



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

4237
126
296
LITIA
SUAZ

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL

"CENTRO MEDICO LA RAZA"

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA Y SU
REPERCUSSION EN EL ESTADO NUTRICIONAL Y FUNCION
CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL
TECNICA EN DIALISIS PERITONEAL CONTINUA
AMBULATORIA

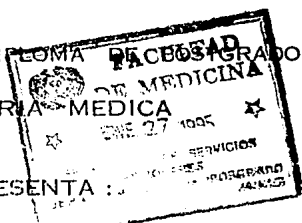


T E S I S

HOSPITAL GENERAL
CENTRO M. LA RAZA
Unidad Titular del Curso de Especialización
de la Facultad de Medicina

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA MEDICA



PRESENTA:

DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS

ASESOR: DR. JESUS LAGUNAS MUÑOZ



MEXICO, D. F. TESIS CON FALLA DE ORIGEN 1994



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.

**ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA
Y SU REPERCUSION EN EL ESTADO
NUTRICIONAL Y FUNCION
CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN
DIALISIS PERITONEAL CONTINUA
AMBULATORIA.**

AREA PRIORITARIA 015

INVESTIGADOR

RESPONSABLE: DR. JESUS LAGUNAS NUÑOZ
Médico Adscrito al Servicio de
Nefrología Pediátrica.

COLABORADORES:

DR. RUY XAVIER FEREZ CASILLAS +
DRA. GABRIELA ARREOLA RAMIREZ +
DR. BENJAMIN MORENO GOMEZ ++
DIETISTA CRISTINA MARTINEZ ++
DR. ALEJANDRO SPOTA GUERRERO ++
DR. SANDRA NUÑEZ SUTELU ++

+ Residente III año. Pediatría Médica.

++ Servicio Nefrología Pediátrica.

SERVICIOS: NEFROLOGIA PEDIATRICA, HOSPITAL GENERAL. C.M. LA RAZA.
IHSS.

Dedicatoria.

A los niños, por su sonrisa...

A mi madre, por sus desvelos...

A mi padre, como guía y amigo...

A mis maestros, por su enseñanza
desinteresada... ¡Gracias!

Agradecimientos:

Al servicio de Nefrología pediátrica del CMR.

A los doctores Tápia, Carpio y Pinal.

A Inés y Cristina

A Gustavo

Y a todos los que intervinieron en pro del estudio.

2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.

Conocer el efecto de la eritropoyetina recombinante humana en el estado nutricional y función cardiovascular en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Corroborar el incremento de la hemoglobina en respuesta a la eritropoyetina recombinante humana en los niños con insuficiencia renal crónica.

Buscar complicaciones secundarias a la administración de eritropoyetina recombinante humana en los niños con insuficiencia renal crónica.

3. - ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

En la Insuficiencia renal crónica el catabolismo es multifactorial, la acidosis metabólica es capaz de alterar el metabolismo proteico (1). la presencia de enfermedades intercurrentes como infecciones y el tratamiento dialítico (diálisis peritoneal, hemodiálisis) son determinantes para el deterioro nutricional, incrementando el riesgo de complicaciones y por ende mayor afectación nutricional (2), manifestada por disminución de peso, crecimiento, depósitos de grasa, masa muscular, proteínas séricas y contenido de proteínas alcali-solubles (3-5).

La anemia es uno de los elementos más frecuentes del síndrome urémico, ya que dichas toxinas afectan diferentes pasos de la formación de eritrocitos (Unidad formadora de la bolsa, unidad formadora de colonias, pronormoblasto, normoblasto, basofílico, normoblasto policromatofílico, normoblasto ortocromático y en los eritrocitos maduros). en los pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia el déficit en el aporte de oxígeno no es capaz de favorecer la liberación renal de eritropoyetina y por lo tanto de activar los receptores específicos para su producción (6), encontrándose en forma constante en los enfermos en hemodiálisis (7), siendo no más del 3% de dicha población la que cursa con cifras de hemoglobina y hematocrito normales (8).

El advenimiento de la eritropoyetina recombinante humana fue el principal avance terapéutico para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (9-12), no concretándose su efecto exclusivamente a dicha anomalía, sino también es capaz de

mejorar el apetito. la tolerancia al ejercicio. la habilidad mental y la de disminuir la presencia de sueño. logrando con ello dar una sensación de bienestar⁽¹³⁾. algunos autores han apoyado que la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con hemodiálisis es capaz de mejorar el aminograma plasmático y el metabolismo proteico⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. así como demostrar efecto anabólico⁽¹⁶⁾.

Sin embargo. existen casos en que la terapia con eritropoyetina no logra corregir la anemia. por lo tanto debiera descartarse la posibilidad de deficiencia en la producción de eritrocitos. como: deficiencia de hierro. folato. vitamina B 12. toxicidad por aluminio. hipoparatiroidismo. infecciones. procesos malignos. disfunción medular o anomalías enzimáticas de los eritrocitos como la deficiencia de piruvato-kinasa: así como de valorar la posibilidad de que la vida media de los eritrocitos este disminuida por: hemólisis o bien que existan sangrados (gastrointestinales. ocultos. etc.)⁽¹⁷⁾.

4. - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen disminución en la concentración de los aminoácidos esenciales e incremento de los no esenciales en suero. existe en la literatura evidencia de que la eritropoyetina recombinante humana es capaz de modificar el aminograma plasmático mencionado previamente en población adulta con insuficiencia renal sin diálisis. la utilidad de esta investigación es conocer el efecto de la eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Demostrándose lo anterior quedaria enfatizado que la eritropoyetina recombinante humana es capaz de intervenir en el metabolismo de las proteínas. dando a conocer una nueva utilidad de este medicamento en nuestra población pediátrica.

¿La eritropoyetina recombinante humana es capaz de corregir la concentración de hemoglobina de los niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria?

¿La eritropoyetina recombinante humana es capaz de ocasionar efectos sistémicos en los niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria?

5.- IDENTIFICACION, DEFINICION DE LAS VARIABLES.

5.1.- VARIABLE INDEPENDIENTE:

Administración de eritropoyetina recombinante humana.

Escala de medición: Nominal.

Eritropoyetina recombinante humana: Presentación de 4000 U/1 cc. Se administrará a 50 U/kg/Dosis vía endovenosa tres veces por semana cuando la cifra de hemoglobina se encuentre entre 6 y 8 gr%. si la hemoglobina es mayor de 8.1 gr% hasta 10 gr% se administrará dos veces por semana vía subcutánea y en el caso de ser mayor de esta cifra y menor de 12 gr% se administrará 1 vez por semana vía subcutánea. si superara los 12 gr% se suspenderá.

5.2.-VARIABLE DEPENDIENTE:

a.- Fracción de eyección.

Escala de medición: Escalar. discreta.

Unidad de medición: Por ciento.

b.- Fracción de acortamiento.

Escala de medición: Escalar. discreta.

Unidad de medición: Por ciento.

c.- Talla.

Escala de medición: Escalar. discreta.

Unidad de medición: Centímetros.

d.- Peso.

Escala de medición: Escalar. discreta.

Unidad de medición: Kilogramos.

e.- Perímetro del brazo.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: Centímetros.

f.- Pliegue tricipital.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: Centímetros.

g.- Pliegue subescapular.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: Centímetros.

h.- Hemoglobina.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: Gramos por ciento.

i) Hematocrito.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: Por ciento.

j) Leucocitos.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: células por mm³.

k) Linfocitos.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: células por mm³.

l) Tiempo de protrombina.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: por ciento.

m) Tiempo parcial de trombolastina.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: segundos.

n) Proteínas totales.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: gramos por ciento.

o) Albúmina.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: gramos por ciento.

p) Colesterol.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: miligramos por ciento.

q) Triglicéridos.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: miligramos por ciento.

r) Tensión arterial media.

Escala de medición: Escalar, discreta.

Unidad de medición: milímetros de mercurio.

6. - HIPOTESIS.

Hipótesis General.-

Nulidad .- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mantiene igual el estado nutricional y función cardiovascular.

Alternativa.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mejora el estado nutricional así como la función cardiovascular..

Nulidad 1.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mantiene igual el estado nutricional.

Alternativa 1.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mejora el estado nutricional.

Nulidad 2.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mantiene igual la función cardiovascular.

Alternativa 2.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mejora la función cardiovascular.

Alternativa 3.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mantiene igual la cifra de hemoglobina.

Alternativa 4.- La administración de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria mejora la hemoglobina.

7. - DISEÑO EXPERIMENTAL.

Estudio de dos cohortes. Observacional. Prospectivo. Longitudinal.
Comparativo.

B. - MATERIAL Y METODO.

B.1.- UNIVERSO DE TRABAJO: Todos los pacientes que cursen con Insuficiencia Renal Crónica en Diálisis peritoneal continua ambulatoria del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

Tamaño de la muestra:

Se formaron dos grupos.

El grupo control se constituyó por niños que comparten las mismas características que el grupo de estudio pero que no recibieron la E.R.H.

B.2.- CRITERIOS DE INCLUSION. NO INCLUSION Y EXCLUSION.

B.2.1.- CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes pediátricos de 5 a 16 años.
2. Portadores de Insuficiencia Renal Crónica en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.
3. Hemoglobina menor de 8 gr%.
4. Consentimiento por escrito de los familiares.

B.2.2.-CRITERIOS DE NO INCLUSION:

1. Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Diálisis peritoneal intermitente o en hemodiálisis.
2. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la eritropoyetina recombinante humana.

3. Pacientes sin autorización de sus representantes legales para ser incluidos en el protocolo.

8.2.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que salgan del programa de Diálisis peritoneal continua ambulatoria por transferencia a: Diálisis peritoneal intermitente, hemodiálisis, trasplante renal o alta del servicio de Nefrología.

Pacientes que cursen con tensión arterial diastólica mayor de 110 mmHg.

8.3.-METODOLOGIA:

- 1.- Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes incluidos al estudio para realizar recolección de datos de acuerdo a hoja anexa
- 2.- Antes del inicio del estudio y a los 4 meses, se tomaron 8 ml de sangre para la determinación de las variables investigadas, todas las variables bioquímicas por los métodos habituales de laboratorio, la somatometría mediante báscula, cinta métrica y plicómetro, en tanto la función cardiovascular mediante ecocardiograma doppler color y determinación de tensión arterial sistémica.
- 3.- Al recabar los resultados se anotaron en la hoja de recolección de datos.

9. - ANALISIS ESTADISTICO:

Los valores recolectados se resumieron por medio de estadística descriptiva, mediante media y desviación estandar, se presentarán en gráficas y cuadros.

Para valorar las diferencias entre los tiempos y los parámetros a medir, se utilizó análisis de varianza y aquellos con $p < 0.05$ se les aplicó el índice de correlación.

Se rechaza H_0 $\alpha < 0.01$.

10. - ASPECTOS ETICOS.

La investigación llena los requisitos de las disposiciones por el código sanitario y la Declaración de Helsinky. Así como el artículo 100 fracción I. II. III. IV. V. VI y VII de la Ley General de Salud.

Autorización de los Familiares por escrito.

11. - RESULTADOS :

Se integraron 2 grupos. el Grupo I constituido por 7 pacientes. de los cuales 6 fueron niños y 1 niña. su rango de edad de 10 a 15 años. media de 13.14 +/- 1.8 años. El grupo dos formado de 6 pacientes. 5 hombres y 1 mujer. rango de edad de 10 a 15 años. media 13.6 +/- 1.8 años (Cuadro 1).

El grupo I y II no presentaron diferencias estadísticas.

Las variables ecocardiográficas como la Fracción de Eyección y Acoramiento no se modificaron en el tiempo de estudio significativamente.

La Hemoglobina en el grupo I no mostró diferencia. sin embargo. al compararse entre los dos grupos la cifra de hemoglobina en la segunda muestra tuvo una $p < 0.05$. (Gráfica 1).

La albúmina en el grupo II mostró incremento. dando una $p < 0.05$ (Gráfica 2). y al correlacionarla con la hemoglobina una $r = 0.53$ (Gráfica 3). así como con la concentración de linfocitos $r = 0.29$. (Gráfica 4).

El tiempo de protrombina en el grupo II obtuvo una $p < 0.02$: (Gráfica 5): sin embargo. no muestra buena correlación con las dos variables mencionadas previamente.

La fracción de eyección y acoramiento correlacionaron ($r = 0.76$). sin embargo. no tuvieron significancia estadística entre el inicio y final de dicho estudio.

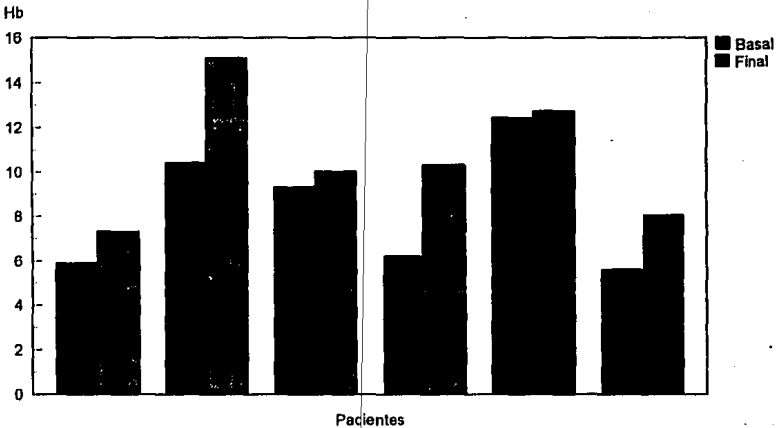
El perímetro tricipital. subescapular. circunferencia del brazo, peso y talla no tuvieron significancia estadística. comportamiento similar se observó con los leucocitos. linfocitos. tiempo parcial de

trombonlastina. colesterol. triqlicéridos y la tensión arterial media.

Número	Grupo I	Grupo II
1	15	14
2	14	13
3	15	10 *
4	14	15
5	12	13
6	10 *	15
7	12	-
Media/SD	13.14+-1.8	13.6+-1.8

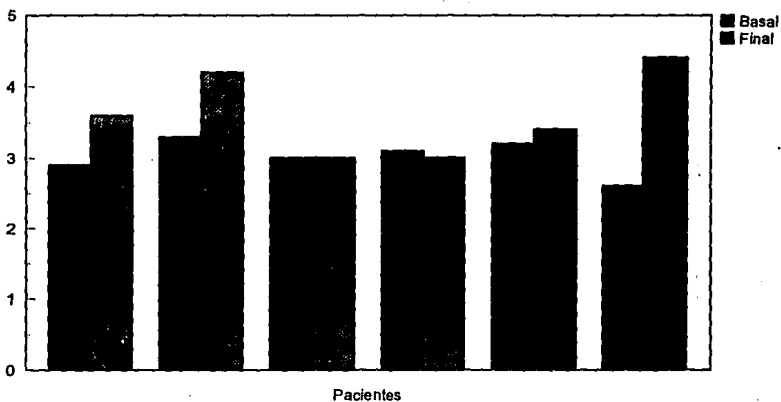
* Mujeres

Cuadro 1. Grupos de Edad

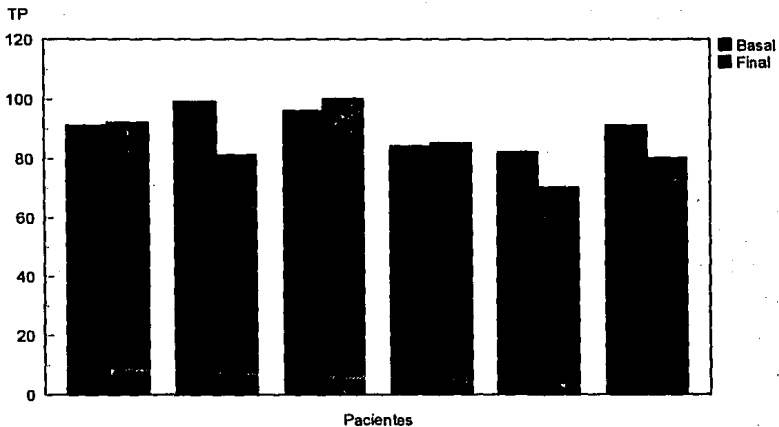


Gráfica 1. Relación de Hemoglobina Basal y final (p<0.05)

Albúmina

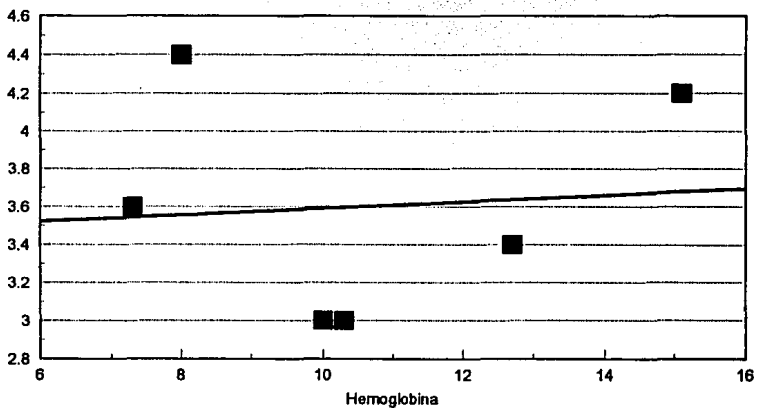


Gráfica 2. Relación entre la Albúmina Basal y Final. ($p < 0.05$)



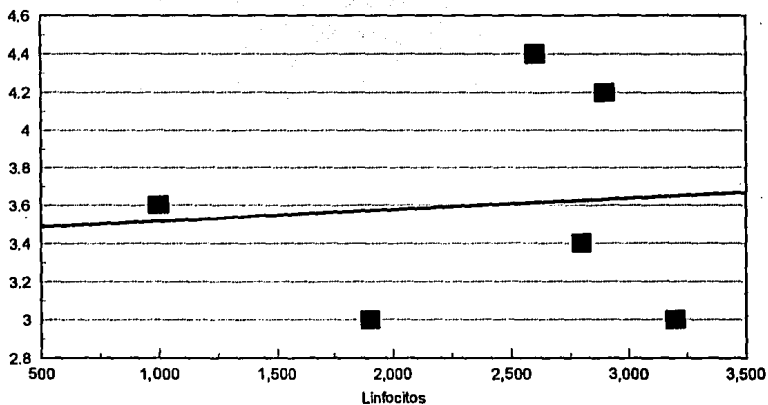
Gráfica 3. Relación del tiempo de protrombina
($p < 0.02$)

Albúmina



Gráfica 3. Relación Albúmina hemoglobina
 $r=8.53$

Albúmina



Gráfica 4. Relación Albúmina linfocitos

$r=0.29$

12. - DISCUSION:

La desnutrición es una entidad que acompaña frecuentemente a la insuficiencia renal crónica⁽³⁾, patología observada en este estudio y determinada por la somatometría, así como por la concentración baja de linfocitos. Esto obedece a múltiples factores.

Los intentos para combatirla han sido múltiples, como son: Soluciones de diálisis peritoneal con aminoácidos, suplementos orales con cetoanálogos de aminoácidos esenciales y suplementos con triglicéridos de cadena media por la misma vía^(14,15), favoreciendo el crecimiento de la investigación en el metabolismo de los carbohidratos, triglicéridos y proteínas, en estas últimas es donde se ha visto que la eritropoyetina recombinante humana participa activamente^(2,14,15).

Se observó en este trabajo incremento en la concentración de albúmina en el grupo de pacientes que recibieron eritropoyetina sin existir alguna manipulación en la dieta o en el manejo de la diálisis que explicara la mejoría en este componente, así mismo este grupo experimentó incremento en la cifra de linfocitos, correlacionando significativamente ($r=0.29$), lo que apoya más que la eritropoyetina tiene implicaciones en el estado nutricional de los pacientes urémicos en diálisis, no siendo su única indicación el tratamiento de la anemia del paciente urémico^(9,10,11,12,13,17).

Se observó en el grupo de estudio que el incremento de albúmina y hemoglobina correlacionaron significativamente en forma positiva ($r=0.53$), apoyando más lo mencionado previamente.

Mediante ecocardiografía bidimensional modo M y Doppler color que la fracción de eyección y de acortamiento en niños y adultos que han recibido la E.R.H. mejoraron⁽¹⁷⁾. hallazgos no encontrados en este estudio. sin embargo, se evidencio mediante la correlación de ambas fracciones (n=9.76) comportamiento similar.

Se propone a la E.R.H. como una alternativa más de terapia en el manejo de niños urémicos, no tan solo para la corrección de la hemoglobina sino por su efecto a nivel de corazón y estado nutricional. desgraciadamente no se logra rechazar la hipótesis nula en función del tamaño de la muestra.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

13. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Papadoyannakis NJ, Stefandis CJ, McGeown M. The effect of the correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1984;40:623-627.
- 2.- Barány P, Pettersson E, Ahlberg M, Hultman E, Bergström J. Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1991;35:270-279.
- 3.- Schoenfeld PY, Henry RR, Roxe DM. Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 1983;23(Suppl):80-88.
- 4.- Guarnieri G, Toigo G, Situlin R, et al. Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: Evidence for malnutrition. *Kidney Int* 1983;24(Suppl 16):187-193.
- 5.- Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983;24(Suppl 16):199-203.
- 6.- Chandra M. Pathogenesis of the anemia of chronic renal failure: The role of erythropoietin. *Nefrologia* 1990;X(Suppl):12-22.
- 7.- Quereda C, Escribano L, Matesanz R, Orofino L, Teruel JL, Ortuño J. Historia natural de la anemia en hemodiálisis. *Nefrologia* 1990;X(Suppl):2-8.
- 8.- Charles G, Lundin AP, Delano BB, Brown C, Friedman EA. Absence of anemia in maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1981;4:277-279.
- 9.- Winearls CGM, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the

anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. Lancet 1986;2:1175-1177.

10.- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, 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. New Engl J Med 1987;316:73-78.

11.- Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic N, Ponticelli C. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. Br Med J 1987; 295:1017-1020.

12.- Lagunas MJ, Rosiles CB: Efecto de la aplicación de la eritropoyetina recombinante humana sobre la fórmula roja en pacientes pediátricos con anemia por insuficiencia renal crónica. Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México. México. D. F., 1991.

13.- Lagunas MJ, Moreno CB: Eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria. En: Memorias del IX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Nefrología. Acapulco. Gro. México. 1991.

14.- Riedel E, Hamel H, Scigalla P, Nündel N, Kessel M. Correction of amino acid metabolism by recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. Kidney Int 1987;36(Suppl):216-221.

15.- Fisher C, Scigalla P, Park W, Becker H, Schiller R, Paust H, et al. Influence of rEPO therapy on the protein metabolism of hemodialysis patients with terminal renal insufficiency. Contrib Nephrol 1989;76:250-256.

16.- Zehnter E, Pollock M, Ziegenhagen D, Bramsiepe P, Longere F, Baldamus CA, et al. Urea kinetics in patients on regular dialysis treatment before and after treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1988;60:149-155.

17.- Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anaemia: An update. *Nefrologia* 1990;X(Suppl):23-32.

Indice

Objetivos	2
Antecedentes Científicos	3
Planteamiento del Problema	5
Variables	6
Hipótesis	9
Diseño Experimental	11
Material y Método	12
Análisis Estadístico	14
Aspectos Eticos	15
Resultados	16
Discusión	18
Bibliografía	20