



11237
13
250

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.
Curso de Especialización en Pediatría Médica

MODIFICACIONES ECOCARDIOGRAFICAS
POR EFECTO DE LA APLICACION DE
ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA
(rHuEPO) EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON ANEMIA SECUNDARIA A INSUFICIENCIA
RENAL CRONICA (IRC) EN DIALISIS
PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA
(DCPA)

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DEL ROCIO MORENO GALEANA

Asesor de Tesis: Dr. Jesús Lagunas Muñoz



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE :

1. PRESENTACION	1
2. INDICE	2
3. TITULO DEL PROYECTO.....	3
4. OBJETIVOS DEL PROYECTO	4
5. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	5
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
7. IDENTIFICACION DE VARIABLES E HIPOTESIS	12
8. MATERIALES Y METODOS:	14
UNIVERSO DEL TRABAJO	15
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y NO INCLUSION	16
METODO ESTADISTICO	19
METODO DE ESTUDIO	20
MATERIAL Y TECNICA	21
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
10. IMPLICACIONES ETICAS	26
11. RESULTADOS	27
12. DISCUSION	48
13. CONCLUSIONES	51
14. BIBLIOGRAFIA	53

MODIFICACIONES ECOCARDIOGRAFICAS POR EFECTO DE -
LA APLICACION DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMA
NA (rHuEPO) EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ANE-
MIA SECUNDARIA A INSUFICIENCIA RENAL CRONICA -
(IRC) EN DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULA-
TORIA (DPCA).

OBJETIVO GENERAL

1. Conocer Las Modificaciones Ecocardiográficas por Efecto de la Aplicación de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) - en pacientes pediátricos con Anemia Secundaria a Insuficiencia Renal Crónica en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.
2. Corrección entre variantes ecocardiográficas y las cifras-- de hematocrito y hemoglobina ante la aplicación de eritropoye- tina Recombinante Humana.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

6

La asociación de anemia con daño renal, fué primeramente documentada por Richard Bright hace más de 150 años^(1,2), sin embargo no fué comprendido hasta hace 30 años cuando Ersley señaló que la eritropoyetina era la hormona que regulaba la eritropoyesis⁽³⁾, en 1957 Jacobson demostró que al destruir tejido renal en ratas abolía la producción de eritropoyetina⁽⁴⁾, Naest y House⁽⁵⁾, y otros autores^(6,7) documentaron en ensayos con ratones hipóxicos de igual manera, que al destruir tejido renal los niveles de eritropoyetina eran más bajos que en otras condiciones de anemia. Concluyendo que la anemia estaba en relación a los niveles de eritropoyetina.

Posteriormente se señaló por otros estudios que al perfundir tejido renal con concentraciones menores de $PO_2=54$ incrementaba la producción de eritropoyetina, respondiendo el riñón por el suministro de oxígeno a los tejidos y la cantidad de eritropoyetina circulante. La deficiencia de oxígeno estimula a mensajeros químicos los cuales activan receptores específicos en el riñón para la producción de eritropoyetina^(8;9,10) Así mismo se ha demostrado que la reducción del suplemento de O_2 causa un decremento del flujo sanguíneo renal como disminución del filtrado glomerular y demanda de O_2 ; concluyendo que la disminución del flujo renal por múltiples causas per se no incrementa la producción de eritropoyetina⁽¹¹⁾. Sin embargo la isquemia renal al llegar a un grado crítico conduce a un incremento en la aplicación de la eritropoyetina⁽¹²⁾. El mecanismo preciso de la producción de eritropoyetina aún permanece obscuro.

El sitio de la producción de la eritropoyetina aún no se ha precisado -- del todo, han sido considerados en las células peritubulares intersticiales, células endoteliales capilares, células mesangiales así como el aparato yuxta glomerular⁽¹³⁾. El hígado es el sitio primario de producción de eritropoyetina en la etapa fetal, después del nacimiento toma el mando el riñón con 90% de la producción total dejando al hígado con un 10%, se han reportado otros -

sitios en menores cantidades como macrófagos peritoneales^(14,15,16).

En la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), la causa principal de anemia es la disminución en la producción de eritropoyetina por el riñón. El tipo de anemia normalmente es normocrómica normocítica, aunque también puede encontrarse normocítica hipocrómica, pero ésta se debe a deficiencia de hierro por pérdidas sanguíneas a ingesta deficiente en la dieta. Se han descrito 4 mecanismos para su producción: 1. Deficiencia de Eritropoyetina: La respuesta ordenada y secuencial que se observa en la anemia para incrementar la eritropoyesis medular, se pierde en la enfermedad renal resultando una respuesta submáxima de -- eritropoyetina al estímulo anémico⁽¹⁾; los niveles de eritropoyetina en estos pacientes son de 13 a 21mU/ml a diferencia de los anémicos con funcionamiento renal normal son de 10 a 100 mU/ml⁽¹⁷⁾. 2. Inhibidores ó Metabolitos que suprimen la Eritropoyesis: el suero urémico inhibe la proliferación de la primera línea de unidad eritroide en la síntesis del hemo ó incorporación de la timidina a la médula ósea^(18,19), otras sustancias son hormona paratiroides, espermína y ribonucleasa^(20,21,22). Acortamiento de la supervivencia del eritrocito y 4 Pérdidas Sanguíneas por Defectos Cualitativo Plaquetario presente en la Uremia

Los efectos cardiovasculares provocados por anemia en pacientes con IRC, juegan un papel de suma importancia para la supervivencia de éstos, los niveles de Hb por debajo de 7gr/100ml incrementa el gasto cardíaco, observándose con 3gr/100ml ya no aumentar⁽²³⁾; sin embargo se ha demostrado con niveles de Hb menores de 6gr/100ml en pacientes con anemia renal severa el gasto cardíaco tiende a disminuir probablemente por un efecto inotrópico negativo, dado por la hipoxia miocárdica⁽²⁴⁾. Otros efectos son disminución de la postcarga secundaria al decremento de resistencias periféricas y éstas a su vez por hipoxia tisular y reducción de la viscosidad sanguínea^(23,26). Cardiomegalia y alteraciones en la función miocárdica son frecuentes⁽²⁴⁾ siendo esta última presentada tempranamente en pacientes con IRC⁽²⁶⁾. La anemia, desequilibrio del flujo sanguíneo y

electrolitos, hipertensión arterial, calcificaciones, toxinas urémicas y fistulas arteriovenosas en pacientes bajo hemodiálisis, afectan la función miocárdica⁽²⁴⁾.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo y dilatación, son hallazgos frecuentes en pacientes con IRC. Se han determinado por parámetros ecocardiográficos la función miocárdica y sus modificaciones a la aplicación de (rHuEPO); en un estudio realizado por (Löw I et al 1989) con 13 pacientes en hemodiálisis llevados a cifras de Ht adecuado, reportaron disminución del diámetro al final de la sístole del ventrículo izquierdo (DFSVI), diámetro al final de la diástole de ventrículo izquierdo (DFDVI), volumen al final de la sístole de ventrículo izquierdo (VFSVI), volumen al final de la diástole de ventrículo izquierdo (VFDVI) como marcadores de disminución del tamaño del corazón, disminución del Gasto Cardíaco (GC) representando mejoría del estado hiperdinámico de estos pacientes a anemia secundaria; el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (GPPVI) y septum interventricular (SIV) permanecieron constantes; la contractilidad miocárdica valorada por Fracción de Eyección (FE) y velocidad de acortamiento de fibra circunferencial (VAFC) mejoraron⁽²⁴⁾. En otros estudios realizados por (Kiyotaka S. et al 1990) con pacientes similares encontraron disminución de (DFSVI, DFDVI, VFSVI, VFDVI y GC), sin embargo (SIV y GPPVI) incrementaron, no habiendo cambios en la función contráctil miocárdica⁽²⁷⁾. Un grupo de autores (Verbeelen D. et al 1989) encontraron inexplicablemente un incremento del Gasto Cardíaco en pacientes con Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) llevados a niveles de Ht similares a los grupos anteriores así como disminución de resistencias periféricas⁽²⁸⁾. En un grupo de pacientes 7 de 10 tuvieron evidencia electrocardiográfica de isquemia durante el ejercicio antes de la aplicación terapéutica de rHuEPO desapareciendo 12 meses después de continuar con la terapia⁽²⁹⁾; (Wiserman et al 1989) reportaron este mismo efecto en 8 pacientes bajo hemodiálisis

sis pero con terapia de solo 3 meses⁽³⁰⁾.

9

Actualmente gracias a la ingeniería genética con el reciente desarrollo de la rHuEPO, representa un avance terapéutico en el tratamiento de la anemia asociada a IRC. En 1977 Miyake y col. aislaron una gran cantidad de eritropoyetina de la orina de pacientes con anemia severa y purificado en una aparente homogeneidad⁽¹⁴⁾, sirviendo ésto para conocer su estructura; ahora sabemos que es una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 34,000 con 25% de carbohidratos siendo en la mayoría Ac. Siálico^(14,31); en años recientes - por medio de anticuerpos monoclonales y policlonales y posteriormente RIA, ha sido posible fraccionar la eritropoyetina para determinar la secuencia de aminoácidos; el gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7^(14,31) organizado dentro de 5 exones y 4 intrones, existiendo como una copia en el genoma humano^(31,32). El gen fué encontrado en 1983, la hormona recombinante humana fué probada en ratones y perros por el AMGEN Corporation en 1984-85⁽¹⁴⁾. El primer ensayo clínico se realizó en diciembre de 1985 en pacientes en hemodiálisis⁽³³⁾, posteriormente en una fase III de éste mismo, en noviembre de 1986 confirmando la efectividad de rHuEPO siendo en la mayoría adultos, principalmente en programa de hemodiálisis y pocos en programa de DPCA, utilizando dosis de 75-150U/Kg IV 3 veces a la semana, demostrándose una elevación significativa de Hb, Ht y reticulocitos en un lapso de 3 a 4 semanas de tratamiento^(24,25,27,28,31,33,34,35). Se ha comparado en diversos estudios, las diferentes vías de administración como son: intravenosa, peritoneal y subcutánea del medicamento^(35,36,37).

Los efectos adversos encontrados en los estudios realizados son Hipertensión arterial 10% (Winearls et al 1986), 13.3% (Jacquet et al 1987) ó 22.2% (Eschbach et al 1987)⁽²⁵⁾, trombosis de fístula arteriovenosa 9.3%^(38,39), convulsiones 1.6%, síntomas tipo gripal ó escalofríos después de la inyección 3.2%, deficiencia de hierro y elevación de la cantidad de plaquetas. La

explicación que se ha encontrado para la hipertensión arterial es el cambio en la concentración de Hb con producción de hemoconcentración. Los problemas trombóticos son contribuidos a un incremento en Ht con mayor riesgo sobre todo en los sitios previamente dañados en casos de fístulas arteriovenosas, alteración en la función plaquetaria y reducción en los niveles de proteína C y S plasmáticas.

La impresión de los investigadores es que la mayoría de estos efectos secundarios, se deben al rápido incremento en el Ht y se recomienda una dosificación gradual y adecuada de rHuEPO^(35,37,38,40,41).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

En el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico " La Raza ", se tratan pacientes con Insuficiencia Renal - Crónica y anemia secundaria, la que comunmente se maneja con transfusiones sanguíneas con los riesgos que esto lleva.

Al manejarse con rHuEPO se han contemplado mejoría ecocardiográfica aisladas de la función miocárdica; se desconoce si esa mejoría se debe a una relación directa con niveles de Ht unicamente (es decir - hay correlación).

La utilización de rHuEPO en estos niños tendría una finalidad más en vista que la mejoría de la función miocárdica puede mejorar la sobrevivencia de estos pacientes.

¿ EXISTE RELACION ENTRE LA FUNCION CARDIACA Y LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO BAJO LA APLICACION DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (rHuEPO) ?

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- . Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO).
- . Hemoglobina.

VARIABLE DEPENDIENTE:

- . Función Cardíaca:
 - Volumen al Final de la Sístole de Ventriculo Izquierdo (VFSVI).
 - Volumen al Final de la Diástole de Ventriculo Izquierdo (VFDVI).
 - Gasto Cardíaco (GC).
 - Fracción de Eyección (FE).
 - Fracción de Acortamiento (FA).
 - Índice Cardíaco (IC).

HIPOTESIS GENERAL

Si existe mejor función cardíaca valorada por parámetros ecocardiográficos con la aplicación de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO).

HIPOTESIS ESTADISTICA

HIPOTESIS NULA (H₀):

La función cardíaca permanece igual con la aplicación de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) en pacientes pediátricos con IRC en DCPA.

No hay correlación entre los niveles de Ht y Hb y las variantes ecocardiográficas después de la aplicación de Eritropoyetina Recombinante Humana. (rHuEPO).

HIPOTESIS ALTERNA (H₁):

La función cardíaca mejora con la aplicación de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) en pacientes pediátricos con IRC en DCPA.

Hay correlación entre los niveles de Ht y Hb y las variantes ecocardiográficas después de la aplicación de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO).

MATERIALES Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiaron los pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico " La Raza " , con IRC y anemia secundaria que reunieron los criterios de inclusión.

Se trata de una población cautiva en la que se captaron 10 pacientes y se administró Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO).

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes manejados en el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza".

2. Edad de 5 a 16 años.

3. Ambos sexos.

4. Insuficiencia Renal Crónica en DPCA:

Se llama Insuficiencia Renal Crónica cuando la depuración de creatinina corregida en orina de 24 hrs sea menor de 10ml/min.

5. Anemia Severa por Insuficiencia Renal Crónica:

Se considera anemia severa ó grave cuando la cifra de Hb sea menor de 7gr/dl en función de que la población tratante presente datos de hipoxia por debajo de esta cifra.

6. Pacientes en Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.

7. Los pacientes deberán tener 2 semanas mínimo de haber sido transfundidos con exámenes basales.

8. Sin evidencia clínica de pérdidas sanguíneas.

9. Ausencia de enfermedad sistémica acompañante.

10. Sin administración de medicamentos anticonvulsivantes.

11. Pacientes en normo o hiperdinamia al inicio del estudio valorados -- por Ecocardiografía por medio de Gasto Cardíaco.

12. Pacientes con cifras tensionales no mayor de 100mmHg diastólica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Sin administración de inmunosupresores ó andrógenos.

2. Pacientes que fallezcan antes de tener la muestra final para la - conclusión del estudio.
3. Pacientes que presenten durante el estudio crisis hipertensiva.
4. Pacientes que presenten durante el estudio crisis convulsivas.
5. Pacientes que presenten Insuficiencia Cardíaca.
6. Pacientes que presenten por ecocardiografía movimientos paradójlicos de septum interventricular y pared posterior de ventrículo izquierdo.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

1. Sin administración de Inmunosupresores ó andrógenos.
2. Sin presencia de cardiopatía congénita ni manejo con digoxina.
3. Pacientes que hayan recibido transfusiones sanguíneas 2 semanas -- previas.
4. Pacientes que presenten crisis convulsivas una semana antes de la aplicación de rHuEPO.
5. Pacientes cuyos familiares no autorizan su participación en el estudio.

TIPO DE ESTUDIO

- PROSPECTIVO
- LONGITUDINAL
- COMPARATIVO

METODO ESTADISTICO

Se contó con un grupo de 10 pacientes, los resultados se valoraron por T de Students y correlación por r de Pearson.

M E T O D O D E E S T U D I O

Una vez captada la población, se tomó peso inicial y tensión arterial sistémica previo a cada administración de (rHuEPO).

Posteriormente se tomaron muestras sanguíneas para determinación de: Hb, Ht y reticulocitos así como Ecocardiograma al inicio, 4 y 8 semanas respectivamente; se aplicó (rHuEPO) a dosis de 50U/Kg/dosis vía subcutánea 2 veces por semana durante 8 semanas.

MATERIAL Y TÉCNICA

La Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) se obtuvo del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza". Para la aplicación de rHuEPO se utilizó jeringas de insulina y agujas del número 25; el sitio de la aplicación fué preferentemente el brazo, previa asepsia y antisepsia de la región, administrándose en forma directa.

La determinación de fórmula roja (Hb, Ht y reticulocitos) se realizó en el Laboratorio del Hospital General Centro Médico "La Raza" del IMSS; tomándose sangre venosa en cantidad de 2ml en una jeringa desechable pasándose posteriormente a un tubo de ensayo con 0.25ml de anticoagulante (Versanato de Sodio) para procesarse de la siguiente manera: La Hb y el Ht se realizaron por medio de un equipo automatizado modelo "S" marca Coulter/counter, reportándose la Hb en gramos/dl y el Ht en porcentaje (%). La cifra de reticulocitos se obtuvo mediante frotis de sangre periférica tñiéndose con colorante de azul de metileno y cuenta manual en microscopio con objetivo de inmersión (100X) reportándose en porcentaje (%).

Se realizó Ecocardiograma Modo M y Bidimensional por el Dr. Juan Carlos Carpio cardiólogo adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza" del IMSS, midiéndose los siguientes parámetros:

1. Volumen al Final de la Sístole de Ventrículo Izquierdo (VFSVI), con la fórmula del Cubo. (S^3).
2. Volumen al Final de la Diástole de Ventrículo Izquierdo (VFDVI), con-

la fórmula del Cubo. (D^3).

3. Fracción de Eyección (FE): $\frac{\text{Vol. Teled.} - \text{Vol. Tales.}}{\text{Vol. Teled.}} \times 100$

Normal: 50 - 70%

Vol. Teled.

- Para Cavidades Dilatadas se utilizó METODO DE TEICHHOLZ:

$$\frac{7}{2,4 + D} \times D^3$$

4. Fracción de Acortamiento (FA): $\frac{\text{Diam. Diast.} - \text{Diam. Sist.}}{\text{Diam. Diast.}} \times 100$

Diam. Diast. - Diam. Sist.

Normal: 26 - 42%

Diam. Diast.

5. Gasto Cardíaco (GC): $\frac{\text{Volumen Latido} \times \text{Frecuencia}}{\text{Cardíaca.}}$

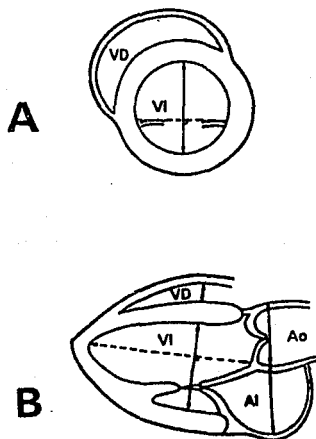
6. Índice Cardíaco (IC): $\frac{\text{GASTO CARDIACO}}{m^2 \text{SC}}$

Normal: 2.8 - 4.2lt/min.

(FIGURAS 1 y 2)

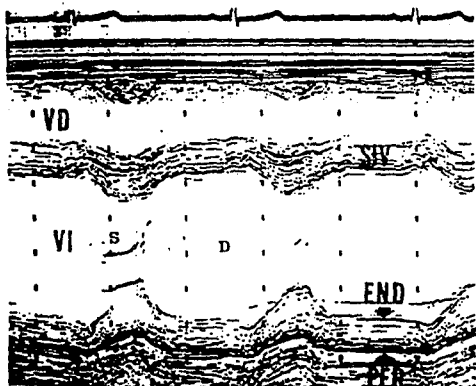
Ecocardiógrafo Modelo General Electric RT 3600.

ESTANDARIZACION DE LAS MEDIDAS EN LOS REGISTROS BIDIMENSIONALES



Esquema de la forma en que se pueden medir los ejes mayor y menor de las cavidades cardíacas y de la aorta (Ao) (A) en la imagen parasternal del eje corto a nivel ventricular (B) en la imagen parasternal del eje largo

FIGURA: 1



Ecocardiograma de modo M a nivel del ventrículo izquierdo (VI), VD, ventrículo derecho;
SIV, septum interventricular; END, endocardio; PIR, pericardio

S: Sistole.

D: Diástole.

FIGURA 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

BIBLIOGRAFIA: Recopilación de Información de libros y revistas.	Febrero - Junio	1991
ELABORACION DE PROTOCOLO:	Julio - Septiembre	1991
REVISION DE PROTOCOLO:	Septiembre	1991
PRESENTACION AL COMITE:	Octubre	1991
RECOLECCION DE DATOS:	8 Semanas	1991
ANALISIS ESTADISTICOS:	Diciembre	1991
IMPRESION:	Diciembre	1991

IMPLICACIONES ETICAS

Consideramos de que se trata de un medicamento relativamente nuevo en su aplicación terapéutica y en virtud de los efectos secundarios que produce su administración se solicitará por escrito la autorización de los familiares del paciente.

R E S U L T A D O S

De los 13 pacientes incluidos en nuestro estudio, se excluyeron 3 - por no haber acudido a las semanas convencionales para la realización - del ecocardiograma.

10 pacientes (4 masculinos y 6 femeninos) con $\bar{x}=12.83 \pm 3.1$ años de - edad, de los cuales 4 de 10 se documentó Glomerulopatía, 2 Uropatía Obs- tructiva y en el resto fué IRC de causa desconocida.

La Hb al inicio del estudio su rango fué de 6.1 a 10.1 gr con $\bar{x}= 6.8 \pm 0.61$, a las 4 semanas incrementó a 7.5 ± 1.03 gr y a las 8 semanas era de 8.32 ± 1.8 gr, siendo significativo ($p < 0.05$), del inicio a las 4 y 8 se- manas, así como de las 4 a las 8 semanas. (Gráfica: 1).

El Gasto Cardíaco (GC) tuvo un rango de 3.5 a 6.0 lt/min., con una- $\bar{x}=5.4 \pm 1.9$ lt/min. al inicio del estudio, a las 4 semanas disminuyó a $\bar{x}= 4.8 \pm 1.8$ lt/min. y al finalizar el estudio fué de 4.2 ± 1.8 lt/min.; el des- censo del GC del inicio a las 4 semanas; de las 4 a las 8 semanas; así - como del inicio con respecto a las 8 semanas fué significativo ($p < 0.05$ (Gráfica: 2).

La Fracción de Acortamiento (FA) tuvo una $\bar{x}=26.9 \pm 5.1\%$ incrementan- do en forma significativa a $28.5 \pm 5.9\%$ a las 4 semanas; así como a las 8 - semanas a $30.06 \pm 7.7\%$ ($p < 0.05$). (Gráfica: 3).

La Fracción de Eyección tuvo una $\bar{x}=58.6 \pm 12$, 59 ± 11.9 y $61 \pm 14\%$ en in- cicio, 4 y 8 semanas respectivamente, incrementando en forma significativa ($p < 0.05$). (Gráfica: 4)

El Índice Cardíaco (IC) mostró descenso de 3.3 a 5.5 vol.min/m²SC con $\bar{x}=5.0 \pm 1.7$ vol min/m²SC a las 4 semanas, $\bar{x}=4.4 \pm 1.5$ vol min/m²SC y a - las 8 semanas $\bar{x}=3.8 \pm 1.7$, siendo todos significativos ($p < 0.05$). (G: 5)

La TAM (Presión Arterial Media) al inicio del estudio fué de 104 ± 12 mmHg en tanto que a las 4 semanas se obtuvo un incremento significati-

vo a 108 ± 14 y para las 8 semanas era de 117 ± 17 mmHg también en forma significativa. (Gráfica:6)

El Volumen al Final de la Diástole de Ventrículo Izquierdo (VFDVI) descendió significativamente ($p < 0.05$) del inicio a las 4 - semanas y a las 8 semanas, el VFDVI basal fué de 108 ± 45 , a las 4 semanas de 98 ± 43 y al final de 89.4 ± 44.3 . (Gráfica:7)

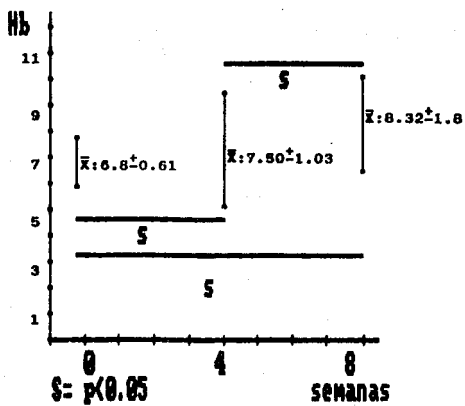
El Volumen al Final de la Sístole de Ventrículo Izquierdo (VFD--VI) basal fué de 47.73 ± 31.5 , a las 4 semanas de 42.82 ± 30.6 y a las-8 semanas era de 37.9 ± 30.9 , todos los decrementos fueron significativos ($p < 0.05$). (Gráfica:8).

<u>CASO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD*</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>
1	Masc	7	Uropatía obstructiva.
2	Masc	12	IRC Causa No Determinada.
3	Masc	14	IRC Causa No Determinada.
4	Fem	15	Glomerulonefritis membranoproliferativa.
5	Fem	8	IRC Causa No Determinada
6	Fem	15	IRC Causa No Determinada.
7	Fem	11	Púrpura Vascular Aguda.
8	Fem	16	IRC Causa No Determinada.
9	Masc	15	Uropatía Obstructiva.
10	Fem	15	Uropatía Obstructiva.

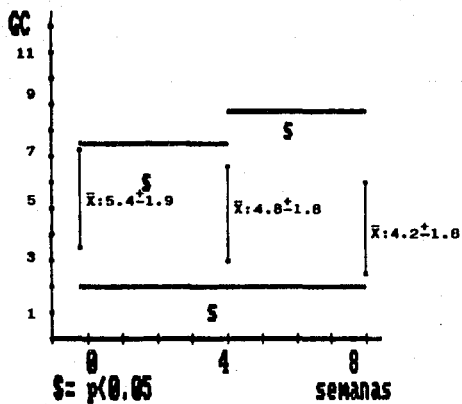
* Edad en años.

IRC= Insuficiencia Renal Crónica.

T A B L A 1

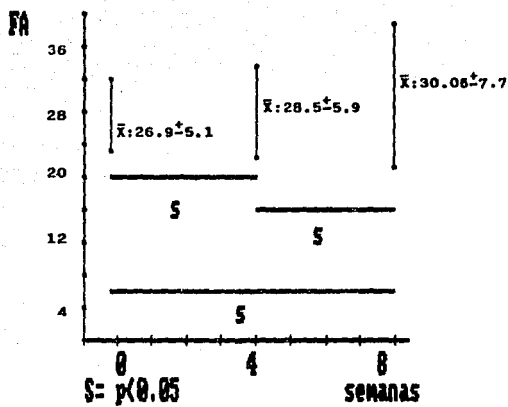


GRAFICA: 1



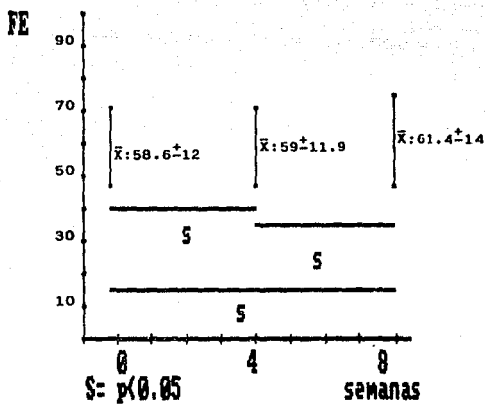
G C: GASTO CARDIACO

GRAFICA: ?



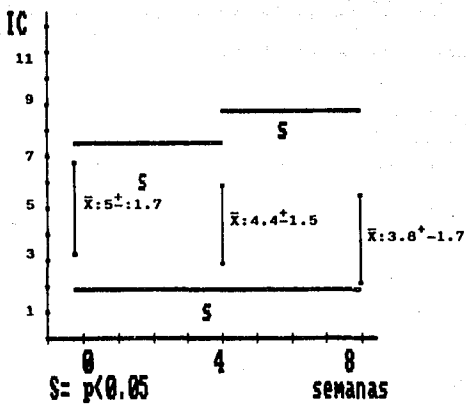
FA: FRACCION DE ACORTAMIENTO

GRAFICA: 3



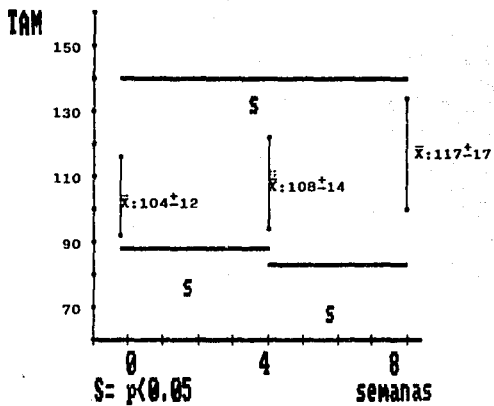
F C: FRACCION DE EYECCION

GRAFICA: 4



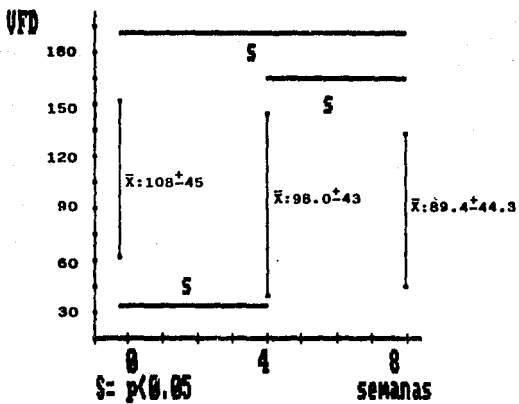
I C: INDICE CARDIACO

GRAFICA: 5



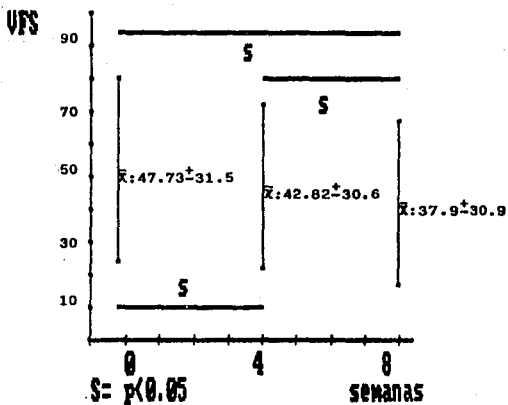
T A M: TENSION ARTERIAL MEDIA

GRAFICA: 6



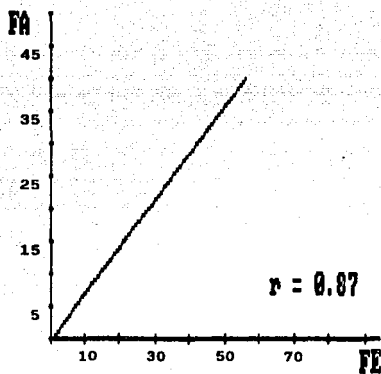
VFDVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA DIASTOLE
DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

GRAFICA: 7



VFSVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA SISTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO

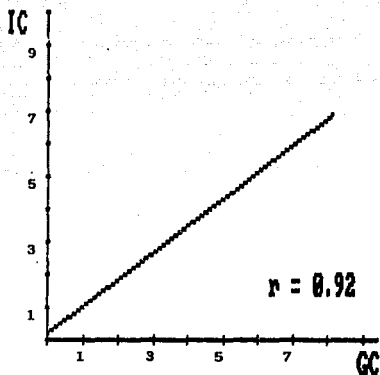
GRAFICA: 8



FA: FRACCION DE ACORTAMIENTO

FE: FRACCION DE EYECCION

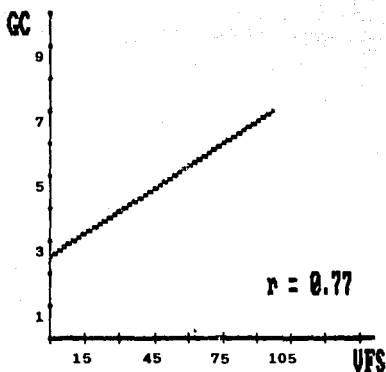
GRAFICA: 9



IC: INDICE CARDIACO

GC: GASTO CARDIACO

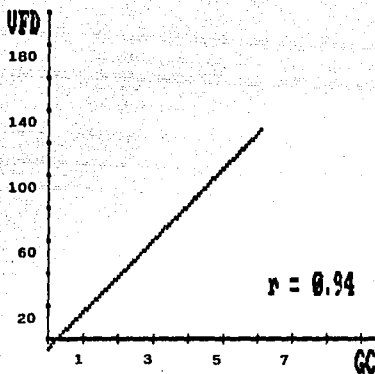
GRAFICA: 10



VFSVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA SISTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO

GC: GASTO CARDIACO

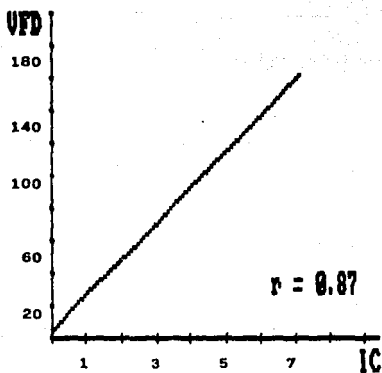
GRAFICA: 11



VFDVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA DIASTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO

GA: GASTO CARDIACO

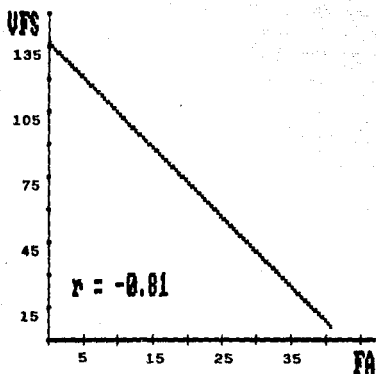
GRAFICA: 12



VFDVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA DIASTOLE

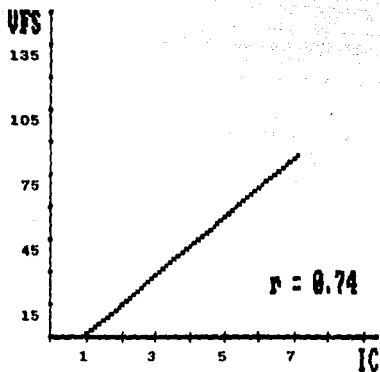
IC: INDICE GARDIACO

GRAFICA: 13



VPSVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA SISTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO.
FA: FRACCION DE ACORTAMIENTO

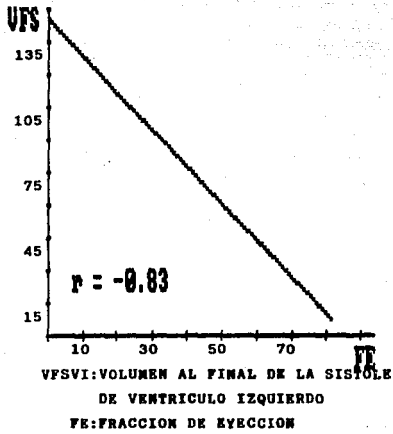
GRAFICA: 14



VFSVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA SISTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO

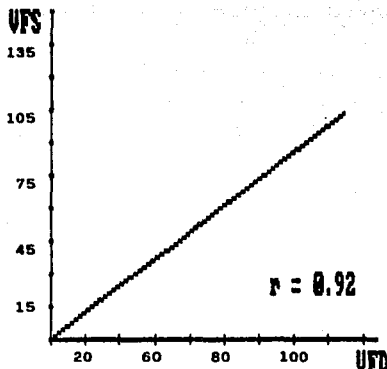
IC: INDICE CARDIACO.

GRAFICA: 15



VFSVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA SISTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO
FE: FRACCION DE EYECCION

GRAFICA: 16



VFSVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA SISTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO

VFDVI: VOLUMEN AL FINAL DE LA DIASTOLE
DE VENTRICULO IZQUIERDO

GRAFICA: 17

D I S C U S S I O N

Tanto el incremento de Hb y TAM (Presión Arterial Media) fueron - significativos, sin embargo al buscar una correlación entre estas 2 variables se obtuvo $r = -0.62$ lo que cuestionaría la hipótesis existente - que la hipertensión secundaria a la administración de rHuEPO se debe a un aumento de la viscosidad sanguínea⁽¹⁴⁾.

Al correlacionar Hb con FA, FE, IC, VFDVI y VFSVI no se obtuvo significancia. London y col. en 1987⁽⁴³⁾ encontraron que al mejorar la anemia disminuía la dilatación del ventrículo izquierdo, sin embargo la correlación encontrada entre la Hb y VFDVI fué de $r = 0.22$.

Al estudiar GC con IC, se obtuvo una correlación significativa de $r = 0.92$, lo cual era esperado; ya que el incremento del IC lo determinamos en función del GC. El GC previo a la aplicación de rHuEPO estuvo en cifras normales ó aumentado, con $\bar{x} = 5.4 \pm 1.9$ lt/min, descendiendo en forma significativa a las 4 y 8 semanas, teniendo un GC final de 4.2 ± 1.8 lt/min con ($p = 0.05$), dicho descenso se debió al mejorar aporte de O_2 dependiente de transporte de Hb.; sin embargo la correlación entre GC y Hb sérica a las 8 semanas de iniciado con rHuEPO no fué significativo.

La FA como la FE aumentaron en forma significativa, hablando de mejora en la capacidad contráctil cardiaca; esta mejora en ambas fracciones no correlacionaron con el incremento de TAM, descartando la posibilidad de que el aumento de TAM en pacientes sometidos a rHuEPO se debe a una mejor respuesta en la contractilidad miocárdica.

Correlacionando GC e IC con VFSVI y VFDVI, los resultados fueron - significativamente disminuidos de ambos volúmenes, durante la administración de rHuEPO como los reportados en otros estudios⁽²⁴⁾. El VFDVI y VFSVI correlacionaron en forma significativa, lo que nos sugiere proba-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

blemente durante la diástole el músculo cardíaco se encontraba menos hipo -
tónico ó dilatado, y durante la sístole la fuerza de contracción de ven -
trículo izquierdo era más enérgica; probablemente rHuEPO actúa directamen -
te sobre músculo cardíaco manifestándose por: Disminución de VFSVI, Dismi -
nución de VFDVI, Incremento de Fracción de Acortamiento e Incremento de -
Fracción de Eyección. GC e IC disminuyeron en función que pacientes encon -
trándose en hiperdinamia pasaban a un estado dinámico normal ó disminuyen -
do; y esto como ya se había mencionado está en relación con un mayor apor -
te de O_2 a los tejidos.

Al tratar de explicar el incremento de TAM de estos pacientes, no -
quedamos satisfechos que dependa exclusivamente del incremento de viscosi -
dad sanguínea, sugiriendo la hipótesis que rHuEPO tenga un efecto vaso -
constrictor en forma directa ó indirecta.

C O N C L U S I O N E S

Se concluye que el manejo terapéutico de rHuEPO, a dosis de 50U/K vía subcutánea, 2 veces por semana durante 8 - semanas, mejoró parámetros ecocardiográficos.

1. Existe elevación significativa de Hb, Hto y reticulocitos
2. No existió una correlación significativa entre TAM y Hb, por lo que cuestionamos que la viscosidad sanguínea sea causa única de hipertensión arterial secundaria, deberá continuar investigandose sobre la posibilidad de acción directa o indirecta vasoconstrictora de rHuEPO.
3. No existió correlación entre el aumento de Hb con incremento de FA y FE, que son parámetros valorables de contractilidad miocárdica; por lo que debemos intuir como probabilidad: acción de rHuEPO sobre músculo cardíaco.
4. Pacientes al inicio del estudio se encontraban con GC normal o aumentado, disminuyendo en forma significativa al término del estudio; pasando de un estado de hiperdinámia a normovolemia.
5. Por los resultados encontrados queda aún más por investigar sobre otros efectos de rHuEPO que podrían ser efecto músculo cardíaco y a nivel de vasos sanguíneos con acción vasoconstrictora.

— BIBLIOGRAFIA —

1. Jordan J C, Harrington J T, Eschbach J W. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney International* 1979;35:134-48.
2. Caro J, Brown Stephen, Miller O, Murray T. Erythropoietin levels in u remic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979;93:449-58.
3. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood* 1953;8:349-57.
4. Jacobson L O, Goldasser E, Friedw L. Role of kidney in erythropoietin *Nature* 1979;179:806-10.
5. Naest J P, Heuse A F. Measurement of erythropoietin stimulating fac-- tor in anemic patients with or without renal disease. *J Lab Clin Med* --- 1962;60:365-74.
6. Brown R. Plasma erithropoietin in chronic uremia. *British Medical --- Journal* 1965;2:1036-38.
7. Eschbach J W, Funk D, Adanson J, Khun I, Scribner B H, Finch C A. Ery throipoiesis in patients with renal failure undergoing cronic dialysis. - *The New England Journal of Medicine*. 1967;276:653-58.
8. Erslev A. In vitro production of erythropoietin by kidneys perfused - with a serum-free solution. *Blood* 1974;44:77-85.
9. Fisher J W, Langton J W. The influence of hypoxemia and cobalt on ery throipoietin production in the isolated perfused dog kidney . *Blood* 1967; 29:114-25.
10. Fisher J W. Pharmacologic modulation of erythropoietin production.-- *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:101-2.
11. Erslev A J, Caro J, Besavale A. ¿Why the kidney? *Nephron* 1985;41:213 -14.
12. Murphy G P, Jhonson G S. Correlation of renal metabolism with ery-- throipoietin release in hipertensive dogs renal artery stenosis. *Invest Urol* 1962;4:372-77.

13. La Combe CS, Bruneud P. Peritubular cells are the site of erythropoietin sintesis in the murine hipoxia kidney. *J Lab Invest* 1988;81:620-23.
14. Chandra M. Pathogenesis of the anemia of chronic renal failure: The role of erythropoietin. *Nefrologia* 1990;10:12-22.
15. Fried W. The liver as a source of extrarrenal erythropoietin production. *Blood* 1972;40:671-77.
16. Wideröe T E, Sanengen T, Halvorsen S. Erythropoietin and uremic toxicity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kydney International* 1983;24:208-17.
17. García J F, Shirlsly N E, Hollader L, Hunter O C, Miller M E, Cronkite EP. Radioimmunoassay of erythropoietin; circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J. Lab Clin Med.* 1982;99:624-35.
18. Fisher J W. Mechanims of the anemia of chronic renal failure. *Nephron.* 1980;25:106-11.
19. Fernández A, Balda I, Hortal L, et al. Factores humorales en la anemia de la insuficiencia renal crónica y su relación con los hallazgos en médula ósea. *Nefrologia* 1990;10:262-66.
20. Radtke H W, Rege A D, La Marche M B, Bartos D. Identification of espermine as an inhibitor of erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1981; 67:1623-29.
21. Freedman M H. Ribonuclease inhibition of erythropoietin of erythropoiesis in anemia of uremia. *Am J Kidney Dis* 1983;2:530-33.
22. Delwiche F, Garrity M J, Powell J B, Robertson R P, Adamson J W. High levels of the circulating form of parathyroid hormone do not inhibit in vitro erythropoiesis 1983;102:613-20.
23. Varat M A, Adolph R J, Fowler N O. Cardiovascular effects of anemia. *American Heart Journal* 1972;83:415-26.
24. Löw I P, Grützmacher P, Bergmann M, Schoeppe W. Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in the treatment of anemic hemodialysis patient. *Clinical Nephrology* 1989;31:26-30.

25. Hori K, Iseki K, Fujimi S, Fujishima M. Hemodynamic and volume changes by recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in the treatment of anemic hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 1990;33:293-98.
26. Kremer W. Cardiac dysfunction in patients on maintenance hemodialysis. The importance of associated heart disease in determining alteration of cardiac performance. 1989;52:97-100.
27. Satoh K, Masuda T, Ikeda Y, et al. Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Hypertension* 1990;15:262-66.
28. Verbeelen D, Bossuyt A, Smits J, Herman A, Dratwa M, Jonckhert. Hemodynamics of patients with renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clinical Nephrology* 1989;31:6-11.
29. Macdougall I C, Lewis N P, Saunders M J, Davies M E, Hutton R D, Foxk A A. Long-term cardiorespiratory effects of the partial correction of renal anemia by recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial* 1989;4:460-65.
30. Wizemann V, Kaufmann J, Krajer W. Correction of renal anemia by erythropoietin and ischaemia threshold in dialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephrol Dial Transpl* 1989;4:479-84.
31. Lamperi S. Erythropoietin in the treatment of uremic anemia. *Nefrologia* 1990;10:223-32.
32. Jacobson K, Shoemaker Ch, Rudersdorf R, Neill S D, Kaufman R J. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806-10.
33. Eschbach J W, Egrie J C, Dowling M R, Browne J K, Adamson J W. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *The New England Journal of Medicine* 1987;316:73-8.
34. Eschbach J W. Correction of the anemia of hemodialysis (HP) in patients with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) results of a multicenter study. *Kidney International* 1988;33:189-91.

35. Freeken L A M, Koene RAP. Recombinant human erythropoietin and the effects of different routes of administration. *Nefrología* 1990;10:33-37.
36. Lui S E, Chung WW, Leung C B, Chan K, Lai K N Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 1990;33:47-51.
37. Triemen L S, Balusky I B, Fine R N. Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *Journal Pediatr* 1989;114:550-4.
38. Stevens J M, Winearls C G. Clinical use of recombinant human erythropoietin in hemodialysis and DCPA patients. *Nefrología* 1990;10:38-43.
39. Macdougall K G, Hutton R D. Recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia. An Update. *Nefrología* 1990;10:23-32.
40. Aguilera J C, Aleazar A. Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina. *Nefrolog* 1990;2:59-70.
41. Miranda B, Salgas R. Corrección de la anemia del paciente en DCPA con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología* 1990;10:98-103.
42. Vargas B. Ecocardiografía de modo M, Bidimensional u Doppler. 1985. SALVAT.
43. London G. M, Fabian F, Marchias S J, Safar M E. Uremic cardiomyopathy an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney International*. 31;973-80.