

11227
54
201

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Especialización en Medicina Interna

Hospital de Especialidades

Centro Médico La Raza IMSS

**ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS
SECUNDARIA SOMETIDOS A HEMODILUCIÓN CONTRA
SANGRÍA**

T E S I S

QUE PRESENTA:

RAFAEL LECHUGA GARCÍA

para obtener el Título de:

ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

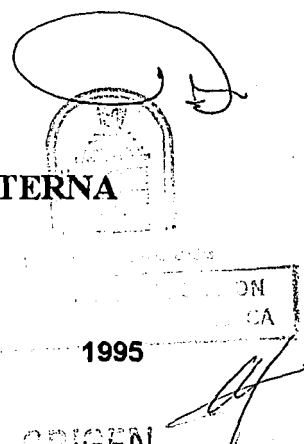
Asesor: Dr. Adolfo Chávez Negrete

México, D. F.

1995

1995

FABLA DE ORIGEN
DE TUBER...





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.

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

U N A M

ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

TESIS DE ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON
ERITROCITOSIS SECUNDARIA SOMETIDOS A
HEMODILUCIÓN CONTRA SANGRÍA**

ALUMNO: RAFAEL LECHUGA GARCÍA

ASESOR: DR. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE

**CO-ASESORES: DR. ALBERTO FRATI MUNARI
DRA. ALICIA GRAEF S.**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO LA RAZA IMSS**

INDICE

<i>Agradecimientos</i>	i
<i>Resumen</i>	ii
<i>Introducción</i>	1
<i>Justificación</i>	3
<i>Planteamiento del Problema</i>	4
<i>Hipótesis</i>	5
<i>Objetivo</i>	6
<i>Material y Métodos</i>	7
<i>Consideraciones Éticas</i>	9
<i>Resultados</i>	10
<i>Discusión</i>	14
<i>Conclusión</i>	15
<i>Referencias</i>	16

RECONOCIMIENTOS:

Deseo expresar mi reconocimiento por su valiosa participación para el desarrollo de este proyecto a:

- Personal Médico del Banco Central de Sangre del Centro Médico La Raza IMSS.
- Personal del Laboratorio de Urgencias del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza IMSS.

ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS SECUNDARIA SOMETIDOS A HEMODILUCIÓN CONTRA SANGRÍA

RESUMEN

La flebotomía ha sido el tratamiento tradicional de la eritrocitosis secundaria a enfermedad pulmonar hipóxica. Sin embargo, a partir de los años 70, la hemodilución demostró superioridad al disminuir mayormente el hematocrito e incrementar la extracción tisular de oxígeno, prolongando así la necesidad de repetir el procedimiento. Para evaluar la respuesta eritropoyética del paciente con poliglobulia secundaria a enfermedad pulmonar hipóxica, se estudiaron 30 pacientes, de los cuales 17 fueron sometidos a hemodilución y 13 a flebotomía, evaluándose en ellos hemoglobina, hematocrito y concentración de eritropoyetina por radioinmunoanálisis en suero, a las 0, 1, 2 y 4 semanas. A los pacientes sometidos a flebotomía, se les extrajeron 500 mL de sangre. En el grupo sometido a hemodilución, el procedimiento fue isovolémico (1200 mL de sangre y 1000 mL de dextrano 40) y simultáneo. Las cifras promedio de hemoglobina en el grupo sometido a hemodilución fueron: 19.4, 17.0, 17.4 y 17.6 g/dL a las 0, 1, 2 y 4 semanas, respectivamente. En el grupo sometido a flebotomía los valores fueron: 17.5, 16.2, 16.8 y 16.8 g/dL para los mismos tiempos. El hematocrito en el grupo de hemodilución tuvo la siguiente variación: 59.2, 48.7, 52.2, y 52.2%. En el grupo sometido a flebotomía los valores fueron: 54.7, 49.2, 50.1 y 50.2%. Las concentraciones promedio de eritropoyetina en el grupo sometido a hemodilución, a las 0, 1, 2 y 4 semanas fueron de 74.9, 123.8, 128.7 y 127.5 mIU/mL, respectivamente. En el grupo sometido a flebotomía los valores fueron: 408.9, 559.7, 749.5 y 749.8 mIU/mL, respectivamente. Las concentraciones basales de

eritropoyetina en suero y su dispersión en el grupo sometido a flebotomía fueron significativamente mayores que los valores encontrados en el grupo sometido a hemodilución, pues dos pacientes de este grupo presentaron valores exageradamente altos (1183 y 3392 mIU/dL). Ambos procedimientos incrementaron los valores basales de eritropoyetina, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La hemodilución, comparativamente con la flebotomía, es superior en el descenso de las cifras de hemoglobina y hematocrito.

I. INTRODUCCIÓN

La flebotomía ha sido el tratamiento tradicional, único o asociado, de la policitemia rubra vera, con el fin de disminuir la viscosidad sanguínea y las resistencias periféricas y mejorar así la perfusión tisular¹. Sin embargo, su eficacia en la eritrocitosis secundaria a enfermedad hipóxica pulmonar se presta a controversia, es transitoria e incluso delétere², por lo que otros autores han sugerido la oxigenoterapia y el empleo de citotóxicos ^{1,3}, pero ninguno de éstos ha demostrado un control adecuado de la eritrocitosis.

La eritrocitosis en los pacientes con enfermedad pulmonar hipóxica tiene una patogenia similar a la respuesta fisiológica de la hipoxia provocada por las alturas ^{4,5}; este incremento puede ser benéfico en un principio, con el fin de mejorar la capacidad de transporte de oxígeno al aumentar la masa globular; sin embargo, la elevación del hemaocrito y de la viscosidad sanguínea disminuyen el flujo sanguíneo tisular, incrementan las resistencias periféricas y disminuyen el gasto cardíaco^{6,7}.

La flebotomía aislada no desciende el hematocrito a los niveles deseados y sí en cambio esta asociada a trastornos severos ⁸. Una alternativa terapéutica ha sido la hemodilución, con la cual se logra un descenso de hasta un 30% del hematocrito^{9,10}, mejora el transporte de oxígeno, disminuyen las resistencias periférica y pulmonar y aumenta el gasto cardíaco ^{11,12}.

Aunque han sido demostrados los efectos benéficos de este procedimiento en el tratamiento de la enfermedad pulmonar hipóxica por diferentes autores^{11,13,14}, su beneficio a largo plazo sobre la respuesta eritropoyética no ha sido establecido.

Por otra parte, es sabido que la respuesta globular del enfermo pulmonar hipóxico es dependiente de la eritropoyetina¹⁵ e incluso útil en el diagnóstico diferencial del enfermo policitémico primario del

secundario¹⁶⁻¹⁸, mostrando éstos últimos elevados niveles de eritropoyetina en plasma y orina^{19,20}. Además, después de una flebotomía simple, la eritropoyetina se eleva y produce el consecuente incremento del hematocrito ²¹, lo que sugiere ser un procedimiento cuestionable.

La detección de eritropoyetina circulante se ha llevado a cabo mediante técnicas de bioensayo; sin embargo, los resultados son diferentes y varían de un laboratorio a otro debido a factores que se encuentran en el plasma, suero o preparación cruda de la misma eritropoyetina^{22,23}.

Con el aislamiento de la eritropoyetina humana y las técnicas de radioinmunoanálisis ha sido posible cuantificar niveles de hasta 0.40 mIU/mL^{24,25}, lo que permite realizar determinaciones mucho más sensibles. Por otro lado, han sido ya definidos los valores normales de eritropoyetina por radioinmunoanálisis en población sana y con eritrocitosis secundaria²⁷⁻³¹, y se han demostrado variaciones circadianas³².

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el consecuente fenómeno de eritrocitosis y aumento en la viscosidad sanguínea, ha sido manejada tradicionalmente con flebotomía sin que hasta ahora haya ofrecido ventajas sobre la hemodilución.

Sin embargo, la respuesta eritropoyética en estos pacientes no ha sido estudiada, por lo cual se propuso el presente trabajo con la finalidad de evaluar si existían diferencias entre ambos métodos terapéuticos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la flebotomía simple no parece ser un método de auxilio en el enfermo hipóxico pulmonar, y por otro lado la hemodilución con coloides ha demostrado ser un método seguro y de bajo costo, mejorando el pronóstico del paciente, se plantean las siguientes interrogantes en relación a la respuesta eritropoyética al comparar ambos procedimientos terapéuticos.

1. ¿ Existen diferencias en los niveles séricos de eritropoyetina en los pacientes sometidos a hemodilución isovolémica vs sangría, al ser comparados en la primera, segunda y cuarta semana después de haber realizado ambos procedimientos ?
2. ¿ Existen diferencias en los niveles de Hb/Hto entre ambos procedimientos al ser comparados en la primera, segunda y cuarta semanas ?

4. HIPÓTESIS

1. Los pacientes con eritrocitosis secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentarán niveles de eritropoyetina menores al ser sometidos a hemodilución isovolémica comparativamente con los pacientes sometidos a flebotomía simple.
2. Los pacientes con eritrocitosis secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentarán niveles de Hb/Hto menores al ser sometidos a hemodilución isovolémica comparativamente con los pacientes sometidos a flebotomía simple.

5. OBJETIVO

El propósito del estudio es evaluar en forma prospectiva, comparativa y al azar la respuesta eritropoyética de pacientes con eritrocitosis secundaria a enfermedad hipóxica pulmonar, al ser sometidos a hemodilución isovolémica o flebotomía simple.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 pacientes, 4 femeninos y 26 masculinos, con intervalos de edad de 30 a 65 años, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnosticados por los criterios establecidos³³, bajo control de la Clínica de Poliglobulia del Banco Central de Sangre del Centro Médico "La Raza", en los cuales se descartó insuficiencia hepática, cardíaca o renal, sin infección pulmonar reciente, a quienes no se hubiera realizado exsanguinación o flebotomía durante los 30 días previos al estudio, y que no hubieran recibido terapia con diuréticos en los últimos 5 días o con oxígeno durante las últimas 12 horas.

Una vez seleccionado el paciente, se le tomaron muestras para determinaciones de hemoglobina, hematocrito y eritropoyetina. Se les realizó hemodilución o flebotomía simple en forma aleatoria, asignándoles como procedimiento 1 y 2, respectivamente. Las determinaciones de hemoglobina, hematocrito y eritropoyetina se hicieron nuevamente a las semanas 1, 2 y 4 de iniciado el procedimiento.

En el grupo de hemodilución, el procedimiento fue isovolémico (1200 mL de sangre y 1000 mL de dextrano 40) y simultáneo, con vigilancia médica.

A los pacientes con flebotomía se les extrajeron 500 mL de sangre, sin reposición de volumen.

Los procedimientos de hemodilución y flebotomía se realizaron entre las 12:00 y las 16:00 horas.

La determinación de la eritropoyetina por radioinmunoanálisis se realizó en suero, mediante procedimiento de enlace competitivo en desequilibrio, que utiliza eritropoyetina recombinante tanto como trazador como en los estándares (INCSTAR EPO-trac (TM) ¹²⁵I), y separación por precipitación con un segundo anticuerpo.

Las muestras y estándares se incubaron en tubos de vidrio con el primer anticuerpo (gammaglobulina de cabra anti eritropoyetina) durante 2 horas a temperatura ambiente (20 a 25°C), antes de agregar el trazador (eritropoyetina-¹²⁵I). Después de una incubación de 16 a 24 horas a 4°C, se agregó el segundo anticuerpo (suero de burro anti gammaglobulina de cabra) y se incubó 30 minutos a temperatura ambiente (20 a 25°C). Se centrifugaron los tubos y se separó la fracción unida de la libre por decantación o aspiración.

El precipitado se cuenta en un detector gamma tipo pozo y los resultados se cuantifican mediante una curva estándar, expresados en mIU/mL.

6.1 Parámetros de control de calidad

La concentración mínima detectable es de 5.5 mIU/mL, definida como la concentración aparente a tres desviaciones estándar de las cuentas del enlace máximo o estándar cero.

La reactividad cruzada es menor de 0.006% para las siguientes sustancias: albúmina humana, GM-CSF, interleucina 3, alfa 1 antitripina, alfa 1 glicoproteína ácida, gonadotropina coriónica humana e IgG e IgM humanas (datos del fabricante).

La variación intraensayo fué de 12.6% para una muestra de 16 mIU/mL (n=10) y de 4.0% para una muestra de 67.0 mIU/mL (n=10). La variación interensayo fué de 20.0% para una muestra de 15.9 mIU/mL (n=14), y de 4.8% para una muestra de 73 mIU/mL (n=14).

Los interceptores al 80, 50 y 20% de unión corresponden a las siguientes concentraciones: 18.66 ± 2.73 , 46.83 ± 5.19 y 143.37 ± 24.21 mIU/mL, respectivamente (n=14).

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los pacientes que formaron parte de esta investigación firmaron la autorización correspondiente para la realización del protocolo de estudio.

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

8. RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes, de ambos sexos, con intervalo de edades de 30 a 65 años, de los cuales 17 fueron sometidos a hemodilución isovolémica y 13 a flebotomía simple.

Los resultados obtenidos de las determinaciones de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y eritropoyetina (Epo) se muestran en los Cuadros I y II. Estos resultados se analizaron estadísticamente mediante prueba de t de Student y Chi cuadrada para análisis de muestras independientes.

CUADRO I. RESULTADOS DE Hb, Hto Y Epo EN EL GRUPO SOMETIDO A FLEBOTOMÍA

Variabes	Basal	1ª Semana	2ª Semana	4ª Semana
Hb (g/dL)	17.5 ± 1.3	16.24 ± 1.2	16.86 ± 0.8	16.8 ± 1.3
Hto (%)	54.7 ± 3.9	49.23 ± 3.0	50.15 ± 2.2	50.23 ± 3.6
Epo (mIU/mL)	408.97 ± 949.1 ^a	559.78 ± 966 ^b	749.5 ± 1486	749.8 ± 1745

a,b: p < 0.05.

CUADRO II. RESULTADOS DE Hb, Hto Y Epo EN EL GRUPO SOMETIDO A HEMODILUCIÓN ISOVOLÉMICA.

Variables	Basal	1ª Semana	2ª Semana	4ª Semana
Hb (g/dL)	19.4 ± 1.7 ^a	17.0 ± 2.0 ^b	17.4 ± 2.3	17.6 ± 2.1
Hto (%)	59.2 ± 5.9 ^a	48.7 ± 13.1 ^b	52.2 ± 7.0	52.2 ± 6.0
Epo (mIU/mL)	74.92 ± 76.9 ^a	123.8 ± 111 ^b	128.7 ± 118	127.5 ± 94.3

^{a,b}: p < 0.05.

En ambos grupos se observó disminución de las cifras de hemoglobina y hematocrito, siendo más significativo el descenso por el procedimiento de hemodilución (p < 0.05), como se observa en las Figs. 1 y 2.

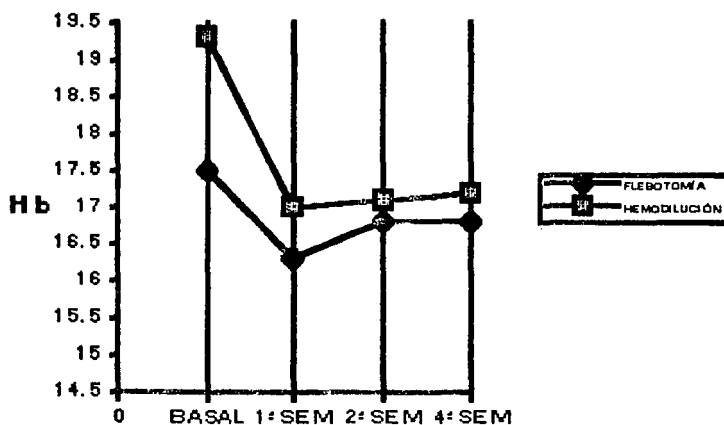


FIG 1. Resultados de valores obtenidos de hemoglobina en los grupos sometidos a hemodilución isovolémica y flebotomía

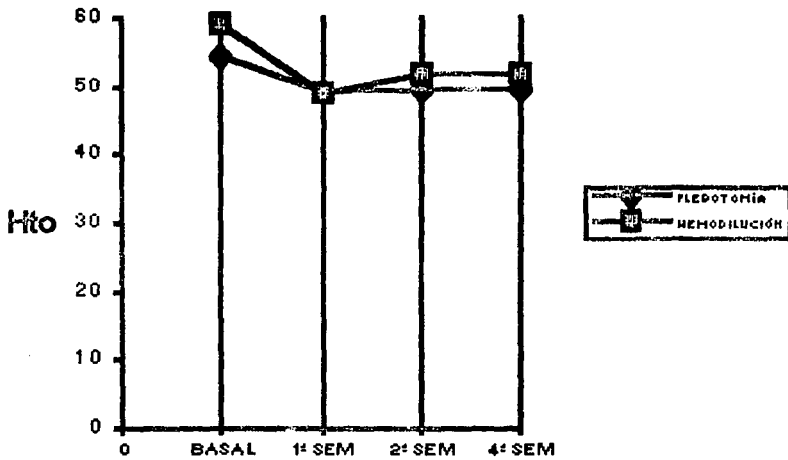


FIG 2. Resultados de valores obtenidos de hematocrio en los grupos sometidos a hemodilución isovolémica y flebotomía

En ambos grupos se observó aumento significativo de la concentración de eritropoyetina a las semanas 1, 2 y 4 ($p < 0.05$), y ninguna diferencia significativa en la respuesta de eritropoyetina entre ambos procedimientos ($p = NS$), como se puede ver en la Fig. 3.

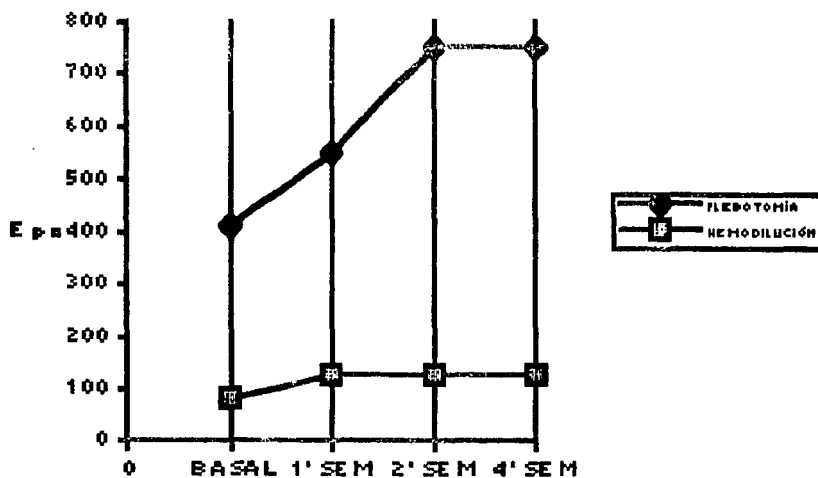


FIG 3. Resultados de valores obtenidos de eritropoyetina en los grupos sometidos a hemodilución isovolémica y flebotomía.

9. DISCUSIÓN

Aún cuando la selección del procedimiento utilizado en los pacientes (hemodilución contra flebotomía) se hizo al azar, en el grupo de pacientes sometidos a flebotomía se encontraron pacientes con valores basales de 1183 y 3392 mIU/mL, lo que causó aumento importante del promedio y una gran dispersión. Es por ello que son diferentes los valores basales en cada uno de los grupos.

Esta desviación en el grupo sometido a flebotomía no permite una adecuada valoración de la respuesta de eritropoyetina entre ambos grupos, por lo que se decidió ampliar el grupo de estudio para valorar adecuadamente ambos procedimientos.

Una de las posibles causas de estas cifras tan altas en algunos pacientes se piensa que puede corresponder a transgresión medicamentosa o de medidas higiénico-dietéticas, o bien a infecciones intercurrentes no notificadas.

Llaman la atención los casos de dos pacientes en los cuales se encontraron concentraciones séricas de eritropoyetina más altas que las reportadas en la literatura para este tipo de pacientes ²⁷: 1183, 1208, 1034 y 995 mIU/mL para los tiempos basal, 1, 2 y 4 semanas, respectivamente, para el primer paciente; y 3392, 3300, 5251 y 6308 mIU/mL a las 0, 1, 2 y 4 semanas, respectivamente, para el segundo.

10. CONCLUSIONES

La hemodilución isovolémica, comparativamente con la flebotomía, es superior en el descenso de las cifras de Hb/Hto analizadas.

Las respuestas de la eritropoyetina en ambos procedimientos fue similar ($p = NS$), mostrando en ambos aumento significativo con respecto a los valores basales ($p < 0.05$).

El beneficio clínico de la hemodilución probablemente se deba más a un descenso mayor de los niveles de hemoglobina y hematocrito que a los niveles circulantes de eritropoyetina.

Es necesario ampliar el grupo de estudio para homogeneizar los valores basales y poder comparar adecuadamente ambos procedimientos.

REFERENCIAS

1. BUXO, J., et al., "Poliglobulias y policitemia", *Hematología Clínica, Sanas-Sabrafen, España* (1988).
2. KIRALY III, J., et al., Hazards of phlebotomy in polycythemic patients with cardiovascular disease, *JAMA* **236** 18 (1976) 2080-2081.
3. PENGELLY, R., et al., Reduction of haematocrit and red blood cell volume in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease by apnone and pyrimethamine, *Lancet* **2** (1966) 1381-1386.
4. MILLEDGE, J., et al., Serum erythropoietin in humans at high altitude and its relation to plasma renin, *J. Appl. Physiol.* **56** 6 (1985) 360-364.
5. LERTZMAN, M., et al., Erythropoiesis and ferrokinetics in chronic respiratory disease, *Ann. Int. Med.* **56** 6 (1962) 821-833.
6. HARRISON, B., Polycythaemia in a selected group of patients with chronic airways obstruction, *Clin Sci.* **44** (1974) 563-570.
7. MESSMER, K., et al., Hemodilution, *Prog. Surg.* **13** (1977) 208.
8. WELSAS, A.B., et al., Hemodynamic effects of staged hematocrit production in patients with stable cor pulmonar and severely elevated hematocrit levels, *Am. J. Med.* **58** (1975) 92.
9. HINT, H., The pharmacology of dextran and the physiological background. The clinical use of Rheomocrodex and Macrodex, *Acta Anaesthesiol. Belg.* **2** (1968) 119.
10. Council Report. Autologous Blood Transfusions, *JAMA* **256** (1986) 2378-2380.
11. Chávez, N.A., et al., Hemodilución de gran volumen en la eritrocitosis secundaria, *Rev. Med. IMSS.* **25** 1 (1987) 47-52.
12. JESCH, F., et al., Oxygen-transporting fluids and oxygen delivery with hemodilution, *Crit. Care Med.* **10** 4 (1982) 47-52.
13. DANIELSON, M., et al., Isovolemic hemodilution in erythrocytosis secondary to chronic obstructive lung disease, *Acta Med Scand* **206** (1979) 327-332.
14. SHAH, D., et al., Increase oxygen uptake following phlebotomy and simultaneous fluid replacement in polycythemic patients, *Surgery* **5** (1980) 686-692.
15. STRADLING, J., et al., Development of secondary polycythaemia in chronic airways obstruction (editorial), *Thorax* **36** (1981) 321.

16. KOFFLER, P., et al., Erythropoietin radioimmunoassay in geriatric patients with polycythemia, *ANN. Inter. Med.* **94** (1951) 49.
17. COTES, M., et al., Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis, *New Engl. J. Med.* **315** 5 (1986) 283-287.
18. KRSLEV, A., et al., Pure erythrocytosis classified according to erythropoietic titer, *Am. J. Med.* **76** (1984) 57-61.
19. KRSLEV, A., et al., Plasma erythropoietin in polycythemia, *Am. J. Med.* **66** (1979) 243-247.
20. GUIDET, B., et al., Polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease. A study of serum and urine erythropoietin and medullary erythroid progenitors, *Chest* **92** 5 (1987) 867-870.
21. NAPIER, J., et al., Erythropoietin measurements in the differential diagnosis of polycythaemia, *Br. J. Haematol.* **48** (1981) 393-401.
22. KULKARNI, V., et al., Heterogeneity of erythropoietin dependent erythrocytosis: case report in a child and synopsis of primary erythrocytosis syndromes, *Br. J. Haematol.* **60** (1985) 751-758.
23. SHERWOOD, J., et al., The heterogeneity of circulating human serum erythropoietin, *Endocrinology* **122** 4 (1988) 1472-1477.
24. COTES, P., Immunoreactive erythropoietin in serum, *Br. J. Haematol.* **50** (1982) 427-438.
25. SHERWOOD, J., et al., Radioimmunoassay for erythropoietin: serum levels in normal human subjects and patients with hemopoietic disorders, *J. Lab. Clin. Med.* **100** 6 (1982) 829-843.
26. ARVIND, R., et al., A radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic human beings, *J. Lab. Clin. Med.* **99** 5 (1982) 624-635.
27. GARCÍA, J., et al., Radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic humans beings, *J. Lab. Clin. Med.* **100** 6 (1982) 829-843.
28. KOEFFLER, P., et al., Erythropoietin radioimmunoassay in evaluating patients with polycythemia, *Ann. Intern. Med.* **94** 1 (1981) 44-47.
29. KLERK, B. et al., Serum erythropoietin (ESF) titers in polycythemia, *Blood* **58** 6 (1981) 1171-1174.
30. MOCCIA, G., et al., The effects of plethora on erythropoietin levels, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **163** (1980) 36-38.

31. BIRGEGARD, G., et al., Serum erythropoietin levels by radioimmunoassay in polycythemia, *Scand. J. Haematol.* **29** (1982) 161-167.
32. MILLER, M., et al., Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects with chronic lung disease, *Br. J. Haematol.* **49** (1981) 189-200.
33. AMERICAN THORACIC SOCIETY, Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema, *Am. Rev. Resp. Dis.* **85** (1962) 769.