

## CARTAS

# *Resistencia a la eritropoyetina de pacientes en hemodiálisis tratados con inhibidores de la enzima convertora de angiotensina II*

**J. Fernández-Gallego, M. A. Frutos, A. Valera y E. López de Novales**

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

Sr. director:

La utilización de la eritropoyetina humana recombinante (rEPO) ha sido uno de los avances más notables en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica, estando su eficacia relacionada con diversos factores, entre los que el más conocido es el nivel de los depósitos de hierro<sup>1</sup>.

Los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina II (IECA) son antihipertensivos que se utilizan con frecuencia en el control de la presión arterial en pacientes dializados y trasplantados, y en estos últimos incluso se han indicado como útiles en el tratamiento de la poliglobulia<sup>2</sup>. Recientemente ha sido comunicado que la administración de IECA en pacientes en hemodiálisis condiciona un incremento de las necesidades de eritropoyetina necesarias para alcanzar un hematocrito similar al de pacientes que no reciben IECA<sup>3, 4</sup>.

En este sentido hemos valorado prospectivamente durante seis meses el efecto del tratamiento con IECA en la dosificación de rEPO necesaria para alcanzar un hematocrito diana.

Los pacientes estudiados estaban en tratamiento con hemodiálisis al menos durante un año y recibían rEPO durante más de 6 meses. Se descartaron aquellos con necesidades transfusionales, pérdidas de sangre o que tuvieran alguna característica conocida de resistencia a la rEPO (infección, enfermedades inflamatorias, malnutrición, etc). Todos recibían tratamiento con hemodiálisis 3 veces por semana durante al menos cuatro horas. Dializador de cuprofán de 1,6 a 2 m<sup>2</sup> (excepto uno con polisulfona de 1,8 m<sup>2</sup>). Baño con bicarbonato y UF controlada.

La administración de rEPO se realizó vía subcutánea en una o dos dosis semanales con dosificaciones variables hasta alcanzar un hematocrito de 35%. La administración de hierro se realizaba siempre por vía endovenosa como gluconato férrico para mantener niveles de ferritina superiores a 250 ng/dl e índices de saturación de transferrina superior al 20%. En todos los pacientes estudiados, las concentraciones de aluminio sérico fueron inferiores a 40 mcg/l y no se constataron valores descendidos de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>.

Con este esquema finalizaron el estudio 22 pacientes. Nueve con hipertensión arterial (6 varones, 3 mujeres) que recibían tratamiento con captopril (2), enalapril (4) y quinapril (3), respectivamente, como antihipertensivos solos o asociados a calcioantagonistas y alfa o betabloqueantes (grupo A). Los resultados se compararon con otros 13 pacientes (6 varones, 7 mujeres) que no recibían tratamiento con IECA y entre los que se encontraban dos hipertensos tratados con betabloqueantes y calcioantagonistas, respectivamente, y once normotensos (grupo B). La etiología de la insuficiencia renal crónica no diferenció a ambos grupos.

La tabla muestra las características principales de ambos grupos, siendo significativamente diferentes sólo respecto a edad y dosis de rEPO.

La administración de IECA a pacientes en hemodiálisis provoca una mayor anemia o precisan de una mayor administración de rEPO para mantener similares hematocritos. El presente estudio demuestra además la no influencia de las dosis de diálisis, aspecto ausente en previas comunicaciones<sup>5</sup>.

Correspondencia: Dr. J. Fernández-Gallego Ballenilla.  
Hospital Regional Carlos Haya.  
Avda. Carlos Haya, s/n.  
29010 Málaga

**Tabla I.** Características de los dos grupos estudiados.

	Grupo A (n = 9)	Grupo B (n = 13)	p
Edad (años) .....	44 ± 15	56 ± 10	< 0,05
Tiempo HD (meses) .....	58 ± 34	63 ± 49	
Duración sesión HD (min) .....	243 ± 10	249 ± 14	
Hematócrito (%) .....	34,3 ± 0,9	35,1 ± 0,8	
rEPO (U/kg/semana) .....	71,3 ± 25	45,0 ± 26	< 0,05
KTV* .....	1,68 ± 0,15	1,64 ± 0,12	
Albúmina (g/l) .....	45,9 ± 0,3	46,6 ± 0,3	
iPTH (pg/ml) .....	479 ± 213	440 ± 327	

\* Método Daugirdas.

Entre las causas que parecen explicar la resistencia a la rEPO en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados o no con hemodiálisis y que reciben IECA está la inhibición del sistema renina angiotensina, que tendría como consecuencia una menor secreción renal de EPO<sup>6-9</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado en circunstancias similares modificaciones en los niveles plasmáticos de EPO<sup>2, 10</sup>. Por último, los IECA no parecen tener efecto directo sobre la eritropoyesis en estudios *in vitro*<sup>2</sup>, aunque otros autores han comunicado que el captopril podría ser responsable de la aparición de mayores concentraciones de factores frenadores de progenitores hematopoyéticos<sup>11</sup>.

En resumen, nuestros datos demuestran la existencia de una resistencia a la acción de rEPO en pacientes en hemodiálisis tratados con IECA, sin que otros factores conocidos ni diferencias en las dosis de diálisis sean responsables. Debe tenerse en cuen-

ta el coste-beneficio de la administración de antihipertensivos del tipo IECA en este tipo de pacientes.

### Bibliografía

1. Drüeke TB: rHuEPO hyporesponsiveness. Who and why. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl. 2): 62-68, 1995.
2. Julian BA, Gaston RS, Barker CV, Krystal G, Diethelm AG, Curtis JJ: Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 46: 1397-1403, 1994.
3. Walter J: Does captopril decrease the effect of recombinant erythropoietin in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 8: 1428, 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. 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: 420-425, 1996.
6. Kamper AL, Nielsen OJ: Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scan J Clin Lab Invest* 50: 611-618, 1990.
7. 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.
8. Yaqoob 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.
9. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachojannis G: Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 43: 53-59, 1995.
10. Ureña P, Bererhi L, Houhou S, Bourneiras F, Eckardt KV, Kurtz A, Drüeke TB: No acute change of serum erythropoietin in response to hypocalcemia or antihypertensive agents in uremic patients. *Nephron* 70: 197-201, 1995.
11. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT: Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 97: 839-844, 1996.