

Efectos cardiovasculares de la eritropoyetina

J. L. Teruel, J. Pascual y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Hace más de 20 años, Neff y cols. publicaron que la transfusión de concentrados de hematies a enfermos tratados con hemodiálisis periódicas se asociaba a un descenso del índice cardíaco y a un aumento de la tensión arterial y de las resistencias vasculares periféricas¹. Son los mismos efectos hemodinámicos que se han descrito en los últimos años tras la administración de eritropoyetina humana recombinante (EPO-rh) a enfermos urémicos.

La corrección parcial de la anemia con EPO-rh se asocia a una disminución del alto gasto cardíaco basal que tienen estos enfermos². Se reduce, por tanto, el trabajo del ventrículo izquierdo y hay una regresión hacia la normalidad tanto del tamaño ventricular como del grosor del miocardio³. Estas acciones cardiovasculares de la EPO-rh están ampliamente reconocidas, son beneficiosas y no plantean, por tanto, ningún problema clínico.

Por el contrario, el aumento de la tensión arterial se considera el principal efecto secundario de la EPO-rh. Se manifiesta clínicamente por la aparición de hipertensión arterial *de novo* o por el empeoramiento de una hipertensión preexistente. Es una complicación frecuente, observada en la tercera parte de los enfermos con insuficiencia renal crónica tratados con EPO-rh.

Han transcurrido cinco años desde el comienzo de la utilización clínica de la EPO-rh y todavía hay aspectos referidos a su acción sobre la tensión arterial que en nuestra opinión son controvertidos. Tres de estos aspectos van a ser considerados a continuación.

1. ¿Tiene el tratamiento con EPO-rh una acción fundamentalmente hipertensiva?

Para intentar responder a esta cuestión hemos estudiado la evolución de la tensión arterial en 30 enfermos hipertensos, tratados con hemodiálisis periódicas, que recibieron EPO-rh durante un año (dosis inicial, 40-50 UI/kg i.v. posthemodiálisis). Se consideró hipertensos a estos enfermos porque precisaban medicación antihipertensiva para control de la tensión arterial.

Los resultados están representados en la figura 1. Du-

rante el primer año de administración de EPO-rh, la hipertensión arterial empeoró en la tercera parte de los enfermos y fue preciso, por tanto, aumentar la dosis y el número de fármacos antihipertensivos. Sin embargo, en la mitad de ellos (47 % a los 12 meses), la hipertensión arterial mejoró durante el primer año de tratamiento con EPO-rh, necesitando una dosis menor de drogas antihipertensivas. En 12 enfermos (40 %) se pudo incluso suspender el tratamiento hipotensor. Es decir, la prevalencia de hipertensión arterial disminuyó progresivamente hasta ser del 60 % en el control del año.

Así, pues, la administración de EPO-rh a enfermos hipertensos tratados con hemodiálisis produjo un agravamiento de la hipertensión arterial en la tercera parte de los pacientes, pero en una proporción mayor de enfermos la hipertensión arterial mejoró. El tratamiento con EPO-rh no tiene, pues, un efecto homogéneo sobre la tensión arterial, y la EPO-rh no puede ser considerada una droga con efectos exclusivamente hipertensivos.

Desde un punto de vista teórico, la administración de EPO-rh a enfermos urémicos puede tener un doble efecto sobre los parámetros que determinan la tensión arterial. Tras la corrección parcial de la anemia con EPO-rh, disminuye el gasto cardíaco y aumentan las resistencias vasculares periféricas, sin modificaciones en el volumen circulatorio. De las variaciones relativas entre dichos factores dependerá que la tensión arterial aumente, disminuya o no se modifique⁴.

2. El aumento de la tensión arterial observado en algunos enfermos, ¿puede ser considerado exclusivamente como una consecuencia del aumento del hematócrito?

En la mayoría de los casos el aumento de la tensión arterial suele producirse durante los primeros meses de tratamiento, coincidiendo con el período de mayor incremento del hematócrito^{5,6}. Además, en algunos estudios se ha observado una relación entre la aparición de hipertensión arterial y la velocidad de corrección de la anemia^{7,8} o el hematócrito final alcanzado^{9,10}. Numeros autores consideran, por tanto, que el aumento de la tensión arterial es debido al incremento del hematócrito.

El aumento de la concentración de hemoglobina conlleva una disminución de la vasodilatación hipóxica, típica de los estados anémicos, y un aumento de la viscosi-

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

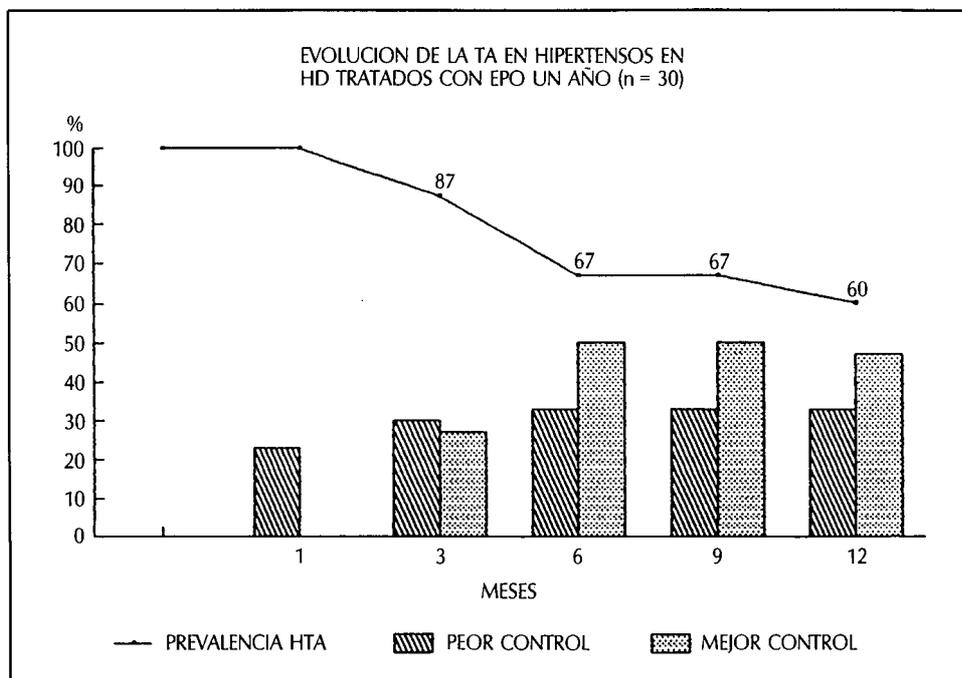


Fig. 1.—Evolución de la prevalencia de hipertensión arterial y del grado de control de la misma en 30 enfermos hipertensos en hemodiálisis tratados con EPO-rh durante un año. Se ha establecido que un enfermo era hipertenso cuando necesitaba la administración de drogas antihipertensivas para control de la tensión arterial. Se ha considerado que el control de la hipertensión arterial era mejor o peor en cada momento evolutivo según que la dosis de medicación antihipertensiva fuera respectivamente menor o mayor que la que estaba recibiendo antes de ser tratado con EPO-rh.

dad de la sangre. El incremento del hematócrito puede ser, por tanto, el responsable del aumento de las resistencias vasculares periféricas detectado en los enfermos urémicos tras la administración de EPO-rh.

Sin embargo, hay datos clínicos y experimentales que apoyan la posibilidad de que el aumento de la tensión arterial objetivado en algunos enfermos no sea debido exclusivamente a la mejoría de la anemia.

Se han descrito casos con aumentos severos de la tensión arterial en ausencia de modificaciones del hematócrito^{11,12}. Además, en un estudio realizado por nosotros, pudimos detectar la existencia de un subgrupo de enfermos que experimentaron un empeoramiento de la hipertensión arterial durante el primer mes de tratamiento con EPO-rh, momento en el cual el incremento del hematócrito era mínimo¹³.

Un procedimiento para averiguar si las variaciones de la tensión arterial durante el tratamiento con EPO-rh pueden ser atribuidas exclusivamente al aumento del hematócrito consiste en analizar lo que sucede cuando se utilizan otros tratamientos para la anemia.

Hemos estudiado la evolución de la tensión arterial en 25 enfermos que fueron transfundidos con concentrados de hematíes por anemia severa, sin evidencia clínica de hemorragia o hipovolemia (datos no publicados). El hematócrito aumentó bruscamente tras la transfusión ($19,7 \pm 2$ vs $29,5 \pm 3,6$). Sin embargo, ni la tensión arterial prediálisis, ni la prevalencia de hipertensión arterial, ni la dosis de medicación antihipertensiva experimentaron incremento alguno en los tres meses siguientes a la transfusión. Resultados similares han sido publicados por otros autores¹⁴.

En otro estudio hemos analizado el comportamiento de la tensión arterial tras la corrección gradual de la anemia mediante administración de hierro intravenoso a enfermos hemodializados con anemia ferropénica o de decanoato de nandrolona a enfermos con anemia no ferropénica. Estos dos grupos fueron comparados con un tercer grupo constituido por enfermos tratados con EPO-rh i.v. Los tres grupos eran homogéneos en lo que se refiere al grado y velocidad de corrección de la anemia y a la prevalencia de hipertensión arterial. Durante los seis meses que duró el seguimiento solamente objetivamos un empeoramiento de la hipertensión arterial en el grupo de enfermos tratados con EPO¹⁵.

Así, pues, ni la corrección brusca de la anemia mediante transfusión ni su corrección gradual con hierro intravenoso o anabolizantes provocan alteraciones de la tensión arterial objetivables desde el punto de vista clínico.

Otro argumento clínico en contra de que la hipertensión arterial secundaria al tratamiento con EPO-rh sea debida exclusivamente a la mejoría de la anemia, es la constatación de que el cambio de vía de administración de la EPO-rh (de intravenosa a subcutánea) puede mejorar el control de la tensión arterial en algunos enfermos, sin que ello pueda relacionarse a variaciones del hematócrito.

En un grupo de 13 enfermos que estaban siendo tratados con EPO-rh por vía intravenosa hacia más de un año, y que necesitaban todos ellos tratamiento antihipertensivo para control de la tensión arterial, hemos analizado la evolución de la tensión arterial al administrar la EPO-rh por vía subcutánea. La dosis subcutánea de EPO-rh fue un 70 % de la dosis intravenosa de mantenimiento. Seis meses después fue posible retirar la medicación antihipertensiva.

pertensiva en cinco de estos enfermos y reducir la dosis en seis de los ocho restantes, sin que se produjeran modificaciones significativas del hematocrito¹⁶.

La farmacocinética de la EPO-rh es muy diferente según la vía de administración. No sería, pues, extraño que alguno de sus efectos farmacológicos fueran distintos según se utilice la vía intravenosa o la subcutánea. La experiencia existente hasta el momento actual indica que la utilización de la EPO-rh por vía subcutánea no previene el aumento de la tensión arterial en enfermos con insuficiencia renal crónica¹⁷. Faltan estudios comparativos que analicen si hay diferencias entre la vía intravenosa y la subcutánea con respecto a la incidencia o severidad de este efecto secundario.

Los resultados de nuestro estudio indican que la administración de EPO-rh por vía subcutánea puede mejorar el control de la tensión arterial en enfermos que permanecían hipertensos cuando se utilizaba la vía intravenosa y que este efecto hemodinámico se produce sin variaciones del hematocrito.

También hay datos experimentales que sugieren que la EPO-rh puede tener una acción vasoconstrictora directa. La administración de EPO-rh a ratas Wistar normotensas provoca un aumento de la tensión arterial sin modificaciones del hematocrito¹⁸. La EPO-rh ejerce una acción contráctil directa sobre vasos renales y mesentéricos aislados de rata¹⁹ y aumenta la concentración del calcio ci-

tosólico en plaquetas²⁰. Recientemente se ha comprobado que una dosis única de EPO-rh produce una disminución del flujo sanguíneo muscular, mediada por el calcio intracelular²². En la superficie de las células endoteliales se ha detectado la existencia de receptores específicos para la eritropoyetina, cuya función fisiológica está por determinar, pero que lógicamente no debe estar relacionada con el efecto sobre la eritropoyesis²³.

Todos estos datos clínicos y experimentales indican que es posible que la EPO-rh tenga acciones hemodinámicas directas independientes de su acción sobre la médula ósea.

3. ¿Es posible predecir la respuesta de la tensión arterial en un enfermo determinado?

La hipertensión arterial previa es considerada en estos momentos el principal factor de riesgo de sufrir un aumento de la tensión arterial tras el tratamiento con EPO-rh^{5,7,24}. La mayoría de los pacientes que han tenido complicaciones importantes en este sentido eran hipertensos antes de comenzar el tratamiento con EPO-rh.

Nosotros hemos analizado la influencia de la existencia o no de hipertensión arterial previa sobre la evolución de la tensión arterial en 60 enfermos hemodializados que han sido tratados con EPO-rh durante un mínimo de seis meses. Como puede verse en la figura 2, el porcentaje de

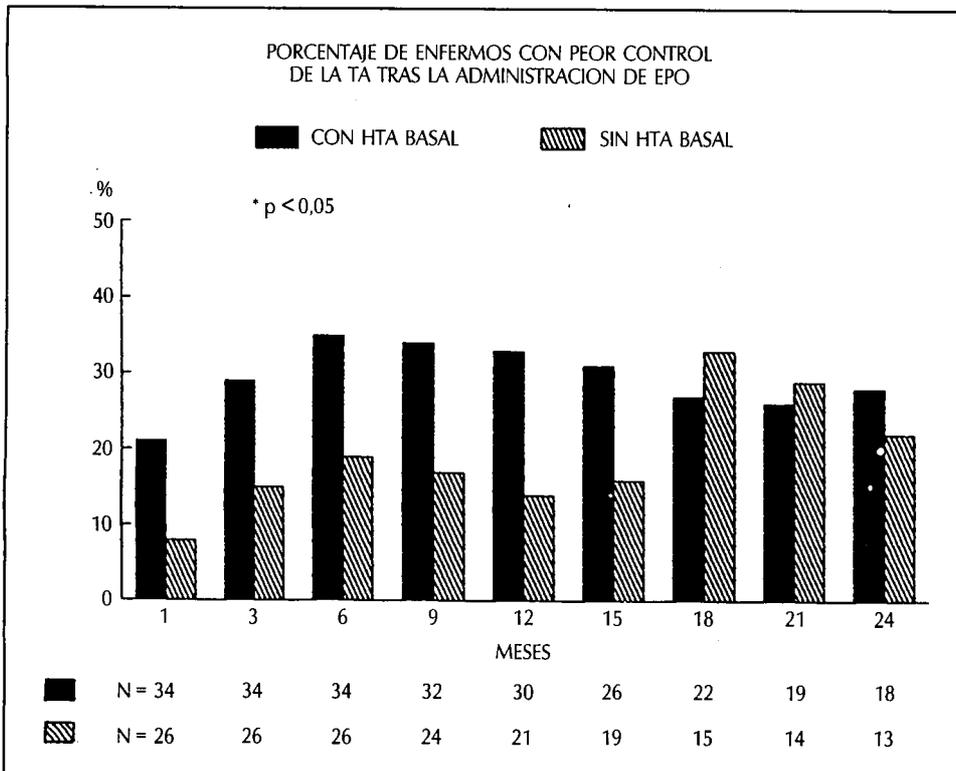


Fig. 2.—Porcentaje de enfermos con peor control de la tensión arterial tras la administración de EPO-rh según tuvieran o no hipertensión arterial. Al igual que en la figura anterior, se ha considerado en un enfermo con hipertensión arterial previa que el control de la tensión era peor, cuando la dosis de medicación antihipertensiva en un determinado momento evolutivo era mayor que la del período basal. En los enfermos normotensos antes del tratamiento se consideró que el control de la tensión había empeorado cuando necesitaron tratamiento con drogas antihipertensivas. En cada período evolutivo se indica el número de enfermos en riesgo.

enfermos en los cuales ha empeorado el control de la tensión arterial es mayor en el grupo de enfermos con hipertensión previa durante los 15 primeros meses de evolución. La diferencia entre los dos grupos sólo tiene significación estadística en el control del primer mes post-EPO-rh. A partir del año y medio de tratamiento, la existencia de hipertensión arterial previa deja de constituir un factor de riesgo.

Al igual que en otros estudios²⁵⁻²⁹, no hemos podido demostrar una relación entre la evolución de la tensión arterial y el hematócrito inicial, el hematócrito final, el incremento semanal del mismo, la dosis de EPO-rh o la severidad de la hipertensión en el subgrupo de enfermos con hipertensión previa¹³.

En resumen, se puede concluir que la corrección parcial de la anemia mediante la administración de EPO-rh tiene un efecto beneficioso sobre la tensión arterial en la mayor parte de los enfermos urémicos tratados. En la tercera parte de los pacientes, la tensión arterial aumenta, sin que este efecto hemodinámico pueda ser atribuido exclusivamente al incremento del hematócrito. Hay datos clínicos y experimentales que apoyan fuertemente la posibilidad de que la EPO-rh ejerza alguna acción directa a nivel de la microcirculación, independiente de su efecto eritropoyético. La hipertensión arterial previa constituye un factor de riesgo durante los primeros meses de tratamiento. No hemos podido identificar otros factores que permitan predecir la evolución de la tensión arterial tras la administración de EPO-rh a enfermos urémicos.

Bibliografía

- Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G y Swartz Ch: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation*, XLIII:876-883, 1971.
- 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 erythropoietin. *Nephron*, 58:135-137, 1991.
- Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liaño F, Jiménez Mena 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.
- Hori K, Onoyama K y Fujishima M: Analysis of hemodynamic and volume parameters during rHuEPO therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1:399, 1990.
- 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.
- 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.
- Scigalla P, Wiczorek L y Bicker U: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin: European experience. En Garnick MD, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 141-182, 1990.
- Sabotta 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.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown AK 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.
- 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.
- Edmunds ME y Walls J: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet*, 1:352, 1988.
- Baskin S y Lasker N: Erythropoietin-associated hypertension. *N Engl J Med*, 323:999, 1990.
- Teruel JL, Pascual J, Liaño F, Marcén R, Gámez C, Serrano P y Ortuño J: Evolución de la tensión arterial en enfermos tratados con eritropoyetina. Datos clínicos a favor de un mecanismo presor intrínseco. *Nefrología*, XII (suppl. 1):85-93, 1992.
- Williams B, Edmunds ME y Thompson JP: Does increasing haemoglobin concentration and hematocrit have a pressor effect in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, 4:787-791, 1989.
- Pascual J, Teruel JL, Marcén R, Liaño F y Ortuño J: Blood pressure after three different forms of correction of anemia in hemodialysis. *Int J Artif Organs*, 15:353-356, 1992.
- Teruel JL, Navarro J, Pascual J, Gámez C, Liaño F, Marcén M y Ortuño J: Importancia de la vía de administración de la eritropoyetina sobre el control de la tensión arterial en enfermos hipertensos tratados con hemodiálisis. *Nefrología*, XII (suppl. 2):78, 1992.
- Eidemak I, Friedberg MO, Ladefoged SD, Lokkegaard H, Pedersen E y Skielboe M: Intravenous versus subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on haemodialysis and CAPD. *Nephrol Dial Transplant*, 7:526-529, 1992.
- Murray EJ, Jamgotchian N y Murray SS: Erythropoietin hypertension: evidence for direct action on neutral aminoacid uptake and protein synthetic pattern in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol*, 1:497, 1990.
- Heidenreich S, Rahn KH y Zidek W: Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int*, 39:259-265, 1991.
- Van Geet C, Van Damme-Lombaerts R, Vanrusselt M, De Mol A, Proesmans W y Vermylen J: Recombinant human erythropoietin increases blood pressure, platelet aggregability and platelet free calcium mobilisation in uraemic children: A possible link? *Throm Haemost*, 64:7-10, 1990.
- Tepel M, Neusser M, Heidenreich S, Rahn KH y Zidek W: Erythropoietin induced hypertension is caused by direct vasopressor effects on renal resistance vessels and is mediated by increased cytosolic free calcium. *Kidney Int*, 41:495, 1992.
- Buemi M, Vitulo F, Aloisi C, Morabito N, Baldair S, Privitera M, Buemi AL, Cinquegrani M, Allegra A, Bonanno N y Frisina N: Effects of bolus of the rHuEPO on muscle blood flow in patients with ERD. *Kidney Int*, 41:1444, 1992.
- Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, Levinson R y Steiner M: Erythropoietin has a mitogenic and positive effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:5978-5982, 1990.
- 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 multicenter study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:979-987, 1989.
- Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, Yoshikawa Y, Sanaka T, Shinoda A y Morii H: Dose-finding, double-blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin in Japanese patients with end-stage renal disease. *Contr Nephrol*, 76:179-192, 1989.
- 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.
- Spinowitz B: The practical aspects of therapy with rHuEPO. *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):24-28, 1990.
- Canadian Erythropoietin Study Group: Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Br Med J*, 300:573-578, 1990.
- Raine AEG y Roger SD: Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis*, XVIII (suppl. 1):76-83, 1991.