

Modificaciones hemodinámicas inducidas por el tratamiento con eritropoyetina durante un año

A. Fernández, L. Hortal, N. Vega, F. Jiménez *, E. Laraudiogoitia *, M. Perdomo, M. Macía, C. Plaza y L. Palop
Servicios de Nefrología y Cardiología*. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Hemos estudiado con ecografía en modo M y Doppler 39 pacientes antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina, al alcanzar la Hb diana y al año de tratamiento.

Evaluamos los diámetros de ventrículo izquierdo, el peso ventricular izquierdo, el acortamiento fraccional y la fracción de eyección, así como el gasto cardíaco y las resistencias periféricas normalizados al área valvular.

Analizamos la incidencia de hipertensión y la influencia que el nivel de corrección de la anemia tiene sobre los parámetros ecocardiográficos.

El 35,8% de los pacientes desarrollaron hipertensión arterial en las fases iniciales del tratamiento, sin que el nivel basal de Hb o la concentración Hb diana fueran diferentes en este grupo.

Al alcanzar la Hb diana, el gasto cardíaco fue menor y las resistencias periféricas mayores en los pacientes con Hb > 10,5 g/dl que en los que la Hb fue inferior a estas cifras. Las diferencias se anularon al año de tratamiento. En este período la función ventricular mejoró a expensas de los pacientes con la anemia mejor corregida.

Este comportamiento sugiere que es conveniente una eficaz corrección de la anemia para mejorar a largo plazo la función ventricular. No obstante, creemos que en fases iniciales del tratamiento la corrección ha de hacerse lentamente para evitar en lo posible los efectos hemodinámicos iniciales.

Palabras clave: **Hipertensión, Eritropoyetina, Hemodinamia.**

HEMODYNAMIC CHANGES INDUCED BY EPO TREATMENT AFTER ONE YEAR

SUMMARY

We have studied 39 patients with Doppler-M mode echocardiography, before starting treatment with erythropoietin, after reaching the target hemoglobin, and after one year of treatment.

We evaluated the following echocardiographic parameters: Left ventricular diameters, left ventricular weight, fractional shortening and ejection fraction as well as cardiac output index and peripheral vascular resistance index normalized to valvular area.

Correspondencia: Dra. A. Fernández.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nuestra Sra. del Pino.
Las Palmas de Gran Canaria.

We analyzed the incidence of hypertension and the relation between hemoglobine levels and ecocardiographics parameters.

35,8 % of the patients developed arterial hypertension during the initial phases of treatment. Neither the basal Hb or target Hb were different in this group.

When target hemoglobine was reached, cardiac output was less and peripheral resistances were higher in patients with Hb > 10,5 g/dl than in those with lower figures. The differences dissappeared after one year of treatment. During this period the ventricular function got better only in the patients with higher levels of hemoglobine.

This behaviour suggest that it is convenient as effective correction of the anemia to improve the ventricular function on the long term. Nevertheless, we think that during the initial phases of treatment the correction must be done slowly to avoid as much as possible the initial hemodinamic effects.

Key words: *Hypertension, Erythropoietin, Hemodinamic changes.*

Introducción

La anemia de los pacientes en diálisis es un factor favorecedor de patología cardíaca, provocando aumento del gasto cardíaco, disminución de resistencias periféricas y dilatación ventricular¹⁻³.

Al corregirla con rHuEPO, estos efectos deberían atenuarse o anularse, mejorando en consecuencia la función ventricular. No obstante, a pesar de estas expectativas, se ha observado que dicho tratamiento induce la aparición de HTA, cuya patogénesis no es clara, pero que parece depender clínicamente de la rapidez en la corrección de la anemia⁴⁻⁶.

La mayoría de los estudios ecocardiográficos han sido realizados en escaso número de pacientes; sin embargo, coinciden en que la corrección de la anemia con eritropoyetina ocasiona en las fases iniciales del tratamiento aumento de las resistencias periféricas y disminución del gasto cardíaco. Además, London y Low Friedrich han comunicado mejoría en la función ventricular en los primeros meses de tratamiento^{9,10}.

Los efectos hemodinámicos a largo plazo y los factores que podrían influenciarlos son menos conocidos. En el presente trabajo estudiamos mediante ecocardiografía en modo M y Doppler a 39 pacientes tratados con rHuEPO seguidos durante un año, analizando fundamentalmente la incidencia y evolución de la hipertensión arterial, los efectos hemodinámicos del tratamiento con rHuEPO y la influencia del nivel de Hb sobre los mismos.

Material y método

Hemos estudiado 39 pacientes (25 en HD y 14 en DPCA), con una edad media de 43,4 años y un tiempo medio de permanencia en diálisis de $51,9 \pm 41,8$ meses.

Diez pacientes padecían nefropatía glomerular, 13 intersticial, ocho insuficiencia renal crónica de etiología no aclarada y ocho diabetes. De éstos, dos eran tratados con HD y el resto con DPCA.

En todos ellos se realizó, antes de iniciar el tratamiento con rHuEPO, al alcanzar la Hb diana y al año, ecografía en modo M y Doppler, valorándose los siguientes parámetros: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo (DDVI), diámetro sistólico de ventrículo izquierdo (DSVI), espesor de la pared posterior (PP) y del septo interventricular (SIV). A partir de ellos se calcularon los volúmenes sistólico (VSVI) y diastólico de ventrículo izquierdo (VDVI) con las fórmulas de Teicholz, el peso ventricular izquierdo (MVI) con la fórmula de Devereux, la fracción de eyección (FE) y el acortamiento fraccional (AC)^{11,12}.

Mediante Doppler pulsado obtuvimos los índices de gasto cardíaco (IGC) y de resistencias periféricas (IRP). Puesto que los pacientes son controles de sí mismos, estos índices se definieron para evitar el error inducido por el cálculo del área valvular y equivalen, respectivamente, al gasto cardíaco normalizado a la superficie corporal y área valvular y a las resistencias periféricas con igual corrección.

Todos los estudios ecocardiográficos se hicieron en los pacientes de HD veinticuatro horas después de la última sesión de HD y en los pacientes de DPCA con la cavidad peritoneal llena.

La rHuEPO se administró por vía intravenosa en los pacientes de HD y subcutánea en DPCA, comenzando en ambos grupos con 150 U/kg/semana, aumentando en ambos 75 U/kg/semana si la Hb no aumentó 1 g/dl en un mes. Una vez alcanzada una Hb de 10 g/dl se redujo la dosis para mantenerla entre 10 y 12 g/dl.

Los datos se muestran como media \pm desviación estándar y se analizaron mediante t de Student's para muestras pareadas y no pareadas y varianza para un factor y Chi².

Resultados

En el período de incremento de la Hb, ocho pacientes en HD (32 %) y seis en diálisis peritoneal (42 %) desarrollaron HTA o incrementaron sus necesidades de hipoten-

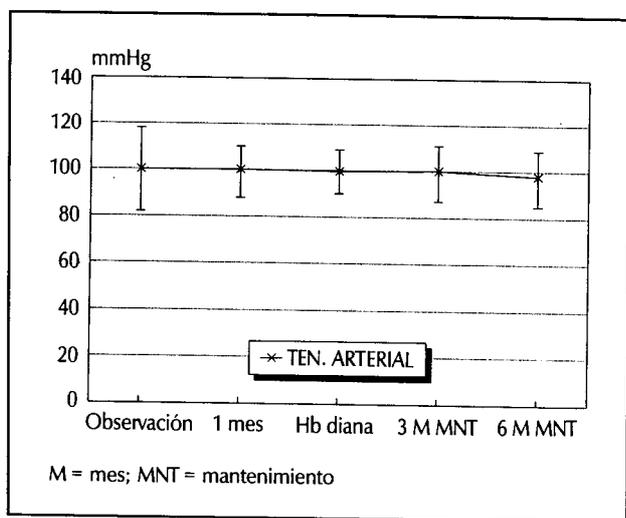


Fig. 1.—Evolución de la presión arterial media en los pacientes de diálisis peritoneal.

sores ($p = NS$). No obstante, en seis de ellos las cifras de tensión arterial se normalizaron de nuevo en el período de mantenimiento.

En todo momento se consiguió un adecuado control tensional, sin cambios significativos en la evolución de la presión arterial media a lo largo del tratamiento (figs. 1 y 2).

La Hb basal fue de $7,8 \pm 1,25$ g/dl, sin diferencias significativas entre los pacientes de HD y diálisis peritoneal ($7,8 \pm 1,33$ vs $7,8 \pm 1,14$ g/dl) ni entre los pacientes que desarrollaron hipertensión y el resto ($7,45 \pm 1,09$ vs $7,39 \pm 1,18$ g/dl). En el momento de realizar el segundo

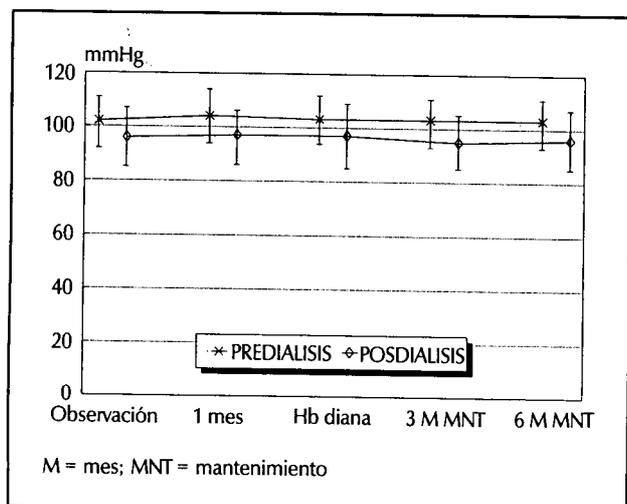


Fig. 2.—Evolución de la presión arterial media en los pre y posdiálisis en los pacientes de hemodiálisis.

Tabla I. Parámetros ecocardiográficos iniciales según la técnica de tratamiento

	HD		DPCA	Total
DDVI (mm).....	47,5 ± 5,6	NS	52,3 ± 8,7	49,5 ± 7,3
DSVI (mm).....	31,9 ± 7,5	NS	36,9 ± 9,1	33,9 ± 8,3
PP (mm).....	12,9 ± 2,2	NS	13,4 ± 2,9	13,2 ± 2,5
SIV (mm).....	14,8 ± 4	NS	14,3 ± 3,9	14,7 ± 3,9
VDVI (cc/m ²).....	68,6 ± 15	NS	79,9 ± 31	71,5 ± 23,6
VSVI (cc/m ²).....	28,1 ± 14	NS	37,1 ± 24	30,7 ± 15
FE (%).....	59,6 ± 17	NS	56,3 ± 10,1	58,7 ± 14,8
AC (%).....	33 ± 12	NS	30 ± 7,1	32,1 ± 10,2
MVI (g/m ²).....	220 ± 70	NS	235 ± 94	224 ± 83

DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico de ventrículo izquierdo; PP: pared posterior; SIV: septo interventricular; VSVI: volumen sistólico de ventrículo izquierdo; VDVI: volumen diastólico de ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; AC: acortamiento fraccional; MVI: masa ventricular izquierda.

control ecográfico, la HB fue de $11,01 \pm 0,98$ g/dl, sin que hubiera diferencia significativa entre nuevos hipertensos y el resto ($10,9 \pm 1,2$ vs $\pm 1,08$ g/dl).

En la tabla I se muestran los parámetros ecocardiográficos basales en los pacientes en HD en DPCA y el total del grupo de estudio.

Al alcanzar la Hb diana se observó un descenso del índice del gasto cardiaco que pasó de $1.512,9 \pm 336$ cm³/min/m² a $1.298,5 \pm 242,9$ ($p < 0,05$), con una elevación del índice de resistencia de $0,072 \pm 0,02$ a $0,0836 \pm 0,017$ ($p < 0,05$) (tabla II).

Los pacientes con Hb superior a 10,5 g/dl tenían menor índice de gasto y mayores resistencias periféricas que los pacientes con Hb inferior a estas cifras (tabla III).

En este período observamos tendencia a la elevación en el acortamiento fraccional y la fracción de eyección, que pasaron de $32,06 \pm 10,22$ a $34,58 \pm 9,36$ % y de $58,7 \pm 14,82$ a $62,3 \pm 13,8$ % respectivamente, sin que en ese momento del tratamiento existieran diferencias significativas en estos parámetros entre los pacientes con mayor y menor concentración de Hb. El peso ventricular iz-

Tabla II. Evolución de parámetros ecocardiográficos

	Basal		Hb diana		1 año
IGC	1.512 ± 366	**	1.298 ± 242	NS	1.419 ± 254
IPR	0,0728 ± 0,02	*	0,0836 ± 0,02	NS	0,748 ± 0,02
MVI	224,6 ± 83,3	NS	219,5 ± 72	NS	212,4 ± 79,9
AC	32,06 ± 10,2	NS	34,5 ± 9,4	NS	37,5 ± 11,47
FE	58,71 ± 14,8	NS	62,3 ± 13,8	NS	65,61 ± 15,69

IGC: índice de gasto cardiaco; IPR: índice de resistencias periféricas; MVI: masa ventricular izquierda; AC: acortamiento fraccional; FE: fracción de eyección. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabla III. Parámetros ecocardiográficos según la concentración de hemoglobina

	Hb	Hb diana		1 año
IGC	>10,5	1.201 ± 242	NS	1.391 ± 236
	<10,5	1.373 ± 211	NS	1.459 ± 306
IRP	>10,5	0,087 ± 0,016	NS	0,0751 ± 0,017
	<10,5	0,0744 ± 0,017	*	0,0669 ± 0,021
FE (%)	>10,5	62,8 ± 14,2	**	74,66 ± 5,5
	<10,5	59,4 ± 12,46	NS	61,83 ± 14,4
PAM	>10,5	103,42 ± 15,3	NS	103,51 ± 18,1
	<10,5	104,5 ± 14,7	NS	103,80 ± 18,6

IGC: índice de gasto cardíaco (cm/min/m²); IRP: índice de resistencias periféricas; FE: fracción de eyección; PAM: presión arterial media (mmHg).

quiero se estabilizó tanto en el total de los pacientes estudiados (tabla II) como en los que desarrollaron hipertensión, en los que pasó de 247,4 ± 72,7 a 232,7 ± 67,7 g/m².

Al año de tratamiento la Hb fue de 10,7 ± 0,98 g/dl, observándose atenuación de las modificaciones hemodinámicas previas, sin que hubiera cambios significativos en los índices de gasto y resistencias con respecto al control basal (tabla II).

Llamativamente, las diferencias que existían en estos parámetros entre los pacientes con Hb superior o inferior a 10,5 g/dl se anularon; en cambio, en los que la anemia estuvo mejor corregida hubo mejoría significativa en la fracción de eyección, que pasó de 62,87 ± 14,23 a 74,66 ± 5,49 %. En los que mantuvieron Hb inferior a estas cifras no se modificó significativamente (59,49 ± 12,46 vs 61,83 ± 14,4 %).

Discusión

La aparición de hipertensión arterial después del tratamiento con rHuEPO ha sido descrita prácticamente en todas las series.

Su patogénesis está aún por definir, habiéndose implicado clínicamente los siguientes factores: intensidad de la anemia, rapidez de corrección de la misma y dosis inicial de rHuEPO^{4, 6, 8}.

Recientemente se ha descrito que esta hormona puede inducir *per se* efecto vasoconstrictor sobre los vasos renales. Este hecho no sorprende, dado que esta hormona induce aumento en el contenido intracelular de calcio¹³⁻¹⁶.

En nuestra serie, los pacientes tratados que desarrollaron HTA partían de unos niveles de Hb similares a los del resto, siendo asimismo las concentraciones de Hb diana y de mantenimiento similares.

En nuestra opinión, la aparición de HTA en fases iniciales del tratamiento y su mejoría espontánea al reducir

la dosis de rHuEPO en fase de mantenimiento apoyarían clínicamente el efecto vasoconstrictor directo demostrado a nivel experimental.

En el segundo control ecográfico, el comportamiento hemodinámico del total de los pacientes estudiados estuvo en consonancia con lo descrito, existiendo aumento de resistencias y disminución del gasto cardíaco¹⁷⁻¹⁹.

Tal como era de esperar, estos cambios fueron más evidentes en el grupo con Hb más alta.

A pesar de que la Hb se mantuvo siempre entre 10 y 12 g/dl, pasado un año de tratamiento estos fenómenos se atenuaron, principalmente en los pacientes en los que los cambios hemodinámicos fueron mayores. Tal vez en el período de estabilidad clínica, además de utilizarse menores dosis de rHuEPO, se pondrían en marcha fenómenos reguladores que disminuirían el efecto vasoconstrictor inicial.

En nuestro estudio observamos mejoría de la función ventricular en los pacientes en los que la anemia estuvo mejor corregida durante el período de tratamiento. Este hecho sugiere que es precisa una eficaz corrección de la anemia para conseguir este efecto.

No obstante, debido a los efectos hemodinámicos iniciales y al hipotético efecto vasoconstrictor de la hormona, consideramos imprescindible utilizarla con precaución, aumentando muy lentamente las cifras de Hb en las fases iniciales de tratamiento, intentando además optimizar la relación dosis respuesta actuando sobre todos los factores que influyen en la anemia de la insuficiencia renal.

Bibliografía

1. Coleman G: Hemodynamic of Uremic Anemia. *Circulation*, 45:510-511, 1972.
2. Del Greco F, Simon MN y Roguska J: Hemodynamics Studies in Chronic Uremia. *Circulation*, 40:87-95, 1969.
3. London GM, Fabiani F, Marchais SJ y cols.: Uremic Cardiomyopathy: An Inadequate Left Ventricular Hypertrophy. *Kidney Int*, 31:973-980, 1987.
4. Bommer J, Krugel M, Shoppe W y cols.: Dose Related Effects of Recombinant Human Erythropoietin on Erythropoiesis. Results of a Multicentric Trial in Patients with End Stage Renal Disease. En Berlyne GM y Giovanetti S (eds.): *Contr Nephrol*, vol. 66, pp. 85-93. Karger, Basel, 1988.
5. Casati S, Passerini P, Campise MR y cols.: Benefits and Risks of Protected Treatment with Human Recombinant Erythropoietin in Patients Having Hemodialysis. *B Med J*, 25:1017-1020, 1987.
6. Eschbach JW, Downing MR, Egnie JC, Browne JD y Adamson JW: Multicenter Clinical Trial with Recombinant Human Erythropoietin (Amgen). Results in Hemodialysis Patients. En Berlyne GM y Giovanetti S (eds.): *Contr Nephrol*, vol. 76, pp. 160-165. Karger, Basel, 1989.
7. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J y cols.: Indications and Contraindications for Recombinant Human Erythropoietin Treatment. En Berlyne GM y Giovanetti S (eds.): *Contr Nephrol*, vol. 76, pp. 193-200. Karger, Basel, 1989.
8. Canadian Erythropoietin Study Group: Effect of Recombinant Human Erythropoietin Therapy on Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*, 11:23-27, 1991.
9. London GM, Zins B, Pannier B y cols.: Vascular Changes in Hemodialysis Patients in Response to Recombinant Human Erythropoietin. *Kidney Int*, 36:878-882, 1989.

10. Löw-Friedrich I, Grützmaker R, März W, Bergmann M y 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.
11. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MV y Gorlin R: Problems in Echocardiographic Volume Determinations. Echocardiographic-Angiographic Correlation in the Presence or Absence of Asinergy. *Am J Cardiol*, 58:1072-1083, 1978.
12. Devereux RD y Reichek N: Echocardiographic Determination of Left Ventricular Mass in Man: Anatomic Validation of The Method. *Circulation*, 55:613-618, 1977.
13. Heidenreich S, Rahn KH y Zider W: Direct Vasopressor Effect of recombinant Human Erythropoietin on Renal Resistance Vessels. *Kidney Int*, 39:259-266, 1991.
14. Sawyer ST y Krantz SB: Action of Erythropoietin in Vitro on Rabbit Reticulocyte membrane Ca^{++} ATPase Activity. *J Clin Invest*, 80:586-589, 1987.
15. Mladenovic J, Zanjani ED y Kay NE: Erythropoietin Stimulates Cytoplasmic Calcium Flux in Bone Marrow Cells. *Clin Res*, 34:465, 1986.
16. Miller BA, Scaduto RC, Tillotson DL, Hope SM y Scaduto RC Jr: Erythropoietin Stimulates a Rise in Intracellular-free Calcium Concentration in Single BFU-E Derived Erythroblast at Specific stages of Differentiation. *Blood*, 69:1053-1057, 1987.
17. Deschod T, Granolleras C, Alsbadini B, Branger B, Koch KM y Shaldon S: Changes in Cardiac Output, Blood Pressure and Peripheral resistance Following Treatment of Renal anaemia by Recombinant Human Erythropoietin. En Berlyne GM y Giovanetti S (eds.): *Contr Nephrol*, vol. 76, pp. 283-291. Karger, Basel, 1989.
18. Nonnast Daniel B, Schaffer J y Frei V: Hemodynamics in Hemodialysis Patients with Recombinant Human Erythropoietin. En Berlyne GM y Giovanetti S (eds.): *Contr Nephrol*, vol. 76, pp. 283-291. Karger, Basel, 1989.
19. Hori K, Kumagai H, Onoyama K, Iseki K y Fujishima M: Effects of Erythropoietin Treatment (Abstract). *Kidney Int*, 35:227, 1989.