

11224

18
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO
SOBRE EL BALANCE DE NITROGENO EN
EL PACIENTE SEPTICO.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRITICO
P R E S E N T A:
ROBERTO ROSAS VELAZQUEZ**

0277429

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAUL CARRILLO ESPER**

MEXICO, D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.

DR. RAUL CARRILLO ESPER

JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

PEMEX

TUTOR DE TESIS

PAGINACION

D. D. ESCOUTUUA

AGRADECIMIENTOS

DR. JOSE MARES GONZALEZ

EXJEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA

Con respeto y agradecimiento a su vocación médica y de enseñanza

DR. RAUL CARRILLO ESPER

JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA

Con gratitud y reconocimiento a su incansable esfuerzo

de enseñanza

y preparación de las nuevas generaciones de médicos especialistas

DRA DIMNA GONZALEZ

Por su ejemplo humano
para la atención médica
del paciente gravemente enfermo

DR. GONZALEZ M.

En agradecimiento a su ejemplo constante

De superación académica

DR. ANGEL MARTINEZ

Por su amistad y apoyo

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA

DR. MIGUEL MARTINEZ MARTINEZ

Y

DR. LUIS FERNANDO LOZA

Con quienes compartí momentos gratos

DEDICATORIA

A mis padres Teodomiro Rosas Arias y Silvia Velázquez

que siempre han apoyado mi carrera y

por su ejemplo de tenacidad y esfuerzo honesto

para seguir siempre adelante.

A mis hermanas Caty, Alicia, Anita y mis

Sobrinos por su apoyo y cariño.

INDICE

1. Resumen.....	10
2. Introducción.....	11
3. Planteamiento del problema.....	19
4. Objetivo.....	21
5. Hipótesis.....	23
6. Material y método.....	25
7. Resultados.....	30
8. Discusión.....	33
9. Conclusiones.....	35
1. Anexos.....	37
2. Bibliografía.....	47

FALTAN PAGINAS

De 1:

9

Título: EFECTO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE EL BALANCE DE NITRÓGENO EN EL PACIENTE SEPTICO.

AUTORES: Rosas V. R. Carrillo E. R. Hospital central Sur de Alta especialidad. PEMEX. Terapia intensiva.

El paciente séptico es un paciente hipercatabólico. El hipermetabolismo proteico retrasa la recuperación del paciente y condiciona aumento en la excreción de nitrógeno urinario (N₂/U). Por ello recientemente, el aporte nutricional se ha enfocado a llevar a estos pacientes a balances positivos de nitrógeno (N₂). Sin embargo, la nutrición parenteral no ha sido suficiente para obtener balances positivos, por lo que se estudian otras maneras coadyuvantes como la administración de hormona de crecimiento (HC). En este estudio se analiza el efecto de la hormona de crecimiento sobre el balance de N₂. Se estudiaron seis pacientes a los cuales se determinó el balance de N₂ previo al tratamiento. Posteriormente se inició el manejo con 8 UI de HC y nutrición parenteral, con aporte de N₂ de 13.6 grs durante cinco días. Los resultados: dos de los seis pacientes fueron eliminados. Uno de ellos por insuficiencia renal asociada a disfunción de órganos múltiple y el segundo por que pudo recibir nutrición enteral. En los cuatro pacientes se obtuvo balances de N₂ positivos después de la administración de HC. Sólo uno requirió de agregar insulina para el control de la glucosa. Se hace notar que el grado de positividad del balance de N₂ se asoció al estado de gravedad del paciente evaluado por APACHE II. Se considera que el uso de HC como terapia coadyuvante a la nutrición parenteral puede ser de utilidad para obtener balances de N₂ positivos en el paciente séptico. Sin embargo, es necesario su estudio en mayor número de pacientes.

INTRODUCCION

INTRODUCCION.

En las pasadas dos décadas el concepto de apoyo nutricio para el paciente crítico ha cambiado considerablemente. El intento de la mayoría de los regimenes nutricios es mantener un balance positivo de nitrógeno con el fin de preservar o restaurar el tejido corporal. Metabólicamente el paciente crítico es caracterizado por un incremento en los requerimientos energéticos y un incremento en las pérdidas de nitrógeno urinario. Estas respuestas mediadas hormonalmente resultan en un incremento en el metabolismo proteico y un balance de nitrógeno negativo. (1-2).

La asociación de la lesión con la respuesta catabólica, fué hecha desde hace más de sesenta años por Cuthbertson, quien reportó el incremento en la pérdida de nitrógeno urinario en pacientes con fracturas de huesos largos. En 1924, Du Bois encontró que los requerimientos energéticos en pacientes con infecciones agudas se incrementaban del 20% al 60%. (3-5).

El estado hipermetabólico comprende mayor gasto de energía y consumo de oxígeno, con desviación del anabolismo al catabolismo en los tejidos periféricos, principalmente del músculo esquelético. Los aminoácidos son movilizados desde el músculo estriado (proteólisis) al hígado en cantidades crecientes para la gluconeogénesis, como energía oxidativa y para la síntesis de proteínas de fase aguda. Estas proteínas son alfa 1-antitripsina, alfa 2-macroglobulina, alfa 1-glucoproteína ácida, ceruloplasmina, proteína C reactiva, haptoglobulina, fibrinógeno, factor estabilizador de fibrinógeno. Conforme se producen estas sustancias, disminuye la síntesis de albúmina. La excreción de nitrógeno urinario aumenta, al igual que la 3-metilhistidina como indicadores del estado hipercatabólico músculo - esquelético. Hay una gran necesidad de glucosa, el glucógeno almacenado en el músculo y en el hígado es rápidamente disminuído. A menudo hay hiperglicemia moderada y la liberación de insulina es menor de lo esperado, con niveles de glucosa en sangre más altos. Las células de reparación como leucocitos, macrófagos y fibroblastos deben trabajar en el ambiente anaeróbico de las heridas y requieren de que los ácidos grasos sean movilizados y utilizados como energía oxidativa principal en el ciclo de Krebs formándose cuerpos cetónicos. (6).

Es difícil definir la insuficiencia metabólica en el paciente séptico. No hay criterios exactos, ni niveles o carencia de

nutrientes que puedan predecir de manera absoluta insuficiencia metabólica. Sin embargo, estudios extensos indican que los pacientes con lesiones graves y sépsis presentan problemas en el metabolismo que permiten pronosticar un desenlace fatal. La desnutrición proteica es un factor importante en la muerte como suceso final de los pacientes con sépsis y disfunción orgánica múltiple, en los cuales el compromiso hepático condiciona un metabolismo proteico alterado con disminución de la producción de glucosa, captación de aminoácidos y de cetogénesis. Conforme se desarrolla la insuficiencia hepática, se altera la depuración de aminoácidos aromáticos y aumenta su concentración en el plasma. (2,7).

El aumento de la demanda metabólica sobre todo el organismo origina insuficiencia metabólica proteica la cual se ha buscado satisfacer mediante el aporte nutricio enteral y parenteral. Sin embargo el hipercatabolismo del paciente séptico en muchas ocasiones es imposible de ser superado, por lo que se han buscado nuevas instancias de tratamiento para mantener un balance de nitrógeno positivo que preserve o restaure el tejido corporal.

Es claro que la cantidad de proteína en la dieta tiene influencia sobre el crecimiento y la reparación tisular. Las proteínas intactas en la dieta mantienen mejor el peso corporal: masa muscular, peso muscular yeyunal, peso hepático y niveles proteicos viscerales. El transporte de los aminoácidos en la mayoría de las células es un transporte activo que requiere de siete acarreadores conocidos: A, ASCP, L, L7, dicarboxilato, N y sistema beta.

La proliferación celular es íntimamente relacionada o dependiente de factores de crecimiento, estos factores de crecimiento pueden actuar en un modo endocrino viajando a través del flujo sanguíneo hasta sus células blanco o funcionar de un modo parácrino por difusión a células vecinas en sitios cercanos a su síntesis. (2)

Los factores de crecimiento varían enormemente, algunos tienen efectos específicos en determinadas células, por ejemplo la eritropoyetina y factor estimulante de las colonias que tiene actividad predominante en las células hematopoyéticas. Otras como la insulina y la hormona de crecimiento (HC) tienen efectos más pluripotentes, sobre diversas células.

Recientes avances en la biología molecular y en la farmacología molecular han permitido la inserción de genes

para los factores de crecimiento humano dentro del genoma de bacterias y de levaduras. Para de esta forma (tecnología recombinante) elaborar factores de crecimiento para su aplicación clínica.

En la actualidad se realizan estudios sobre la hormona de crecimiento humana recombinante para promover la síntesis proteica y el balance de nitrógeno positivo.

El efecto anabolizante de la hormona de crecimiento es patente en animales hipofisoprivos, en niños deficientes de hormona de crecimiento, síndrome de talla baja, pacientes politraumatizados, post - quirúrgicos, en adultos y en ancianos. Sin embargo, el uso de hormona de crecimiento en el paciente séptico aún es controvertido.(8-24).

Las primeras observaciones clínicas de la función de la pituitaria son acreditadas a Pierre Marie en 1886 quien observó un crecimiento de la glándula pituitaria en pacientes acromegálicos. Las primeras investigaciones del Dr. Harvey Cushing en el Hospital Pohns Hopkins atribuyeron el crecimiento humano a la hipófisis anterior. Desde 1921 (Evan y Long) se conoce de la presencia de un factor estimulante del crecimiento en extractos del lóbulo anterior de hipófisis bovina. Fué hasta 1944 que Lí consiguió aislar en forma purificada este componente responsable del crecimiento, desde entonces hasta la actualidad los avances en el conocimiento y las perspectivas de su uso se han desarrollado de manera significativa. Entre 1957 y 1985 la hormona de crecimiento aislada de hipófisis humana de cadáveres fué usada como terapéutica de remplazo en muchos niños deficientes de hormona de crecimiento. Durante este tiempo la terapia con hormona de crecimiento fué efectiva y considerablemente fuera de efectos colaterales.(21)

La hormona de crecimiento es sintetizada en células eosinofílicas en las zonas laterales antero-hipofisarias, en condiciones normales estas células contiene de 5 a 10 mgs de producto activo. Su gran resistencia a la autólisis post-mortem hizo factible su extracción para usos terapéuticos hasta que se logró su biosíntesis por ingeniería genética.(24-25).

Diversos avances se han encontrado recientemente para la hormona de crecimiento. El código genético de la hormona de crecimiento fué clonado en plásmidos bacterianos, abriendo una vía para su producción a gran escala. El desarrollo

comercial de la hormona de crecimiento recombinante (HCr) ha sido rápidamente aceptado para su uso clínico.

Se ha descrito el aumento de Creutzfeldt Jakob (CJ) en usuarios de Hc en la infancia y ha sido demostrado que algunas de las preparaciones de HC estaban contaminadas con virus lentos. Aunque ahora es aceptado que la contaminación viral puede ser prevenida, recientemente en Francia el descubrimiento de CJ entre usuarios de HC ha reforzado el valor de la HChr como terapia de remplazo. Con la producción a gran escala de HC por bacterias, el suplemento con HCr no tiene grandes restricciones.

Más recientemente el receptor proteico para la hormona de crecimiento fué purificado y su gene molecularmente clonado. La estructura tridimensional de la HC y su receptor fué elucidada por cristalografía con rayos X. Es ahora reconocido que la mayoría de las deficiencias de la HC en el humano son debidas a defectos hipotalámicos que alteran la liberación de la HC y o de un déficit primario en su producción. Como resultado, el desarrollo de agentes liberadores de HC y el uso de drogas que actúan a través del sistema neurotransmisor en el cerebro para estimular la liberación de HC comienzan a estudiarse para la restauración de niveles séricos normales.

El gene de la HC consta de 66 500 bases de ADN en el brazo largo del cromosoma 17. Los 5 genes relacionados a la Hc son: GH-N, GS-L, CS-A, GH-V, y CS-B. La heterogeneidad de la HC ha sido revisada ampliamente. Cuando la HC es estudiada inmunológicamente en la hipófisis se encuentra un complejo mixto de péptidos de HC. Esta complejidad es derivada de modificaciones post-traslacionales y difiere marcadamente de las preparaciones homogéneas de 22 KDa de HC producidas biosintéticamente. Aproximadamente el 75% de la HC en la hipófisis humana se encuentra en la forma inmodificada. Sólo el 43% de la HC en la circulación existe como la forma inmodificada de 22 kda. La función de las formas modificadas de HC no se conoce.

La síntesis de la HC es detectada en la hipófisis fetal humana desde las doce semanas de gestación. Los niveles de HC en la circulación de fetos de 12 semanas es de 20 ng/ml y aumenta hasta un máximo de 80 ng/ml las 22 semanas de gestación. Los niveles de HC declinan a 10 ng/ml al termino. Los receptores para la HC están presentes en el hígado fetal y pueden mediar la estimulación de la proliferación de hepatocitos y síntesis de IGF-1. Sin embargo, el crecimiento puede ser normal en el feto sin HC o en ausencia de la misma.

La hormona de crecimiento es almacenada dentro de gránulos secretorios en células somatotrofas de la hipófisis anterior hasta que un estímulo para su secreción ocurre. La secreción es estimulada por incremento en la concentración de AMPc y/o Calcio libre. El factor liberador de HC (FRG) es un factor secretagogo mediante la estimulación de la adenilato ciclasa. Por el contrario la somatostatina inhibe la liberación de HC por inhibición de la adenilato ciclasa.

Los receptores de la HC en las diferentes células del organismo comparten algunas características con los receptores para otras hormonas y citoquinas. El número de receptores para la HC puede aumentar durante el embarazo. Los genes para los receptores de la HC se encuentran en el cromosoma 5. La HC es transportada a través de la circulación unida a proteínas (GH-BP1 y GH BP2). La regulación de la HC es dependiente de un factor liberador de HC (FRG) y un factor inhibitorio (somatostatina). La liberación de hormona de crecimiento se aprecia en pulsos de cada hora y hasta de 4 horas. En condiciones fisiológicas normales se encuentra un aumento sérico de la HC cuando se encuentra un aumento en la amplitud del pulso que cuando aumenta la frecuencia del pulso. El aumento de la amplitud del pulso puede presentarse de manera fisiológica durante el sueño, el ejercicio y durante la pubertad. En el anciano aumenta la concentración de HC en la hipófisis y disminuye su concentración sérica.

La HC regula el crecimiento a través de hipertrofia, hiperplasia o ambos como un resultado de diferenciación tisular, proliferación tisular y síntesis proteica. La HC puede ejercer efectos directamente o a través de un mediador (IGF-1), que es una proteína producida en muchos tejidos, principalmente en el hígado en respuesta a la HC y de otros factores, estructuralmente relacionados con la insulina aumentando la proliferación y maduración de muchos tejidos como el hueso, cartílago y músculo esquelético.

Las preparaciones comerciales disponibles de hormona de crecimiento. Dos preparaciones son producidas a través de tecnología de ADN recombinante en bacterias y están aprobadas para uso humano en los Estados Unidos. Protropina (Genetech, San Francisco CA) es una metionil HC y difiere de la HC nativa por la adición de un aminoácido, metionina en el grupo amino terminal. Humatrope (Eli Lilly, Indianápolis IN) es una HC auténtica producida en las bacterias. Kabi-Vitrum AB, Stockolm, Sweden) es una producción europea de la metionil HC (Somatonorm) . La HC auténtica (Genotropin) (Wilton et al

1987). Norditropin es una HC humana recombinante producida por Novo-Norsk A/B. Denmark. La HC también ha sido producida en cultivos celulares de mamíferos (Saizen, Serono). Todas la HC_r tiene propiedades farmacológicas y efectos terapéuticos similares.

La estandarización de la HC hasta el momento ha sido expresada en mg/kg/día o semana, UI/kg o UI/m². 1 UI es igual a 2.7 mgs de HC. Algunos estudios indican que existe mayor incidencia de anticuerpos anti-HC en individuos tratados con metionil HC que con la HC auténtica. La mayor antigenicidad de la forma metionil ha sido asociada a contaminación de ésta forma por otras proteínas bacterianas, este problema ha sido resuelto por las técnicas de purificación. La producción de anticuerpos raramente interfiere con el efecto biológico por que los anticuerpos son de baja afinidad y de baja concentración, disminuyen al discontinuar la metionil HC. La HC de mamíferos tiene muy baja antigenicidad.

Todas las preparaciones de HC son inyectables por vía intramuscular o subcutánea, son igualmente efectivas. La inyección SC es preferible por que es menos dolorosa. Los niveles séricos de HC son mayores después de la inyección SC abdominal, sin embargo los niveles de IGF-1 son similares. El pico de HC ocurre de 3 a 5 horas de la inyección. Existe una considerable variación individual en las tazas de absorción. Las rutas no inyectables se encuentran en investigación: dispositivos implantados en la región abdominal baja en ratas, vía nasal etc. En la circulación la HC se une con gran afinidad a proteínas acarreadoras de HC, la unión a estas proteínas extiende la vida media de la HC en la circulación. El momento del día (día o noche) no tiene influencia sobre los niveles séricos de HC. La administración de noche semeja el pico fisiológico de la HC durante el sueño.

La vida media de eliminación de la HC ha sido estimada en dos horas a tres horas. Su metabolismo es hepático y su eliminación renal es más rápida en adultos que en niños. Una pequeña cantidad de HC es excretada por vía renal sin modificaciones. La HC es libre de efectos colaterales en niños. La retención hídrica es uno de los principales efectos colaterales en los adultos. La severidad de este efecto puede ser controlado con la reducción de la dosis y se resuelve espontáneamente después que la administración de la HC se suspende. La elevación de la glucosa puede o no estar presente.

Las acciones biológicas de la HC se encuentran en el metabolismo intermediario como una hormona anabolizante, lipolítica y diabetógena:

1. Estimula la oxidación grasa.
2. Lipólisis.
3. Movilización de los ácidos grasos libres.
4. Las grasas son oxidadas en preferencia a las proteínas.
5. Aumenta la síntesis proteica.
6. Conserva proteínas.
7. Disminución de la urea sérica.
8. Modula la función inmune.
9. Hiperглиcemia.
10. Hiperinsulinemia.
11. Disminución de potasio y de fósforo.
12. Retención de agua y de sodio.

La marcada acción anabolizante de la HC se hace patente en forma inmediata tras su administración en animales hipofisoprivos o en niños deficientes de HC. En estas situaciones el balance de nitrógeno negativo, pasa a ser fuertemente positivo. Puede alcanzar valores de hasta 5 grs día, con disminución de los niveles séricos de urea. La HC promueve de esta manera un mayor aporte de aminoácidos a los tejidos y una disminución del catabolismo proteico, paralelamente se produce una mayor retención de potasio y de fósforo, magnesio, calcio y cloro. (25-26)

Los efectos anabolizantes de la hormona de crecimiento ocurren en diversos tejidos: hueso, cartílago, músculo, riñones, hígado, corazón, pulmones, intestino, páncreas etc. Sin embargo su máxima expresión se alcanza en hígado y en músculo. (21-27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el paciente séptico los cambios en el metabolismo proteico son muy importantes. La sépsis lleva al paciente a un balance de nitrógeno negativo. Causa un incremento en la proteólisis muscular especialmente en la degradación de proteínas miofibrilares, incrementa la producción de urea, incrementa la producción de proteínas de fase aguda de origen hepático. De esta manera el catabolismo es de 3 a 5 veces mayor del normal. El hipercatabolismo proteico altera la función muscular, incluyendo músculos respiratorios, altera la respuesta inmunológica e incrementa los riesgos de infección. (27-34)

En estas condiciones el apoyo nutricional en el paciente séptico adquiere mayor importancia. A pesar de este hecho, el apoyo nutricional puede ser incapaz de mantener o de inducir un balance de nitrógeno positivo en el paciente séptico. Por tal motivo se han buscado instancias o estrategias alternas de tratamiento. (6,23)

La HC como un potente agente anabólico ha sido administrado en pacientes con quemaduras, post-operados, y en desnutridos. Estos estudios han demostrado una reducción en la pérdida de nitrógeno urinario durante el tratamiento con HC, sin embargo la utilidad de la hormona de crecimiento en el paciente séptico sigue siendo contradictoria. (8-23).

OBJETIVO

1. Conocer el efecto de la hormona de crecimiento sobre el balance de nitrógeno en el paciente séptico que requiere de nutrición parenteral.

HIPOTESIS

El efecto anabolizante de la hormona de crecimiento es capaz de incrementar el balance de nitrógeno uinario positivo en el paciente séptico.

MATERIAL Y METODOS

Material y métodos.

I. Diseño de la investigación.

1. prospectivo.
2. descriptivo.
3. longitudinal.
4. experimental.

II. Definición de la población objetivo.

Se incluyeron pacientes adultos, hombres y mujeres de cualquier raza que presentaban los siguientes criterios:

1. Criterios de para sépsis.

- a. fiebre: igual o mayor de 38 grados C.
hipotermia: igual o menor a 35 grados C.
- b. leucocitosis: igual o mayor a 12 000 células blancas por milímetro cúbico.
leucopenia: igual o menor a 4 000 leucocitos por mm³.
- c. taquicardia: igual o mayor a 100 latidos por minuto.
- d. taquipnea: igual o mayor a 20 respiraciones por minuto.
- e. Infección documentada por cultivos.

2. estancia mayor de seis días en la unidad de cuidados intensivos.

3. Pacientes que requirieron de apoyo nutricio parenteral.

4. Pacientes que no podían recibir nutrición enteral.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban las siguientes condiciones:

1. Pacientes diabéticos.
2. Nefrópatas.
3. Pacientes oncológicos.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con estancia menor de seis días.
2. Pacientes con falla orgánica múltiple.
3. Pacientes con insuficiencia renal aguda.
4. Pacientes que pudieron recibir nutrición enteral.

Definición de variables.

La variable a determinar en este trabajo fueron:

1. Exponer los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento expresados en un balance de nitrógeno cada 24 horas por cinco días, en pacientes sépticos que requirieron de nutrición parenteral.

□

Se estudiaron seis pacientes que provenían de los servicios médico y quirúrgico del Hospital central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, que requerían de nutrición parenteral total a causa de enfermedades gastrointestinales o pancreáticas. Los pacientes eran mujeres y varones adultos entre 20 y 85 años de edad. Los pacientes candidatos tenían alguna disfunción gastrointestinal que impidió su alimentación enteral y que requirieron de nutrición parenteral desde su ingreso. El consentimiento se obtuvo de acuerdo a las políticas establecidas por la institución. Los pacientes al momento de iniciar la NPT se encontraban en un curso estable de su enfermedad y cumplieron los criterios de inclusión referidos. Eran pacientes sépticos que no se encontraban en disfunción orgánica múltiple y sin falla renal, sin criterios de exclusión. Se determinó el APACHE II

de ingreso y durante los siguientes días del estudio. Después de la primera recolección de orina de 24 horas, se inició la administración de la administración de NPT y después de una determinación de balance de nitrógeno urinario se inició la administración de hormona de crecimiento cada 12 horas 4 UI. Posteriormente cada 24 horas se recolectó orina de 24 horas por cinco días para la determinación de nitrógeno urinario. Los pacientes recibieron nutrición parenteral de mantenimiento constante en forma de aminoácidos al 8.5% con un aporte de 13.6 gramos de nitrógeno en 24 horas y un aporte calórico fijo no proteico de 30 calorías por Kg de peso.

Para el análisis de datos los pacientes completaron el estudio por seis días, el primer día como periodo basal con NPT y los siguientes cinco días con NPT y HC como periodo de tratamiento. Con estricto control del aporte de nitrógeno y de calorías no proteicas.

Durante el periodo de tratamiento se administro 4 UI SC de HC cada 12 horas, esta dosis fué seleccionada de acuerdo a los estudios previos en pacientes gravemente enfermos en los cuales se había mostrado su efecto anabólico. Los requerimientos calóricos se basaron en los métodos standart junto con la administración de electrolitos, vitaminas y minerales apropiados. La NPT se administró en infusión continua cada 24 horas a través de un catéter central. Los pacientes no recibieron nutrición enteral durante la fase de tratamiento.

Para la evaluación de laboratorio se realizó los siguientes exámenes:

- a. Nitrógeno en orina de 24 horas.
- b. Glucosa.
- c. Urea.
- d. Creatinina.
- e. Sodio, potasio, cloro, fósforo y magnesio.
- f. Proteínas totales, albúmina, globulina.

Las muestras fueron enviadas a un laboratorio central del HCSA, PEMEX para su análisis de acuerdo a técnicas standart.

Las determinaciones de eliminación y balance de nitrógeno se efectuaron de acuerdo a procedimientos convencionales.

RESULTADOS

Resultados.

Número de pacientes: Se estudiaron seis pacientes en total, de los cuales dos fueron eliminados. Uno de ellos por que desarrolló disfunción orgánica múltiple y otro por que su evolución le permitió recibir nutrición enteral. El diagnóstico de ingreso de los cuatro pacientes fué sépsis abdominal. Cuadro No. I.

Reacciones a la administración de HC: Durante la fase de tratamiento, todas las inyecciones diarias de HC se administraron sin reacciones locales ni alérgicas.

Balace de nitrógeno:

En el paciente número 1 (cuadro No. II), se observa un balance de nitrógeno de ingreso negativo de - 24.8. Al iniciar la NPT se vuelve menos negativo pero sin ser positivo aún. Incluso al iniciar la administración de HC se encuentra con -0.5gr de nitrógeno urinario, para al tercer día presentar un franco balance positivo de nitrógeno el cual se mantiene al finalizar el estudio.

En el paciente número dos (cuadro III), se observa un balance de nitrógeno negativo al ingreso el cual se vuelve positivo a la administración de NPT. Presenta un descenso pero manteniéndose positivo y al segundo día después de administración de HC tiene un segundo incremento manteniéndose un balance positivo de nitrógeno.

En el paciente número tres (cuadro IV) tiene un balance negativo al ingreso. Se vuelve positivo a la administración de NPT y se sostiene junto con la HC con un máximo el cuarto día.

El paciente número cuatro tiene el menor balance negativo y se vuelve positivo al iniciar la NPT, tiene un descenso el segundo día y después un incremento el tercer día con HC. Se sostiene positivo durante el estudio.

Los cuatro pacientes al ingreso tiene un balance de nitrógeno negativo, se vuelve positivo a la administración de la NPT y se sostiene con la administración de HC observándose un incremento del nitrógeno después de la administración de HC al segundo y tercer día de su administración. La correlación con el APACHE no es significativa y se requieren de estudios

con un mayor número de pacientes y por un mayor tiempo para demostrar su significancia.

El APACHE de los cuatro pacientes se encuentra en cifras de 8 a 17 U. Se hace notar que en el paciente No 2 se incrementó su APACHE en el segundo día y que se asoció aun descenso del balance de nitrógeno.

Los pacientes No 1 y No 2 requirieron de agregar infusión de insulina por descontrol metabólico asociado a sépsis y a HC, efecto ya conocido y ampliamente documentado.

El sodio de los cuatro pacientes se mantuvo en cifras normales entre 135 y 145 meq/L.

Los pacientes No 2, 3 y 4 requirieron de aporte de K para su corrección y mantener cifras normales.

El cloro sérico de los cuatro pacientes fué normal y el fósforo se aportó en los pacientes número 1 y 2.

Tres de los pacientes presentaron hipocalcemia sin manifestaciones clínicas ni electrocardiográficas.

La creatinina de los cuatro pacientes fué normal y la depuración de creatinina fué de cifras normales.

Las cifras de Urea fueron presentaron descenso del día inicial a la fase de tratamiento entre 30 y 60 mg dl.

Las proteínas totales fueron menores en el primer paciente (paciente de mayor edad), igual a 3.6. En los demás pacientes fué de 4.9 a 6.5 mg dl. La albúmina también fué menor en el primer paciente.

Los triglicéridos fueron mayores de 200 en los cuatro pacientes.

(Ver tablas 1-4).

DISCUSSION

Discusión.

La HCr ha sido utilizada por sus efectos metabólicos en pacientes con deficiencia de HC, en pacientes con síndrome de talla baja, en pacientes post-operados, paciente quemados. En este estudio se evalúa el efecto de la hormona de crecimiento sobre el balance de nitrógeno a corto plazo, en pacientes sépticos que requirieron de nutrición parenteral en la UCI del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. (HCSAE-PEMEX). (1,2,6,11,35)

La hormona de crecimiento fué bien tolerada, indujo balances de nitrógeno positivos en el total de los pacientes. Si bien el número de pacientes es pequeño y heterogéneo, los cuatro pacientes mantuvieron indicadores de stress catabólico, (glucemia, urea, albúmina, transaminasas e índices hematológicos) y evaluación de APACHE similares. No requirieron de ajustes de la NPT puesto que se logró mantener durante el estudio balances de nitrógeno positivos. En dos pacientes se presentó hiperglucemia, efecto conocido de la hormona de crecimiento y asociado a sépsis requiriendo de infusión de insulina para su control. (1,18,20,23,35)

No se encontraron cambios en los niveles séricos de sodio, los cuales fueron normales.

Aunque no era la finalidad de éste estudio, no se observaron cambios hemodinámicos importantes en relación a retención hídrica.

No se encontraron alteraciones en las proteínas circulantes en este estudio a corto plazo. Sin embargo el anabolismo del paciente puede incluir efectos directos de la hormona de crecimiento y efectos indirectos mediados por sustancias hormonales endógenas (IGF-1), que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos libres como fuente de energía. En este estudio no se miden los niveles séricos de IGF-1.

La HC fué bien tolerada dentro del rango de dosis farmacológicas sin embargo condicionó descontrol metabólico manifestado por hiperglucemia y asociado a sépsis. Demostró ser de utilidad para lograr un balance de nitrógeno positivo en estos pacientes sin embargo se requiere de un mayor número de pacientes para determinar su valor y significancia.

CONCLUSIONES

Conclusiones.

Este estudio documenta un incremento del balance de nitrógeno en el paciente séptico. Sin efectos adversos.

Dos pacientes presentaron hiperglicemia desde su ingreso secundario a sépsis, con un pico máximo el tercer día lográndose su control con infusión de insulina. Al finalizar el estudio la glicemia de los cuatro pacientes fué menos de 130 mg/dl en los cuatro pacientes.

La administración de HC como coadyuvante a la NPT es una alternativa en el paciente séptico grave para mantener balances de nitrógeno positivos y potencialmente mejorar su tiempo de recuperación.

Sin embargo es necesario otros estudios con mayor número de pacientes, con grupos homogéneos y por un lapso de tiempo más largo para evaluar su significancia clínica, la cual no se ha estudiado aún.

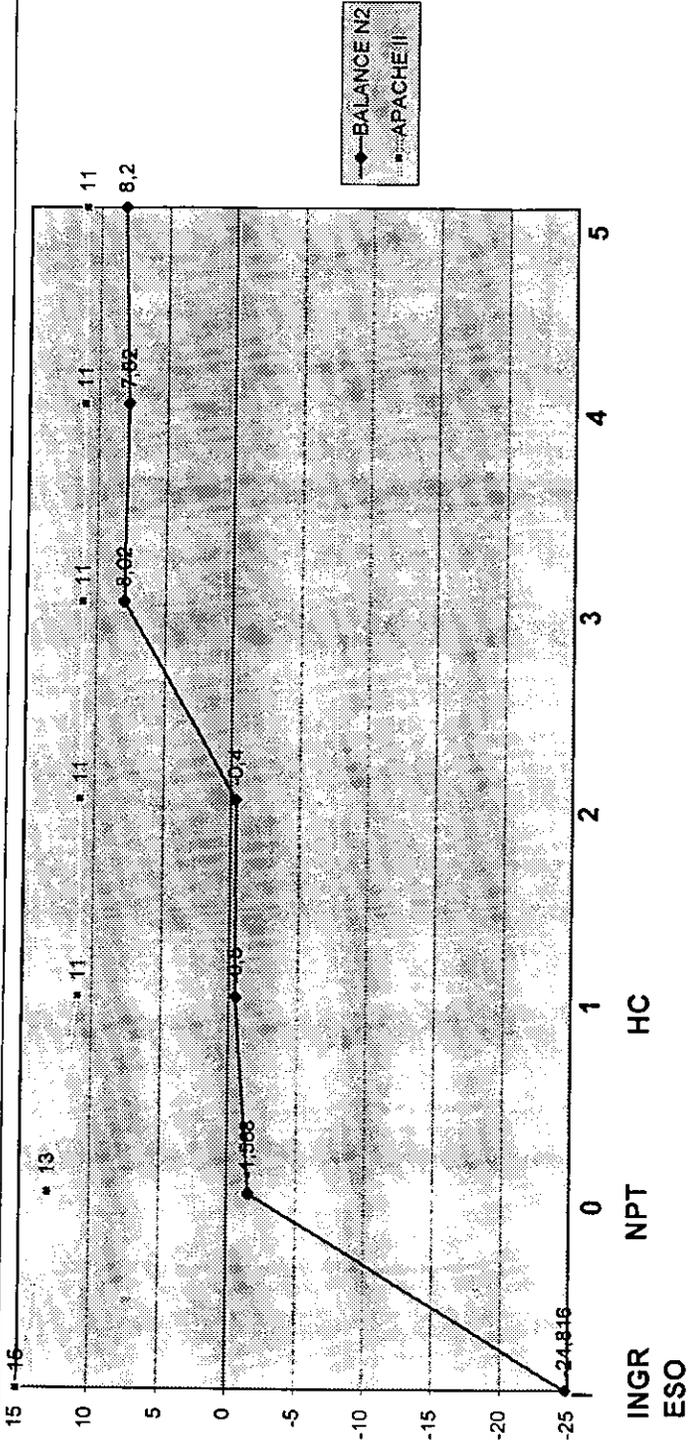
ANEXOS

CUADRO 1

PACIENTES	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO
1	FEMENINO	61	SEPSIS ABDOMINAL
2	MASCULINO	53	SEPSIS ABDOMINAL
3	MASCULINO	20	SEPSIS ABDOMINAL
4	MASCULINO	85	SEPSIS ABDOMINAL

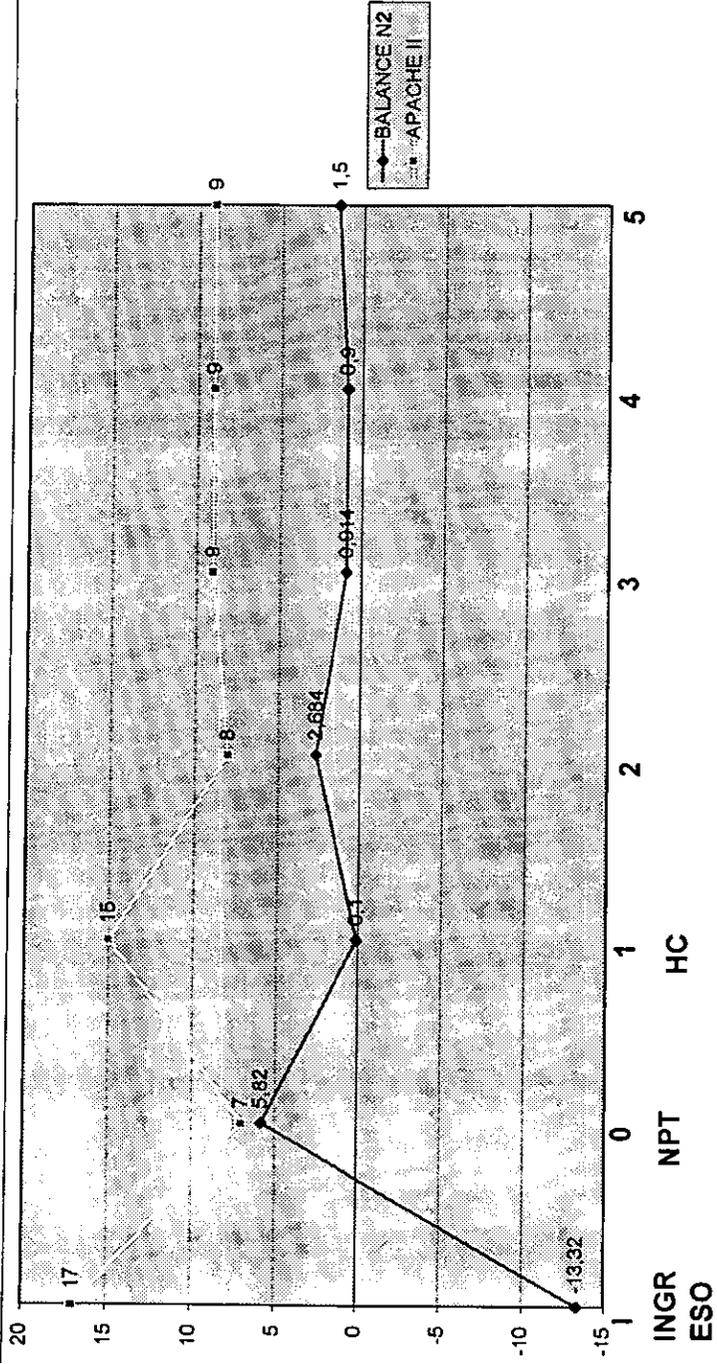
CUADRO II

PACIENTE No.1



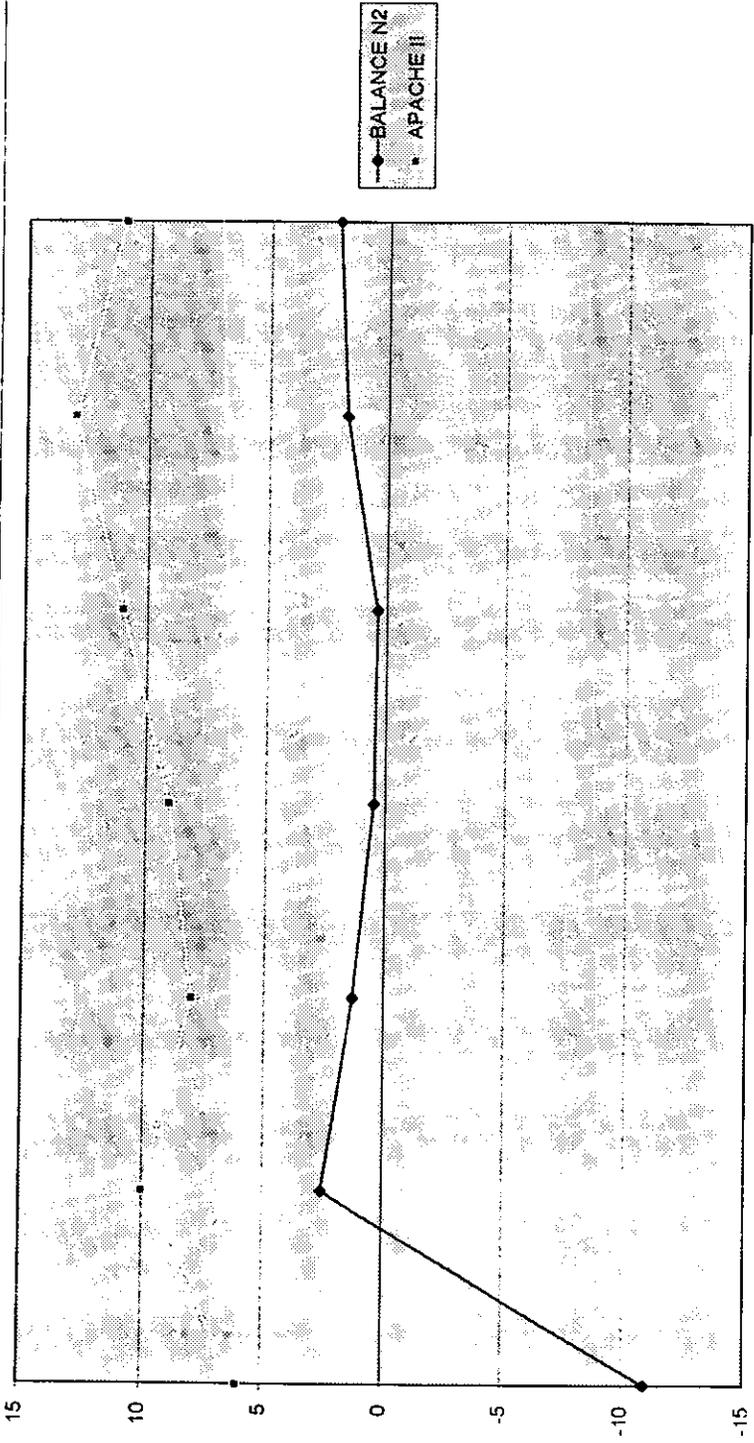
CUADRO III

PACIENTE No.2



CUADRO IV

PACIENTE No.3



CUADRO V

PACIENTE No.4

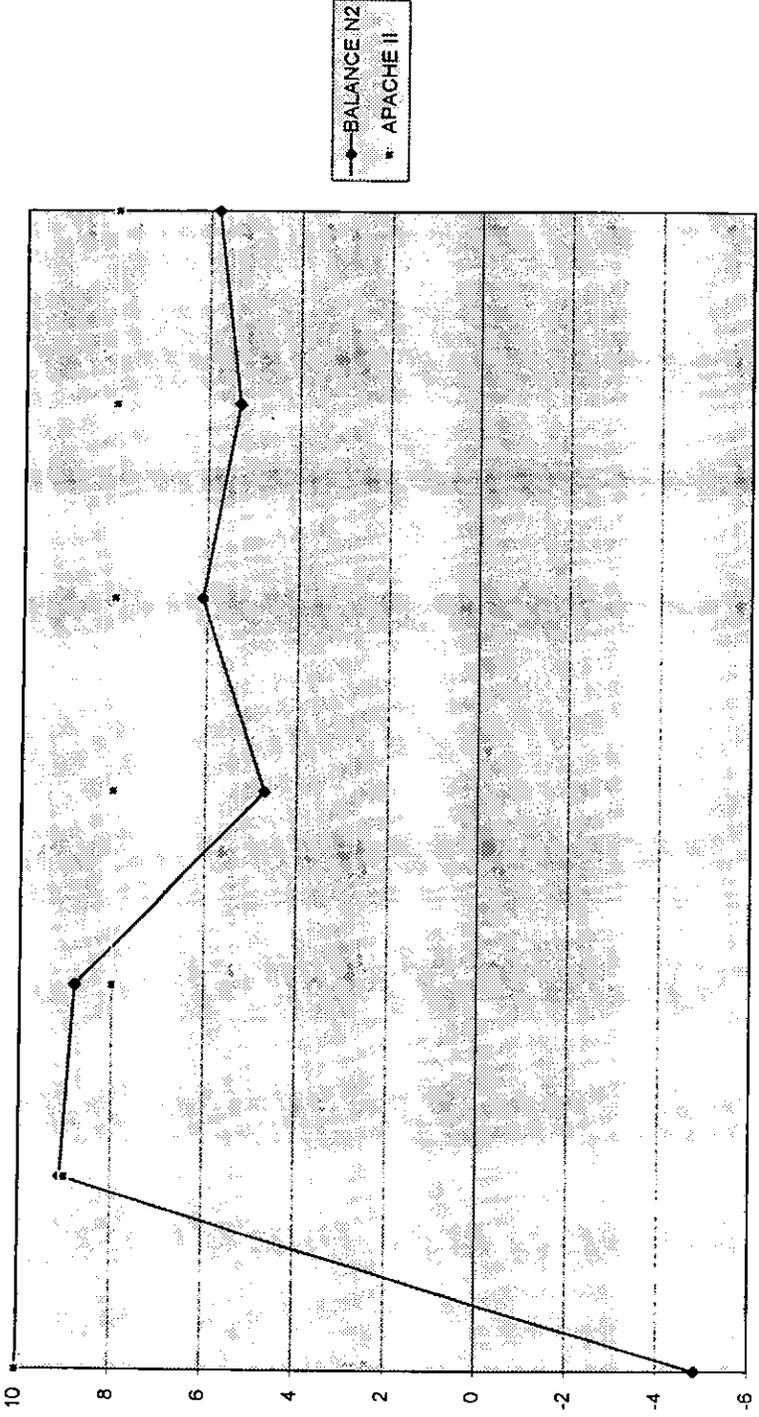


TABLA No 1

ANALISIS SANGUINEO
PACIENTE 1

GLUCOSA	148	234	201	294	160	155	140
SODIO	135	141	141	140	140	142	137
POTASIO	3.4	3.7	3.4	3	3.4	3.5	3.7
CLORO	106	108	103	101	106	105	105
FOSFORO	4.1	2.9	4.2	2.1	2	2.1	2.3
CALCIO	6.6	6.7	6.6	6.8	6.7	6.7	6.8
CREATININA	1.2	1.1	0.8	0.7	0.8	1	1.0
UREA	56	47	34	49	56	48	48
TGO	46	32	47	28	30	36	34
TGP	18	22	14	15	18	20	22
PROTEINAS TOTALES	3.6	4.6	4.8	5	4.8	4.8	5.0
ALBUMINA	1.5	1.9	2.4	2.7	2.6	2.6	2.9
COLESTEROL	53	60	105	68	74	80	89
TRIGLICERIDO	200	250	235	255	243	260	255
FOSFATASA	71	112	199	180	150	113	116
ALCALINA							
HEMOGLOBINA	10.7	16	15	9	9	12	122
LEUCOCITOS	14	17	14	24	19	20	18.8

TABLA No 2

ANALISIS SANGUINEO
PACIENTE 2

GLUCOSA	348	105	315	200	104	155	150
SODIO	140	141	135	142	146	145	145
POTASIO	4.1	3.6	3.2	2.8	3.8	4	3.8
CLORO	110	108	97	103	108	110	108
FOSFORO	1.5	3.5	3.6	2.4	2.5	2.6	2.7
CALCIO	8	7.7	6.5	7	7.5	7.6	8.0
CREATININA	0.9	0.7	0.7	0.9	1.2	0.9	1.0
UREA	30	39	45	43	47	45	40
TGO	39	36	49	41	32	40	38
TGP	11	7	22	20	16	22	20
PROTEINAS TOTALES	4.9	5.1	5	6	5.1	5	5.5
ALBUMINA	2.4	2.4	2.3	3	2.9	2.6	3.0
COLESTEROL	49	70	88	83	86	84	86
TRIGLICERIDO	250	393	250	273	280	260	255
FOSFATASA ALCALINA	61	62	85	86	90	86	90
HEMOGLOBINA	6.8	9.8	12.4	12.9	13	12	12
LEUCOCITOS	21.0	22.7	20.6	19.7	16.8	19.0	18.0

TABLA No 3

ANÁLISIS SANGUÍNEO
PACIENTE 3

GLUCOSA	89	96	105	120	117	120	125
SODIO	139	146	134	135	140	136	135
POTASIO	3.8	3.9	4	4.2	3.9	3.8	3.5
CLORO	110	112	111	106	106	108	110
FOSFORO	4.4	4	4.3	4.2	4.1	4	4.5
CALCIO	8.5	9	8.3	8.6	8.6	9	8.9
CREATININA	0.9	1.2	1.3	1.2	1.1	1.3	1.2
UREA	44	40	42	50	60	55	57
TGO	71	80	77	69	68	78	70
TGP	76	49	56	59	60	50	50
PROTEÍNAS TOTALES	6.4	5	6.5	6.3	6.4	6.5	6.5
ALBUMINA	3.3	3.2	3	3.5	3.2	3.1	3.1
COLESTEROL	120	122	130	125	127	123	125
TRIGLICERIDO	239	270	260	237	250	266	255
FOSFATASA ALCALINA	369	410	520	516	601	560	140
HEMOGLOBINA	11.7	12	11	10.5	10.7	11	12.0
LEUCOCITOS	12.0	11.5	11.0	15.0	13.0	14.0	12.7

TABLA No 4

ANALISIS SANGUINEO
PACIENTE 4

GLUCOSA	120	115	130	122	116	124	120
SODIO	135	140	141	143	136	134	133
POTASIO	3.8	4	4.1	3.9	3.9	4	4.2
CLORO	110	111	109	104	108	109	105
FOSFORO	4.1	3.8	3.9	4	3.5	3.4	3.2
CALCIO	8	8.1	7.9	7.9	8	7.7	7.8
CREATININA	0.9	1	0.9	0.8	0.8	1	1.1
UREA	27	35	36	40	35	36	38
TGO	30	29	35	33	37	36	35
TGP	26	24	28	26	24	23	24
PROTEINAS TOTALES	6.4	5	6.3	6.3	6.4	6	6.0
ALBUMINA	3.4	3.5	3.6	3.2	3	3.1	3.1
COLESTEROL	110	116	140	135	130	146	145
TRIGLICERIDO	190	216	180	186	210	196	190
FOSFATASA	100	90	96	80	89	94	96
ALCALINA							
HEMOGLOBINA	10	11	11.5	12	12	12.5	12.5
LEUCOCITOS	9.0	10.1	11.5	11.0	10.5	10.0	9.7

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía.

1. T R Siegler, J L Rombeau. La hormona de crecimiento humana mejora la eficacia de la nutrición parenteral. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992. 865-863.
2. D W Wilmore. Catabolic Illnes strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med.* 1991, 325: 695-702.
3. D P Cuthbertson. Observations on disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. *Q J Med* 1932, 25: 233-246.
4. D P Cuthbertson. W J Tilstone. Metabolismo during the post injury period. *Adv Clin Chem* 1969, 12: 1-55.
5. S J. Dudrick, A E Baue. Nutrición y metabolismo en septicemia y en insuficiencia de múltiples órganos. *Clínicas quirúrgicas de Norte America.* 1991. 567-585.
6. M Mjaaland, K Unnerberg, J Larsson, L Nilsson, A Reavhaug. Growth hormone after abdominal surgery attenuated forearm glutamine, alanine, 3 metil-histidina, and total amino-acid efflux in patients receiving total parenteral nutrition. *Annals of surgery,* 217 (4): 413-422.
7. C Rougeot, P Marchand, E Mugnier, F Dray. Ausencia de inmunogenicidad de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) Saizen en niños con deficiencia de Hormona de crecimiento y talla baja: ensayo clínico multicéntrico francés. *INSERM/URIA.* 1989, 1-6.
8. C G D Brook Whos' for growth hormone?. *B M J.* 1992, 304: 131-132.
9. E Davis, Short stature in children. *Current opinion in pediatrics.* 1991, 3: 602-608.
10. Q Palmer, A Kathy. Early hormonal changes affect the catabolic responses to trauma. *Annals of surgery.* 1993, 218 (4): 476-491.
11. T A Byrne, T B Morrissey, Ch Gatzen. Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical

patients requiring nutritional rehabilitation. *Annals of surgery*. 1993, 218 (4): 400-418.

12. R Vara, J A Guerrero, J Rosell. Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and postoperative immune function. *World journal of surgery*. 1993, 17: 530-538.

13. M Majaland, K Unnerberg, J Larsson. Growth hormone treatment after abdominal surgery decreased carbohydrate oxidation and increased fat oxidation in patients with total parenteral nutrition. *Metabolism*, 42 (2): 185-190.

14. M L Vance. Growth hormone for the elderly?. *The New England Journal of Medicine*. 1990, 323 (1): 52-54.

15. J L Jorgensen, L Thufsen, T Ingemann. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults. *The Lancet*. 1989, 3: 1221-1224.

16. D Rudman, A G Feller, H S Nagraj, G A Gergans. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *The New England Journal Medicine*. 323 (1): 1-6.

17. K Mulligan, C Grunfeld, M K Hellerstein, R A Neese, M Schambelan. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993. 77 (4): 956-962.

18. A J Krentz, F T Koster, D M Crist, K Finn, L Z Johnson, P J Boyle, D S Schade. Anthropometric, metabolic, and immunological effects of recombinant human growth hormone in AIDS and AIDS-related complex. *Journal of acquired immune deficiency syndrome*. 1993: 245-251.

19. M J Muller, D N Herndon. The challenge of burns. *Surgery*. 1994, 343: 216-220.

20. R E Wolf, M J Heslin, E Newman, D B Peralstone, A Gonenne, M F Brennan. Growth Hormone and insulin combine to improve whole-body and skeletal muscle protein kinetics. *Surgery*. 1992, 112: 284-292.

21. M R Blackman. GHRH, GH, and IGF-1: basic and clinical advances. Final program and abstract book. 1993: 1-50.

ESTAS TESIS NO DEBE
ENTRAR EN LA BIBLIOTECA

22. H J Voerman, R J Strack, V Schijndel. Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis. *Annals surgery*. 1992, 216 (6): 648-655.
23. R G Thompson, P Conforti, J Holcombe. Biosynthetic human growth hormone: current status and future questions. *Journal endocrinology investigation*. 1989, 12 (suppl 3) : 35-39.
24. J Devesa. Hormona de crecimiento y somatomedinas: acciones fisiológicas y control de su secreción. *Fisiología endocrina* 1989. 141-177.
25. D W Wilmore, W S McDougal, J F Peterson. News products and formulas for alimentation. *The American Journal of Clinical nutrition*. 1977, 30: 1498-1505.
26. M P Mantell, T R Siegler, R J Smith, J L Rombeau. Regulations of the intestinal insulina-like growth hormone factor-1 (IGF-1) action pathway after massive small bowel resection and IGF-1 administration. *Surgical forum*. 1992: 1-23.
27. A E Baue. Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Current strategies in surgical. Nutrition*. 1991, 71 (3): 549-565.
28. M Jeevanandam, L Ramias, R F Shamos. Decresed growth hormone levels in the catabolic phase of severe injury. *Surgery*. 1992: 495-502.
29. R G Douglas, D A Humberstone, A Haystead, J H F Shaw. Metabolic effects of recombinat human growth hormone: isotopic studies in the postabsorptive state and during total parenteral nutrition. *British Journal Surgery*, 1990, 77: 785-790.
30. T R Ziegler, L S Young, J Mc Manson, D W Wilmore. Metabolic effects of recombinant human growth hormone in patients receiving parenteral nutrition. *Annals surgery*, 19988, 208 (1): 1-16.
31. R J M Moss, J P Miell, J, M P Holly. Levels of GH binding activity, IGFBP-1, insulin, blood glucose and cortisol in intensive care patients. *Clinical endocrinology*. 1991, 35: 361-367.

32. T R Ziegler, L S Young, E Ferrari, R H Demling, D W Wilmore. Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. Journal of parenteral and enteral nutrition. 1990, 14 (6): 574-580.

33. G P Zaloga. Nutrition in critical care. led. Edit. Mosby. St Louis Missouri.1994.