



¿Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina aumentan la prevalencia y severidad de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis?

F. Caravaca, J. L. Pizarro, M. Arrobas y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

Numerosos estudios han sugerido que los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden agravar la anemia en pacientes con insuficiencia renal, provocando incluso resistencia a la acción de la eritropoyetina. El presente estudio fue diseñado para determinar si el tratamiento con IECA juega un papel significativo sobre la prevalencia y severidad de la anemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis.

Se estudiaron 134 pacientes con un aclaramiento de creatinina (Ccr) inferior a 30 ml/min/1,73 m², que nunca habían sido tratado con diálisis o eritropoyetina. Mediante regresión logística múltiple se establecieron los mejores determinantes para un hematocrito (Hct) superior a 30% o inferior a 25%. Las siguientes variables fueron estudiadas: datos demográficos, aclaramiento de creatinina, albúmina, bicarbonato, ferritina, saturación de transferrina, PTH, proteinuria de 24 h., tasa de catabolismo proteico, presencia de procesos comórbidos, diagnóstico de glomerulonefritis, diabetes, poliquistosis renal o nefropatía isquémica frente a otras etiologías; tratamiento con IECA, dosis estandarizada de IECAs, bloqueadores canales del calcio, diuréticos, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales.

El Hct medio del grupo estudiado fue de 31,0 ± 5,4%. Quince pacientes tenían un Hct inferior a 25%, y en 55 era inferior al 30%. Sesenta y siete pacientes recibían tratamiento con IECAs. Por regresión logística múltiple, el mejor determinante para un Hct superior a 30% fue el diagnóstico de nefropatía isquémica (odds ratio 0,143, p = 0,0042). El mejor determinante para un Hct inferior a 25% fue la proteinuria 24 h. (en mg) (odds ratio 1.0002, p = 0,019). No hubo diferencias en el Hct medio entre los 67 pacientes tratados con IECA y los otros 67 no tratados con esta medicación (31,0 ± 5,3 vs 30,9 ± 5,6%). La dosis estandarizada de IECA y el Hct no se correlacionaron en los 67 pacientes tratados con esta medicación.

En conclusión, el tratamiento con IECAs en pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis parece no influir sobre la prevalencia ni severidad de la anemia.

Palabras clave: **Anemia. Inhibidores enzima conversión. Insuficiencia renal crónica.**

Recibido: 7-IV-99.

En versión definitiva: 21-VI-99.

Aceptado: 27-VI-99.

Correspondencia: Dr. Francisco Caravaca

Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
06080 Badajoz

DOES ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-INHIBITOR THERAPY INFLUENCE THE PREVALENCE AND SEVERITY OF ANEMIA IN PREDIALYSIS RENAL FAILURE PATIENTS?

SUMMARY

Even though erythropoietin (EPO) deficiency is the main factor implicated in the anemia secondary to renal failure, many other factors can influence its severity. Among these factors, ACE-inhibitors have been shown to aggravate the anemia or to cause resistance to rHuEPO therapy. This study was designed to determine if ACE-inhibitors play any independent and significant role in the severity of the anemia in advanced renal failure patients.

The study group consisted of 134 patients with creatinine clearance less than 30 ml/min who had never been treated with rHuEPO or dialysis. Multiple logistic regression analysis was utilized to establish the best determinants for a hematocrit (Hct) less than 30% or Hct less than 25%. The variables included in the model were: demographics, Ccr, albumin, bicarbonate, ferritin, transferrin saturation, PTH, 24 h. urine protein excretion, the diagnosis of glomerulonephritis vs other, diabetes vs other, polycystic kidney disease vs other, vascular renal disease vs other, ACE-inhibitors, standardized dose of ACE-inhibitors, calcium-channel blockers, diuretics, antiplatelet or anticoagulant prescriptions.

The mean Hct was $31,0 \pm 5,4\%$. Fifteen patients had Hct less than 25%, and in 55 the Hct was less than 30%. Sixty-seven patients were on ACE-inhibitors. The main determinants for a Hct less than 25% was the 24 h. urinary protein excretion in mg (odds ratio: 1,0002; $p = 0.019$). The main variable which fitted the best equation for a Hct less than 30% was the diagnosis of renal vascular disease (odds ratio: 0.143; $p = 0.0042$). The prescription or dosage of ACE-inhibitors were not related to the severity of anemia in the whole group or in each subgroup according to the cause of renal failure.

In conclusion, ACE-inhibitor prescription does not appear to play any significant role in the severity of the anemia of end-stage renal failure patients when it is weighed against other potential influences.

Key words: *Anemia. Angiotensin-converting enzyme-inhibitors. Chronic renal failure.*

INTRODUCCION

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son en la actualidad uno de los principales recursos terapéuticos para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica de diversas etiologías¹⁻³. Algunos estudios han sugerido que estos fármacos podrían agravar la anemia en pacientes con insuficiencia renal, provocando incluso resistencia a la acción de la eritropoyetina recombinante⁴⁻¹¹.

La anemia secundaria a la insuficiencia renal avanzada es una de las causas más importantes de morbilidad en estos pacientes. El principal mecanismo patogénico de su desarrollo es el déficit relati-

vo de EPO, aunque otros factores pueden influir en su severidad.

El presente estudio fue diseñado para intentar establecer si el tratamiento con IECA juega un papel significativo e independiente sobre la prevalencia y severidad de la anemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 134 pacientes (edad media 65 ± 12 años, 70 mujeres y 64 hombres) remitidos a la consulta prediálisis, que fueron consecutivamente incluidos en el estudio con los siguientes criterios: tener

un aclaramiento de creatinina (Ccr) inferior a 30 ml/min/1,73 m², no haber sido tratado con diálisis, eritropoyetina o medicación citotóxica o inmunosupresora; ausencia de historia reciente de hemorragias, neoplasias o procesos infecciosos o inflamatorios activos.

La causa de la insuficiencia renal fue: glomerulonefritis primarias o secundarias (35), nefropatía diabética (36), enfermedad vascular o nefropatía isquémica (20), poliquistosis (11), nefropatía intersticial (20), no filiada (12). Los criterios diagnósticos de nefropatía isquémica fueron: la atrofia renal uni- o bilateral secundaria a lesiones ateroscleróticas de las arterias renales demostradas mediante arteriografía, eco-doppler o TAC helicoidal.

A través de la entrevista personal o historia clínica se recogieron los siguientes datos que fueron incluidos en el estudio: procesos comórbidos asociados, tratamiento con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores de los canales del calcio, antiagregantes o anticoagulantes orales.

Se recogieron los datos bioquímicos correspondientes a la primera revisión, en los que se incluía: hemograma (Coulter), bioquímica general (Hitachi, Boehringer), proteinuria en orina de 24 h., aclaramiento de creatinina corregido a superficie corporal 1,73 m², hierro, transferrina, ferritina, bicarbonato venoso, PTH intacta y el equivalente proteico de la generación de urea (PNA) de acuerdo a las fórmulas combinadas de Cottini y cols., y Maroni y cols., según la descripción de Bergström y cols.¹².

La dosis diaria de los diferentes IECA fue estandarizada de acuerdo a sus características farmacológicas. De esta forma, 75 mg captopril al día se consideró como uno, al igual que 10 mg de enalapril o lisinopril, o 2,5 mg de quinapril, etc.

Mediante regresión logística múltiple se determinaron los mejores predictores sobre la presencia de un hematocrito superior a 30% (valor de la variable 0), o inferior a 25% (valor de la variable 1). Las variables independientes estudiadas fueron: edad, sexo, diagnóstico de glomerulonefritis vs otras, nefropatía diabética vs otras, poliquistosis renal vs otras, nefropatía isquémica vs otras, presencia de diabetes mellitus o no, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, patología infecciosa o inflamatoria crónica, creatinina, proteinuria 24 h., saturación transferrina, ferritina, albúmina, PTH, aclaramiento creatinina corregido a 1,73 m², PNA, tratamiento con IECA, dosis estandarizada IECA, bloqueantes canales de calcio, antiagregantes o anticoagulantes. Para construir el modelo definitivo se tuvo en cuenta: una $p < 0,20$ en la regresión univariable, la colinearidad entre variables, y por último la Cp de Mallows (cociente

entre la dispersión residual de cada modelo reducido y la varianza residual del modelo máximo posible).

Para la comparación de medias se utilizó el test de Student para datos no apareados, o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (en variables sin distribución normal). Para la comparación entre más de dos medias se utilizó el test ANOVA. Para la correlación entre variables continuas se utilizó el test de Pearson. Los datos vienen expresados en media y desviación estándar.

RESULTADOS

Las características del grupo estudiado se resumen en las tablas I y II. El hematocrito medio fue de 31,0 ± 5,4%. Cincuenta y cinco pacientes (41%) tenían un Hct inferior a 30% y 15 (11%) tenían un Hct inferior a 25%.

Hubo una correlación positiva entre el Hct y el aclaramiento de creatinina corregido a 1,73 m² ($r =$

Tabla I. Características bioquímicas del grupo estudiado

Urea (mg/dl)	177 ± 53
Cr (mg/dl)	5,45 ± 1,82
Ccr (ml/min/1,73 m ²)	13,7 ± 4,7
Hematocrito (%)	31,0 ± 5,4
Hemoglobina (g/dl)	10,35 ± 1,82
VCM (fl)	89,9 ± 6,3
HCM (pg)	30,1 ± 2,6
Ferritina (ng/ml)	169 ± 186
Sat. transferrina (%)	26,3 ± 14,2
Albúmina (g/dl)	3,60 ± 0,43
Tasa catabolismo proteico (g/kg/día)	0,89 ± 0,29
Proteinuria 24 h. (mg)	2.603 ± 2.314
PTH intacta (pg/ml)	309 ± 250
Bicarbonato (mEq/l)	20,1 ± 3,2

Tabla II. Número de pacientes con procesos comórbidos y en tratamiento con las diversas medicaciones incluidas como variables

	Número de pacientes
Diabetes	55
Cardiopatía	38
EPOC	9
Bloqueantes canales calcio	69
IECAs	67
Diuréticos	94
Antiagregantes plaquetarios	29
Anticoagulantes	4

0,24, $p = 0,004$) (fig. 1). También se observó una correlación negativa entre el Hct y la proteinuria de 24 h. ($r = 0,18$, $p = 0,03$).

Agrupados los pacientes según la etiología de la insuficiencia renal (glomerulonefritis, nefropatía diabética, poliquistosis, nefropatía isquémica y otras etiologías), se observó diferencias significativas en el Hct medio ($p = 0,01$, ANOVA) (fig. 2). Aquellos pacientes diagnosticados de nefropatía isquémica tenían un Hct medio más elevado, aunque en la comparación *post hoc* sólo hubo significación estadística entre los pacientes con nefropatía isquémica y aquellos diagnosticados de glomerulonefritis ($p < 0,05$, test de Scheffe).

El volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media fueron normales en el conjunto de pacientes ($89,9 \pm 6,3$ fl; $30,1 \pm 2,6$ pg). La saturación de transferrina media fue del $26,3 \pm 14,2\%$ y la ferritina sérica de 169 ± 186 ng/ml. La concentración media de ferritina sérica fue significativamente menor en los pacientes con Hct superiores a 30% (141 ± 165 vs 209 ± 208 , $p = 0,024$, test de Kruskal-Wallis).

La concentración media de PTH no fue significativamente diferente entre aquellos pacientes que tenían un Hct superior o inferior al 30% (315 ± 277 vs 301 ± 207 pg/ml). No se observó diferencias en el Hct medio entre los 19 pacientes que presentaban un hiperparatiroidismo severo ($PTH > 500$ pg/ml) y el resto ($30,5 \pm 6,2$ vs $31,0 \pm 5,4\%$). La concentra-

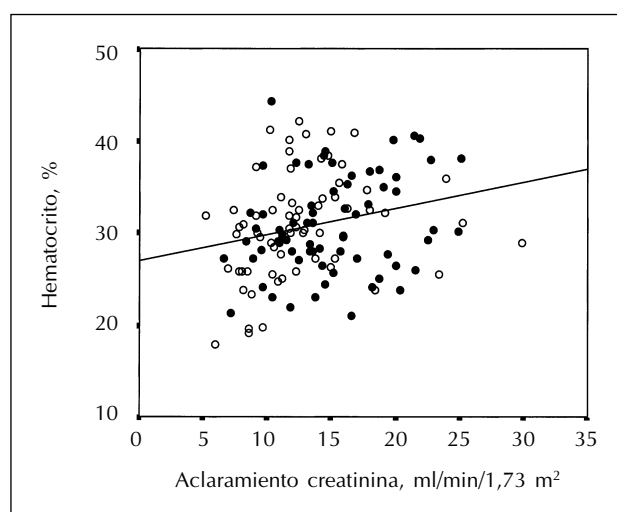


Fig. 1.—Correlación entre el hematocrito y función renal. En el gráfico se distingue a los pacientes tratados con IECA (círculos negros), de los no tratados con esta medicación (círculos blancos). La recta de regresión del conjunto de pacientes (línea continua) es similar y superponible a la de cada uno de los dos subgrupos (no mostradas). $R = 0,24$, $p = 0,004$.

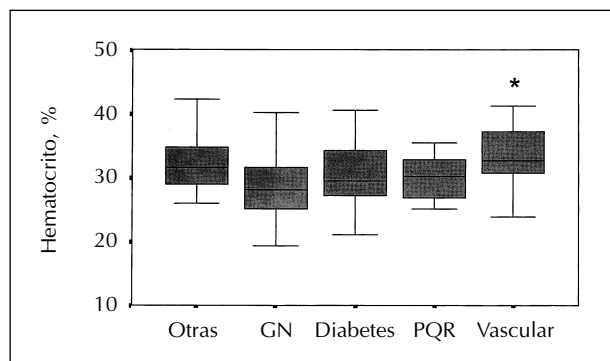


Fig. 2.—Media y distribución del hematocrito en cada uno de los subgrupos según la etiología de la insuficiencia renal. * $p < 0,05$, test de Scheffe entre grupo con nefropatía isquémica (vascular) y grupo diagnosticado de glomerulonefritis (GN).

ción media de albúmina sérica fue similar entre los pacientes con Hct superior o inferior a 30%, aunque la albúmina sérica en aquellos con Hct inferior a 25% estaba significativamente disminuida ($3,38 \pm 0,52$ vs $3,63 \pm 0,41$ g/dl, $p = 0,038$).

No hubo diferencias en el Hct medio entre los 67 pacientes tratados con IECA y los otros 67 no tratados con esta medicación ($31,0 \pm 5,3$ vs $30,9 \pm 5,6\%$). La dosis estandarizada media de IECA fue de $0,98 \pm 0,53$, no observándose correlación significativa entre esta dosis estandarizada y el Hct en los 67 pacientes tratados con esta medicación. Todos los pacientes tratados con IECA llevaban al menos tres meses con esta medicación.

En la tabla III se muestra los Hct medios en cada subgrupo según la etiología de la insuficiencia renal y el tratamiento o no con IECAs.

Tabla III. Hematocrito medio y número de pacientes tratados o no con IECAs según subgrupos etiológicos de insuficiencia renal

	Con IECAs*	Sin IECAs
Glomerulonefritis	$30,4 \pm 6,2\%$ (n = 17)	$27,8 \pm 5,2\%$ (n = 18)
Nefropatía diabética	$30,2 \pm 5,2\%$ (n = 28)	$30,8 \pm 3,8\%$ (n = 8)
Poliquistosis	$28,7 \pm 3,7\%$ (n = 5)	$31,2 \pm 3,4\%$ (n = 6)
Nefropatía isquémica	$33,0 \pm 2,7\%$ (n = 6)	$33,8 \pm 5,9\%$ (n = 14)
Otras nefropatías	$34,1 \pm 5,3\%$ (n = 21)	$30,9 \pm 5,7\%$ (n = 11)

*No existe diferencias estadísticamente significativas en la comparación del Hct entre tratados o no con IECAs en ninguno de los subgrupos.

Por regresión logística múltiple, el mejor determinante para un Hct superior a 30% (valor de la variable 0) fue el diagnóstico de nefropatía isquémica (log. Máxima verosimilitud $-83,79$, $p = 0,0007$; odds ratio $0,143$; $p = 0,0042$; IC 95% $0,038-0,543$). El mejor determinante para un Hct inferior a 25% fue la proteinuria 24 h. (en mg) (log. Máxima verosimilitud $-46,08$, $p = 0,019$; odds ratio $1,0002$; IC odds ratio $1,000004-1,00039$).

No se observó correlación estadística entre la proteinuria de 24 h. y la ferritina sérica ($r = 0,02$), saturación de transferrina ($r = 0,04$) o volumen corpuscular medio ($r = 0,01$). Tampoco alcanzó significación estadística la correlación entre Hct y albúmina plasmática ($r = 0,12$, $p = 0,15$).

DISCUSION

Los resultados de este estudio se pueden resumir en: 1) una anemia significativa (Hct $< 30\%$) está presente en un 40% de los pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis, aunque sólo un 11% muestra anemia severa (Hct $< 25\%$); 2) la severidad de la anemia se correlacionó con el grado de severidad de la insuficiencia renal; 3) el diagnóstico de nefropatía isquémica por un lado, y la severidad de la proteinuria por otro, determinaron los rangos de severidad de esta anemia; 4) el tratamiento con IECAs no influyó de forma significativa en su prevalencia y severidad.

Se ha sugerido que el tratamiento con IECAs podría favorecer el desarrollo de anemia en pacientes con insuficiencia renal⁴⁻¹¹, y trasplantados renales^{13,14}. En sujetos sanos, la administración prolongada de IECAs reduce las concentraciones de EPO, aunque sin efecto sobre los parámetros hematológicos¹⁵. La administración de IECA a pacientes trasplantados renales ha demostrado ser un tratamiento eficaz para la corrección de la eritrocitosis postrasplante^{16,17}. La coadministración de azatioprina es una constante en aquellos trasplantados que desarrollan anemia potencialmente atribuible al tratamiento con IECAs^{18,19}.

Por lo anteriormente expuesto se puede deducir que los IECAs podría influir sobre la eritropoyesis, siempre y cuando ésta estuviera previamente alterada tanto por un sobreestímulo (eritrocitosis postrasplante), como por una inhibición (insuficiencia renal o tratamiento con azatioprina).

El principal mecanismo de acción de los IECAs en la corrección de la eritrocitosis postrasplante se relaciona con el descenso de las concentraciones de eritropoyetina^{16,17}. El estímulo basal del sistema renina-angiotensina parece ser la característica dife-

renciadora en aquellos pacientes en hemodiálisis que mantienen de forma espontánea un hematocrito superior al 30% frente al resto de los pacientes anémicos²⁰. Cuando a estos pacientes se les estimula la renina mediante depleción de volumen, se observa un incremento de las concentraciones de EPO superior al 100%. Cuando se estimula la secreción de renina mediante la administración de captopril no se observa modificaciones en la concentración de EPO. Estos datos sugieren que la angiotensina II podría ser un importante estímulo sobre la producción de EPO. La abolición de un estímulo extra sobre la producción de EPO sería uno de los principales mecanismos por los que los IECAs favorecerían el desarrollo de anemia en pacientes con insuficiencia renal.

Sin embargo, no todos los pacientes con insuficiencia renal tienen la capacidad de mantener niveles apropiados de EPO con o sin sobrestímulo sobre su producción. El tratamiento con IECAs podría provocar una resistencia relativa a la acción de la rHuEPO⁷⁻¹¹, aunque el tema es controvertido²¹⁻²⁴. Una pregunta obvia es: ¿cómo actúan los IECA modificando la producción de células eritroides por mecanismos independientes de la EPO? Se ha demostrado que la administración de IECA a sujetos sanos incrementa más de cinco veces las concentraciones plasmáticas del tetrapéptido, N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP)^{25,26}. Este péptido es un regulador (inhibidor) natural de la hematopoyesis a través del control proliferativo de la célula madre pluripotencial y de los progenitores más inmaduros²⁷⁻²⁹. El Ac-SDKP es hidrolizado mediante el enzima de conversión de la angiotensina, y su inhibición mediante IECAs, reduce en un 90-99% la degradación de este péptido regulador, incrementando sus concentraciones plasmáticas.

A pesar del potencial efecto negativo que estos fármacos podrían tener sobre la eritropoyesis, los resultados de este estudio no sugieren que jueguen un papel significativo en la prevalencia o severidad de la anemia, al menos cuando se tiene una insuficiencia renal avanzada prediálisis, y con las limitaciones de interpretación propias de un estudio transversal.

Además del déficit relativo de EPO, la inhibición directa de algunas toxinas urémicas (poliaminas) sobre la maduración y diferenciación de las células eritropoyéticas es otro de los importantes mecanismos patogénicos de la anemia secundaria a la insuficiencia renal³⁰. Un insuficiente tratamiento de diálisis ha sido implicado en la resistencia parcial o total a la acción de la rHuEPO³¹. Se podría, por tanto, especular con la posibilidad de que un incremento del inhibidor natural Ac-SDKP secundario

al tratamiento con IECA tuviera unos efectos clínicamente más llamativos en pacientes con uremia terminal o insuficientemente tratada.

La hipoxia renal es un potente estímulo sobre la secreción de EPO³². Este hecho ayudaría a explicar la menor tendencia a padecer anemia en aquellos pacientes diagnosticados de nefropatía isquémica. Sin embargo, un hallazgo inesperado de este estudio fue la relación entre la severidad de la anemia y la magnitud de la proteinuria de 24 h. Por los datos del estudio no es posible establecer si la severidad de la proteinuria era consecuencia de la severidad de la anemia, o al contrario. La corrección de la anemia mediante rHuEPO en pacientes prediálisis no parece modificar sustancialmente la proteinuria de 24 h. (observación personal). Tampoco parece relacionado con el estado de los depósitos de hierro (no relación entre proteinuria y ferritina sérica, saturación de transferrina o volumen corpuscular). El origen de esta relación podría ser un artefacto estadístico. La nefropatía isquémica y otras nefropatías probablemente vasculares (nefroangiosclerosis), que se clasificaron en el subgrupo de etiología desconocida, tenían una menor proteinuria. De este modo, una menor proteinuria no sería por sí misma un factor determinante de la anemia menos severa, sino una característica de unos subgrupos etiológicos que sí parecen tener más razones clínicas para tener una anemia de menor severidad. De hecho, cuando se estudia la relación entre el hematocrito y la proteinuria de 24 h. en los dos subgrupos con mayor proteinuria (glomerulonefritis y diabetes), se pierde la relación estadística entre estos dos parámetros ($r = 0,13$, $p = 0,30$).

En conclusión, la prescripción de IECAs en pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis no parece influir sobre la prevalencia ni severidad de la anemia.

BIBLIOGRAFIA

- Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23: 647-655, 1983.
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76: 612-619, 1985.
- Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41: 912-919, 1992.
- Hirakata H, Onayama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T: Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 4: 355-360, 1984.
- Hirakata H, Onayama 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.
- Kamper AL, Nielsen OJ: Effect of enalapril in haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scan J Clin Invest* 50: 611-618, 1990.
- Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, Aoki J, Sugito K, Nakamura S, Ikeda M, Oikawa T, Fujinami T, Kawahara H: Angiotensin-converting enzyme inhibitor and anemia in a patient undergoing hemodialysis. *Nephron* 59: 334-335, 1991.
- Nomura S, Sasaki T, Kitano Y, Osawa G: Effects of ACE inhibitor on renal anemia in predialysis patients. *Nephron* 73: 336-337, 1996.
- Castillo N, Rivero A, García J: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on anemia and erythropoietin requirements in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 13: 257-259, 1997.
- Walter J: Does captopril decrease the effect of human recombinant erythropoietin in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 8: 1428, 1993.
- Teruel JL, Fernández Juárez G, Marcen R, Nogueira J, Ortuño J: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on anemia in hemodialyzed patients. *Nephron* 73: 113, 1996.
- Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44: 1048-1057, 1993.
- Gossmann 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.
- Sizeland PC, Bailey RR, Lynn KL, Robson RA: Anemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in renal transplant recipients. *J Cardiovasc Pharmacol* 16 (Supl. 7): S117-S119, 1990.
- 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.
- Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Rogada AG, Oppenheimer F, Andreu J: Efficacy of captopril on posttransplant erythrocytosis. Long-term follow-up. *Transplantation* 58: 311-314, 1994.
- Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, Schena A, Stallone G, Giorgino F, Schena FP: Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 64: 913-918, 1997.
- Gossmann J, Kachel HG, Schoeppe W, Scheuermann EH: Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Transplantation* 56: 585-589, 1993.
- Vlahakos DV, Canzanella VJ, Madaio MP, Madias EN: Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 17: 199-205, 1991.
- Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachojannis JG: Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 43: 53-59, 1995.
- Cruz DN, Perazella MA, Abu-Alfa AK, Mahnensmith RL: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic hemodialysis patients: any evidence of erythropoietin resistance? *Am J Kidney Dis* 28: 535-540, 1996.
- Charytan C, Goldfarb-Rumyantzev A, Wang YF, Schwenk MH, Spinowitz BS: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on response to erythropoietin therapy in chronic dialysis patients. *Am J Nephrol* 18: 498-503, 1998.
- Conlon PJ, Albers F, Butterly D, Schwab SJ: ACE inhibitors do not effect erythropoietin efficacy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1358, 1994.

F. CARAVACA y cols.

24. Sánchez Tomero JA: ACE inhibitors do not decrease rHuEpo response in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1476, 1995.
25. Azizi M, Ezan E, Nicolet L, Grognet JM, Menard J: High plasma level of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: a new marker of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 30: 1015-1019, 1997.
26. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Gognet JM, Lenfant M, Corvol P, Menard J: Acute angiotensin-converting enzyme inhibitor increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 97: 839-844, 1996.
27. Guigon M, Bonnet D: Inhibitory peptides in hematopoiesis. *Exp Hematol* 23: 477-481, 1995.
28. Bonnet D, Lemoine FM, Pontvert-Delucq S, Baillou C, Najman A, Guigon M: Direct and reversible inhibitory effect of the tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys-pro (seraspenide) on the growth of human CD34+ subpopulation in response to growth factors. *Blood* 82: 3307-3314, 1993.
29. Bonnet D, Lemoine FM, Khoury E, Pradelles P, Najman A, Guigon M: Reversible inhibitory effects and absence of toxicity of the tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys Pro (AcSDKP) in human long-term bone marrow culture. *Exp Hematol* 20: 1165-1169, 1992.
30. Kushner DS, Beckman BS, Fisher JW: Do polyamines play a role in the pathogenesis of the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 36: 171-174, 1989.
31. 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.
32. Eckardt KU: Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 67: 7-23, 1994.



MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGÍA

Director: F. Camacho Martínez


Subdirectores: A. Aliaga, A. R. Kaminsky, J. M.^a Mascaró Ballester

Distribución: Dermatólogos

Periodicidad: Bimestral. 6 números al año

Monografías en las que se abordan de forma completa y actualizada los temas punteros de la Dermatología práctica, para lo cual prestan su colaboración las personalidades más destacadas de cada área, aunándose en muchas ocasiones escuelas españolas, con alemanas, francesas, estadounidenses.

PUBLICACIONES
PERIODICAS

Si desea suscribirse a la revista MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGÍA, llame a este teléfono
Rodolfo Ruiz o Felicidad Rey:
 91 358 86 57



AULA MEDICA
EDICIONES