está representada la evolución de la tensión arterial media y del hematocrito durante un año de

Tabla I. Cálculo del índice terapéutico

	Dosis (mg)	Índice terapéutico
Nifedipina .....	20	1,25
Captopril .....	25	2,5
Enalapril.....	5	2,5
Propranolol .....	100	2,5
Hidralazina .....	50	2,5
Minoxidil .....	5	10

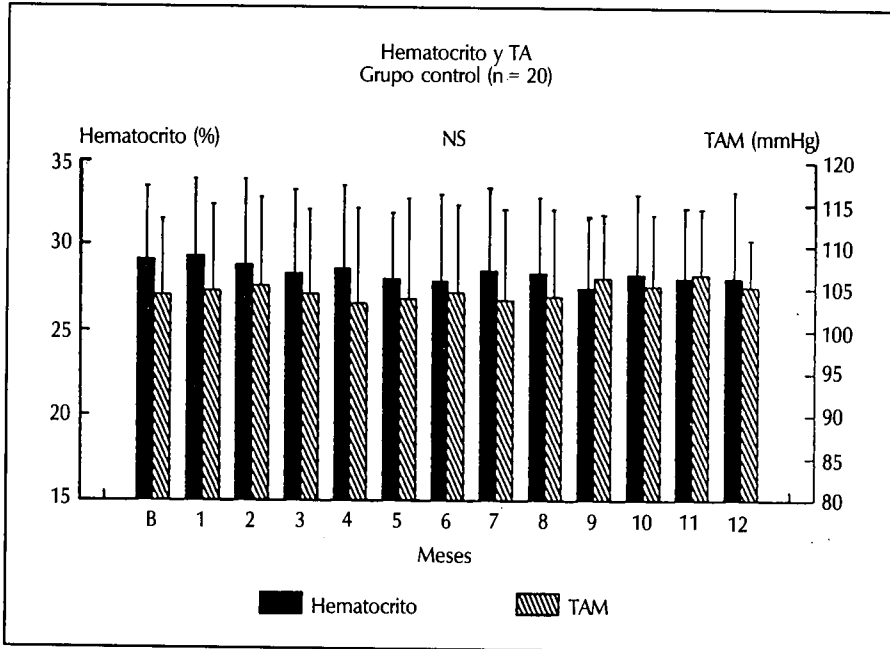


Fig. 1.—Evolución de la tensión arterial media y el hematocrito en 20 pacientes en hemodiálisis sin tratamiento específico para su anemia.

seguimiento en el grupo control, constituido por 20 pacientes hemodializados, con anemia estable (hematocrito basal:  $29,1 \pm 4,7\%$ ; hematocrito al año:  $28,1 \pm 5,4\%$ ). La tensión arterial media no sufrió modificaciones durante el periodo de seguimiento:  $104,1 \pm 10,2$  mmHg al inicio del estudio,  $105,4 \pm 6,7$  mmHg a los doce meses.

En la figura 2 se indica la prevalencia de hipertensión arterial y el índice terapéutico en este grupo de pacien-

tes. Ambos parámetros permanecieron estables. La prevalencia de hipertensión arterial era del 60% en el momento basal y del 65% a los doce meses. El índice terapéutico basal en los pacientes hipertensos era de  $5 \pm 2,3$ , y a los doce meses, de  $4,5 \pm 1,3$ .

Así pues, en los pacientes tratados con hemodiálisis periódicas, con hematocrito estable, que no han sido tratados con hierro, anabolizantes o rHuEPO, el control de la

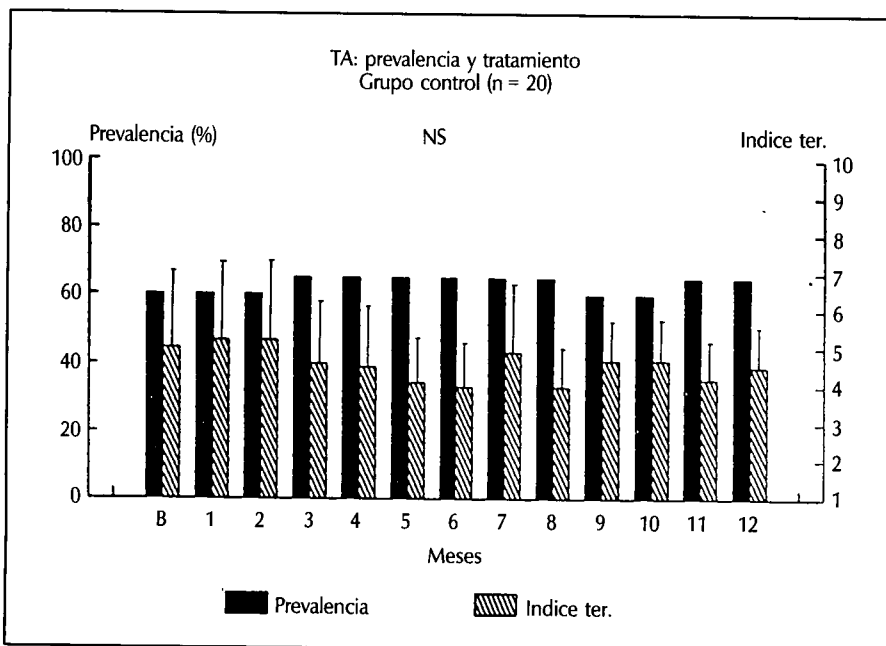


Fig. 2.—Evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del índice terapéutico (media  $\pm$  error estándar) en 20 pacientes en hemodiálisis sin tratamiento específico para su anemia.

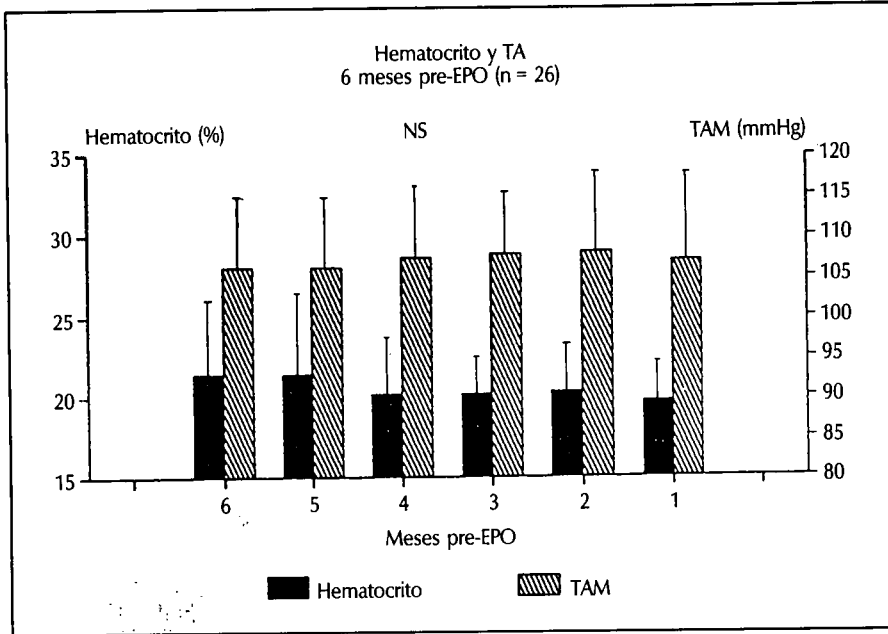


Fig. 3.—Evolución de la tensión arterial media y hematocrito en 26 pacientes en hemodiálisis durante los seis meses previos al tratamiento con eritropoyetina.

tensión arterial no ha experimentado variaciones relevantes durante el período de seguimiento de un año.

2. Evolución de la tensión arterial antes del tratamiento con rHuEPO

En la figura 3 se representa la evolución del hematocrito y de la tensión arterial media durante los seis meses

previos al tratamiento con rHuEPO en los 26 pacientes referidos previamente. Ni el hematocrito ( $21,4 \pm 4,5$  vs  $19,7 \pm 2,8$ ) ni la tensión arterial media ( $106,1 \pm 9$  vs  $107 \pm 14$ ) presentaron variaciones significativas durante este período de tiempo.

La evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del índice terapéutico está expresada en la figura 4. La prevalencia de hipertensión arterial aumentó levemente del 63 al 73 % durante este período de control, ya que

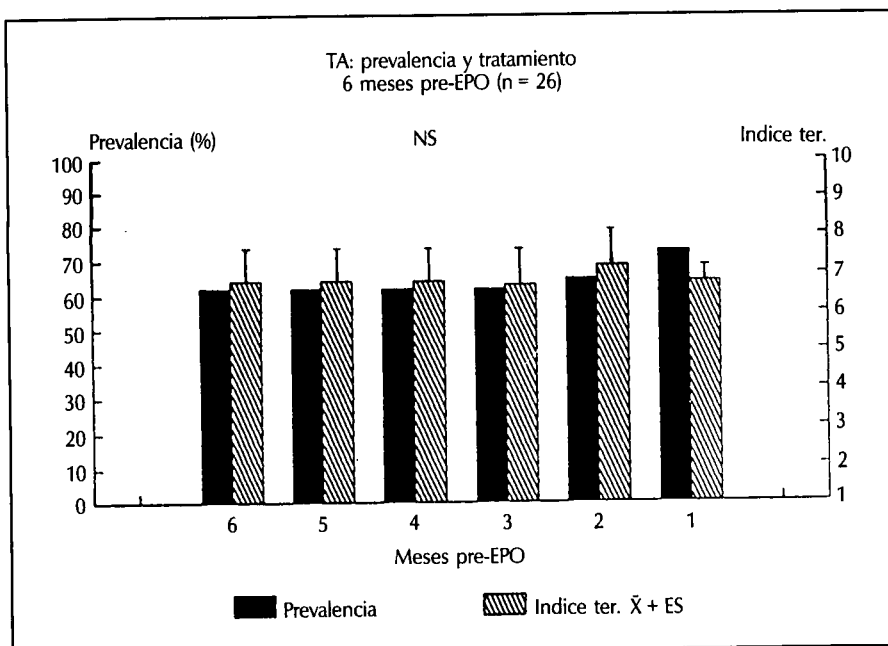


Fig. 4.—Evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del índice terapéutico (media  $\pm$  error estándar) en 26 pacientes en hemodiálisis durante los seis meses previos al tratamiento con eritropoyetina.

tres pacientes precisaron hipotensores a dosis bajas (la diferencia no es estadísticamente significativa). El índice terapéutico en los pacientes hipertensos no sufrió variaciones ( $6,8 \pm 4,8$  vs  $6,8 \pm 3,2$ ).

Podemos concluir que no hemos observado cambios importantes de los patrones tensionales durante el semestre pre-rHuEPO en los 26 pacientes que posteriormente recibieron este tratamiento.

### 3. Evolución de la tensión arterial durante el tratamiento con rHuEPO

En la figura 5 está representada el evolución del hematocrito y de la tensión arterial media en el grupo de 26 pacientes tratados con rHuEPO. El incremento del hematocrito es rápido durante los primeros meses ( $p < 0,05$  en el primer mes y  $p < 0,001$  a partir del tercer mes). La tensión arterial media basal era de  $107 \pm 14$  mmHg y disminuyó paulatinamente a lo largo del estudio, alcanzando el decremento de la misma significación estadística a partir del octavo mes ( $101,2 \pm 13$  mmHg,  $p < 0,05$ , en el mes octavo, y  $100,4 \pm 11$  mmHg,  $p < 0,01$ , en el mes duodécimo).

En la figura 6 hemos expresado la evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del índice terapéutico. En el momento de iniciar el tratamiento con rHuEPO, 19 de los 26 pacientes eran hipertensos (prevalencia, 73 %). El número de pacientes que precisaban medicación hipotensora disminuye paulatinamente a lo largo del estudio,

y el descenso de la prevalencia de hipertensión arterial alcanza significación estadística a partir del undécimo mes (46 %,  $p < 0,05$  con respecto a la basal).

El índice terapéutico experimenta aumento súbito durante el primer mes de tratamiento con rHuEPO ( $10,4 \pm 11,3$  vs  $6,8 \pm 3,2$ ). Las modificaciones del índice terapéutico son menos relevantes a continuación. El incremento del índice terapéutico es estadísticamente significativo a partir del cuarto mes ( $11,1 \pm 8,6$ ,  $p < 0,05$ ). Al final del estudio, el índice terapéutico era de  $13 \pm 10$ .

De los siete pacientes que eran normotensos al iniciar el tratamiento con rHuEPO, la tensión arterial media aumentó en uno de ellos, que llegó a precisar medicación hipotensora durante el primer año de tratamiento con rHuEPO. Por el contrario, de los 19 pacientes con hipertensión arterial en el momento basal, en ocho la tensión arterial disminuyó de tal forma que pudieron prescindir del tratamiento antihipertensivo y eran, por tanto, normotensos al final del estudio. Los 11 restantes permanecían hipertensos; en estos pacientes, la severidad de la hipertensión en relación al momento basal, y de acuerdo al índice terapéutico, aumentó en siete, disminuyó en dos y no se modificó en los dos restantes.

En la tabla II se resume la evolución global de los 26 pacientes tras un año de tratamiento con rHuEPO.

### Factores de riesgo

Se puede concluir que tras un año de tratamiento con rHuEPO, el control de la tensión arterial empeoró en ocho

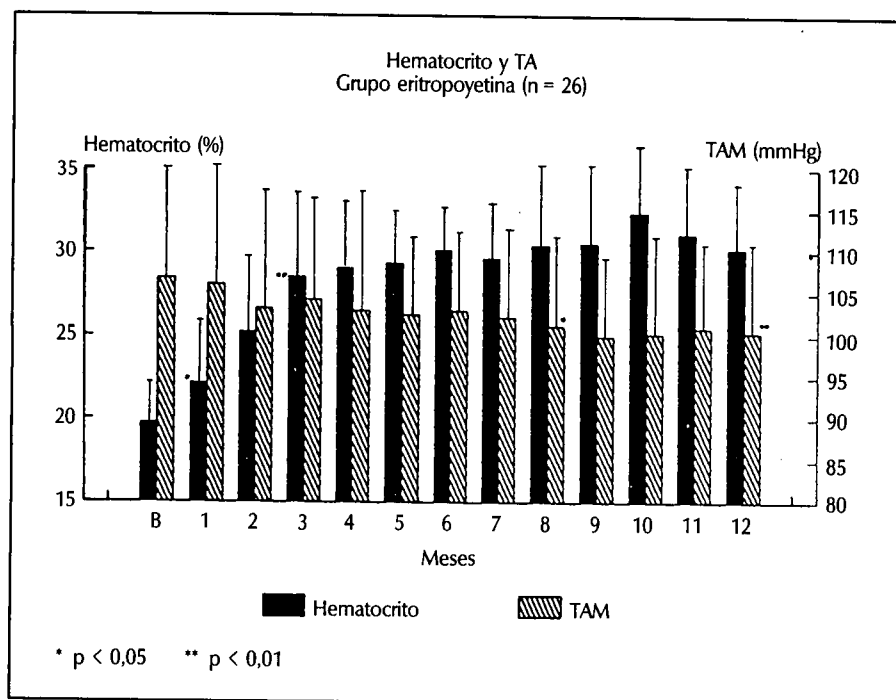


Fig. 5.—Evolución de la tensión arterial media y hematocrito en 26 pacientes en hemodiálisis durante un año de tratamiento con eritropoyetina.

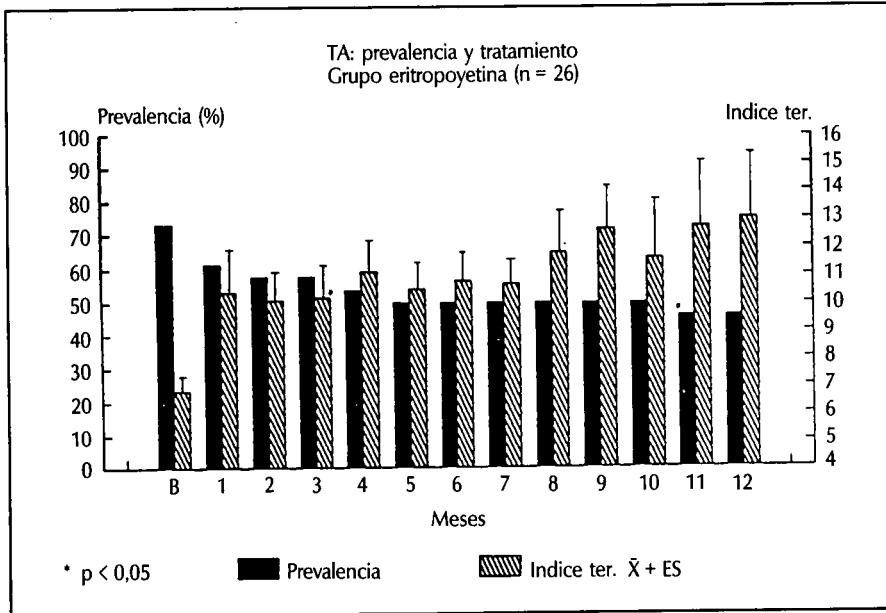


Fig. 6.—Evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del índice terapéutico (media ± error estándar) en 26 pacientes en hemodiálisis durante un año de tratamiento con eritropoyetina.

pacientes (31 %, grupo A), no sufrió modificaciones con respecto a la situación basal en ocho (31 %, grupo B) y mejoró en los 10 pacientes restantes (38 %, grupo C).

Hemos intentado identificar factores que tengan un valor predictivo del comportamiento de la tensión arterial y que sirvieran, por tanto, para identificar a aquellos pacientes con riesgo de empeoramiento de la misma al ser tratados con rHuEPO.

En nuestra serie, la normotensión previa al tratamiento con rHuEPO parece ser un factor favorable. El control de la tensión arterial empeoró en siete de los 19 pacientes que tenían hipertensión al inicio del tratamiento con rHuEPO (37 %) y solamente en uno de los siete que eran normotensos (14 %). Esta diferencia no alcanzó significación estadística. En este único caso, la medicación hipotensora que precisó para control de la tensión arterial fue escasa (índice terapéutico a los doce meses: 1,25).

En la tabla III se expresa la evolución del hematocrito

y la dosis de rHuEPO administrada en los tres grupos de pacientes.

No hemos encontrado relación entre la evolución de la tensión arterial y el hematocrito basal, el incremento mensual del mismo o el hematocrito final.

La dosis inicial de rHuEPO fue similar en los tres grupos. Al final del año de tratamiento, la dosis de rHuEPO era superior en los pacientes del grupo A con respecto a los del grupo B ( $p < 0,05$ ) y a los del grupo C ( $p < 0,05$ ).

En el subgrupo de los 19 pacientes que tenían hipertensión arterial en el momento de comenzar el tratamiento con rHuEPO tampoco hemos observado diferencias entre el índice terapéutico basal y la evolución de la tensión arterial. El índice terapéutico basal era de  $7,6 \pm 3,1$  en los siete pacientes en los que el control de la tensión arterial empeoró tras la administración de rHuEPO y  $6,3 \pm 3,3$  en los 12 pacientes en los que el control de la tensión arterial mejoró o quedó igual durante el primer año de tratamiento con rHuEPO.

Tabla II. Evolución global de la tensión arterial tras un año de tratamiento con rHuEPO

Basal	1 año	
Normotensos: 7	Normotensos	6
	Hipertensos	1
	Normotensos	8
Hipertensos: 19		Dificultad control
		2 Menor
	Hipertensos	2 Igual
		7 Mayor

Discusión

El tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con rHuEPO se asocia a la aparición de hipertensión arterial o al empeoramiento de una hipertensión preexistente en un número relevante de pacientes. Curiosamente, esta complicación no ha sido descrita en pacientes anémicos con función renal normal tratados con rHuEPO<sup>19-21</sup>.

Para estudiar la relación entre rHuEPO y tensión arterial hemos analizado la evolución de la tensión arterial prediálisis durante el primer año de tratamiento con rHu-

**Tabla III.** Hematócrito y dosis administrada de rHuEPO (U/kg/hemodiálisis) en tres grupos de pacientes tratados con rHuEPO distribuidos según el control de la tensión arterial fuera peor, igual o mejor que antes de iniciar dicho tratamiento

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
<b>Hematocrito (%)</b>					
Peor (n = 8).....	20,1 ± 3,1	22,5 ± 4,2	29,9 ± 4,8	30,2 ± 3,3	29,1 ± 4
Igual (n = 8).....	19,4 ± 2,6	21 ± 4,1	27,6 ± 5,7	29 ± 4,2	30,3 ± 4
Mejor (n = 10).....	19,8 ± 3,1	22,7 ± 4,6	28,1 ± 6,2	30,9 ± 4,1	32,2 ± 4
<b>Dosis rHuEPO</b>					
Peor (n = 8).....	—	52,4 ± 19,7	72 ± 13,9	69 ± 15	69,3* ± 25**
Igual (n = 8).....	—	53,7 ± 12,4	64,7 ± 33	71 ± 43	46,1 ± 15,1
Mejor (n = 10).....	—	54,1 ± 11,6	70,1 ± 46,6	49,6 ± 37,8	43,4 ± 21

\* p < 0,05 grupo peor vs grupo igual.

\*\* p < 0,05 grupo peor vs grupo mejor.

EPO. La tensión arterial media disminuye paulatinamente durante el período de seguimiento. Este hallazgo inicial, en principio sorprendente, puede ser debido tanto a que la corrección parcial de la anemia tenga una acción beneficiosa sobre la tensión arterial como a un ajuste más estricto de la medicación hipotensora.

Para intentar dilucidar la causa del descenso progresivo de la tensión arterial media en nuestros pacientes hemos analizado la evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del llamado índice terapéutico.

De forma similar a lo que sucede con la tensión arterial media, la prevalencia de hipertensión disminuye progresivamente coincidiendo con la mejoría de la anemia. Al inicio del tratamiento con rHuEPO, el 73 % de los pacientes tenían hipertensión arterial y a los doce meses la prevalencia era del 46 %.

La evolución del índice terapéutico es totalmente diferente. La utilización de un índice terapéutico obedece a la necesidad de cuantificar la medicación antihipertensiva que precisa cada paciente para controlar su hipertensión arterial. Es un parámetro indirecto de la severidad de la misma. No hay estudios clínicos sobre dosis equivalentes de las diferentes drogas antihipertensivas en los pacientes dializados. La puntuación de cada droga ha sido pues estimativa. Ello no resta en absoluto validez a los resultados obtenidos, ya que las modificaciones del tratamiento hipotensor han consistido en variaciones de la dosis y en la adición o supresión de fármacos antihipertensivos, y no en la sustitución de unos por otros. Si se modifican las puntuaciones adjudicadas a cada droga y dosis, variará el valor absoluto del índice terapéutico de todos los pacientes, pero no los resultados comparativos.

El índice terapéutico en los pacientes hipertensos aumenta tras la administración de la rHuEPO. Este incremento, que es un reflejo de la severidad de la hipertensión, es precoz, ya que se objetiva en el primer mes, momento en el cual el incremento medio del hematócrito era mínimo (1,4 %).

Ni la tensión arterial media, ni la prevalencia de hipertensión arterial, ni el índice terapéutico han presentado

modificaciones en el grupo constituido por 20 pacientes con anemia moderada ni en los 26 pacientes del grupo rHuEPO durante los seis meses previos al inicio del tratamiento. Las variaciones en los parámetros analizados deben, por tanto, ser puestas en relación a la corrección parcial de la anemia por la rHuEPO.

Al mejorar la anemia, la evolución de la tensión arterial no es uniforme. Tras un año de tratamiento con rHuEPO, el control de la tensión arterial ha mejorado en el 38 % de los pacientes, ha empeorado en el 31 % y no ha experimentado variaciones en el 31 % restante. El comportamiento de un caso concreto es impredecible, ya que, al igual que les ha sucedido a otros autores, no hemos encontrado ningún dato clínico o analítico que se correlacione de modo evidente con la evolución de la tensión arterial.

De los datos publicados se deduce que la mayoría de los pacientes que han sufrido complicaciones importantes como consecuencia del incremento de la tensión arterial eran hipertensos en el momento de comenzar el tratamiento con rHuEPO<sup>22</sup>. Aunque se trata de un aspecto no reconocido por algunos autores<sup>2,5</sup>, la hipertensión arterial previa es considerada en estos momentos el principal factor de riesgo. En nuestra serie, el control de la tensión arterial empeoró en el 14 % de los pacientes inicialmente normotensos y en el 37 % de los que precisaban medicación antihipertensiva antes de ser tratados con rHuEPO. Dado el pequeño número de casos del grupo normotenso, la diferencia no tiene significación estadística, pero parece indicar una mejor evolución en estos pacientes, sobre todo si tenemos en cuenta que el único paciente que se hizo hipertenso precisó poca medicación para su control. Dentro del grupo de pacientes hipertensos no hemos observado relación entre la severidad de la hipertensión, reflejada en el índice terapéutico basal, y la evolución de la tensión arterial.

La severidad de la anemia antes del tratamiento<sup>5</sup>, la velocidad de corrección de la misma, cuantificada por el incremento semanal de hematócrito<sup>6,7</sup>, o el hematócrito máximo alcanzado<sup>10,23</sup>, son otros factores implicados en



el aumento de la tensión arterial y que no han sido reconocidos por nosotros. Ni el hematocrito inicial, ni el final ni la evolución del mismo, han podido ser relacionados con la evolución de la tensión arterial.

La dosis de mantenimiento de rHuEPO ha sido superior en el grupo de pacientes con aumento de la tensión arterial. Este hallazgo es difícil de explicar y precisa confirmación posterior. Se ha observado una correlación entre hipertensión y dosis de rHuEPO<sup>6,9</sup>, pero siempre durante la fase de corrección de la anemia y atribuida al efecto de la dosis sobre el hematocrito. En caso de constatación sería un argumento a favor de un efecto vasopresor de la rHuEPO, no dependiente del hematocrito.

La administración de rHuEPO a pacientes tratados con hemodiálisis tiene efectos contrapuestos sobre la tensión arterial y permite diferenciar dos poblaciones de pacientes. En un subgrupo de pacientes se observa una mejoría paulatina del control de la tensión arterial, que hay que poner en relación con los efectos hemodinámicos beneficiosos que conlleva el incremento del hematocrito. En otro subgrupo se objetiva un empeoramiento de la tensión arterial, que es precoz y se detecta en un momento en el que las variaciones del hematocrito son mínimas o inexistentes.

A excepción del hecho de que los pacientes previamente normotensos parecen tener una evolución favorable, ni el grado inicial de anemia, ni la velocidad de corrección de la misma, ni el hematocrito alcanzado, ni la dosis de rHuEPO administrada en los primeros meses, ni el grado de severidad de la hipertensión en el grupo de pacientes hipertensos son parámetros con valor predictivo.

La precocidad con la que se objetiva el aumento del índice terapéutico nos indica claramente que el efecto presor de la rHuEPO observado en un subgrupo de pacientes no puede ser atribuido exclusivamente al incremento del hematocrito. Estos resultados sugieren que la rHuEPO debe tener un efecto vasopresor que actúa de forma independiente a su acción sobre la anemia. Las investigaciones que se están realizando sobre la influencia de la rHuEPO en los factores que regulan la microcirculación permitirán en breve plazo de tiempo confirmar o descartar esta posibilidad.

### Bibliografía

1. Akizawa T, Koshikawa S, Takaku F, Urabe A, Akiyama N, Mimura M, Otsubo O, Nikei H, Suzuki J, Kawaguchi Y, Ota K, Kubo K, Marumo F y Maeda T: Clinical effect of recombinant human erythropoietin on anaemia associated with chronic renal failure: a multi-institutional study in Japan. *Int J Artif Organs*, 11:343-350, 1988.
2. Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK y Adamson JW: USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin. Results in hemodialysis patients. *Contr Nephrol*, 76:160-165, 1989.
3. Sundal E y Kaeser U: Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:979-987, 1989.
4. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, Fassbinder W, Nonnast-Daniel B y Gurland HJ: Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol*, 66:114-122, 1988.
5. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RC y Adamson JW: Hypertension following erythropoietin therapy in anemic hemodialysis patients. *Am J Hypertens*, 3:947-955, 1990.
6. Scigalla P, Wiecek L y Bicker U: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin: European experience. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 141-182, 1990.
7. Sobota JT: Erythropoietin treatment of end-stage renal disease: North American and Japanese experience. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 183-219, 1990.
8. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, Grützmacher P, Nonnast-Daniel B, Scigalla P y Gurland HJ: Indications and contraindications for recombinant erythropoietin treatment. Results in hemodialysis patients. *Contr Nephrol*, 76:193-200, 1989.
9. Pollok M, Bommer J, Gurland HJ, Koch KM, Schoeppe W, Scigalla P y Baldamus CA: Effects of recombinant human erythropoietin treatment in end-stage renal failure patients. Results of a multicenter phase II/III study. *Contr Nephrol*, 76:201-211, 1989.
10. Schaefer RM, Leschke M, Strauer BE y Heidland A: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol*, 8:449-453, 1988.
11. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 1:97-99, 1988.
12. Nonnast-Daniel B, Cruetzg A, Kühn K, Bahlmann J, Reimers E, Brunkhorst R, Caspary L y Koch KM: Effect of treatment with recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. *Contr Nephrol*, 66:185-194, 1988.
13. Steffen HM, Brunner R, Müller R, Degenhardt S, Pollok M, Lang R y Baldamus CA: Peripheral hemodynamics, blood viscosity, and the renin-angiotensin system in hemodialysis patients under therapy with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol*, 76:292-298, 1989.
14. Brown CD y Friedman EA: Clinical and blood rheologic stability in erythropoietin-treated predialysis patients. *Am J Nephrol*, 10 (Suppl. 2):29-33, 1990.
15. Edmunds ME y Walls J: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet*, 1:352, 1988.
16. Baskin S y Lasker N: Erythropoietin-associated hypertension. *N Engl J Med*, 323:999, 1990.
17. Heidenreich S, Rahn KH y Zidek W: Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int*, 39:259-265, 1991.
18. 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.
19. Krantz SB: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin. Clinical and *in vitro* results. *Blood*, 70 (Suppl. 1):139A, 1987.
20. Goodnough LT: Erythropoietin in the surgical setting. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 287-300, 1990.
21. Danna RP, Rudnick SA y Abels RI: Erythropoietin therapy for the anemia associated with AIDS and AIDS therapy and cancer. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 301-324, 1990.
22. Faulds D y Sorkin EM: Epoetin (Recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs*, 38:863-899, 1989.
23. 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.