

11227  
24/78



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores  
Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"  
I. S. S. S. T. E.

**DETERMINACION DE LA ERITROPOYETINA SERICA  
EN PACIENTES CON POLIGLOBULIA SECUNDARIA  
A EPOC FUMADORES Y NO FUMADORES.**

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el Título de  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A

**DR. MIGUEL OCHOA MORALES**



MEXICO, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## I N T R O D U C C I O N .

La eritropoyetina es una glucoproteína de peso molecular de 40000 que se cree se forma por una enzima renal (eritrogenina o factor eritropoyetico renal) que actúa sobre un sustrato en plasma (eritropoyetinógeno), que se produce en el hígado. La eritropoyetina fomenta la diferenciación, proliferación y maduración de precursores eritrocíticos y médula ósea. No se ha definido con claridad el sitio celular de su síntesis, pero se a dicho que ocurre en células yustaglomerulares.

El estímulo para el aumento de la producción de la eritropoyetina en el riñón al parecer es, disminución del riesgo renal (Anemia, hipoxia, isquemia renal) o alteraciones circulatorias provocadas por vasoconstrictores como noradrenalina, angiotensina o vasopresina. A veces se observa aumento de los niveles de eritropoyetina en asociación con estenosis de arteria renal, quistes renales, carcinoma de células renales e hidroferesis y también después de trasplante renal. La producción de eritropoyetina disminuye al haber hiperoxia o exceso de volumen eritrocítico.

La neumopatía obstructiva crónica en realidad no es una enfermedad sino un trastorno funcional que surge como consecuencia de combinaciones de padecimientos como bronquitis crónica, enfisema

obstructivo, asma, bronquiectasia, mucoviscidosis (fibrosis quística) y obstrucción central de vías aéreas. La bronquitis crónica se define desde el punto de vista clínico como la producción de esputo casi todos los días de la semana, durante tres meses del año, cuando menos - en dos ó más años consecutivos.

Si bien es cierto, cualquier enfermedad pulmonar crónica que curse - con hipoxia puede ocasionar poliglobulia secundaria, se ha visto mayor afectación en los pacientes fumadores. La respuesta de los órganos y tejidos a la inhalación del humo de cigarrillo son múltiples - y complejas. La mayoría de los estudios en seres humanos han tratado con la exposición al humo o a sus componentes que se cree representan un gran riesgo para la salud, por ejemplo el monóxido de carbono.

El CO es un gas tóxico que interfiere en la utilización y el transporte de oxígeno.

El humo de cigarrillo contiene entre 2 y 6% de este gas, por lo que - los fumadores inhalan concentraciones tan altas como 400 partes por millón y muestran elevación de los niveles de carboxihemoglobina - (COHb).

En los fumadores, el nivel de COHb es de 2 al 15%, mientras que en los no fumadores es cercano al 1%.

El monóxido de carbono produce efectos adversos porque disminuye la cantidad de oxihemoglobina y mioglobina disponibles, y desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina a la izquierda. La elevación crónica y moderada de carboxihemoglobina debida al cigarrillo, es una causa frecuente de poliglobulia y produce deterioro sutil de las funciones de Sistema Nervioso.

El presente estudio trata de demostrar que en los pacientes con poliglobulia secundaria a neumopatía obstructiva crónica, fumadores, se encuentran niveles de eritropoyetina más elevados, que en los que no son fumadores.

En sentido estricto el enfisema se describe como el "estado del pulmón que se caracteriza por un incremento en el tamaño de los espacios aéreos (alveolos) más allá de lo normal, en sentido distal a los bronquios terminales, con cambios destructivos en sus paredes". Sin embargo, el término a menudo se usa con menos precisión para denotar el caso de los fumadores crónicos de cigarrillos, que muestran hiperinflación de los pulmones en la exploración física y radiológica, obstrucción del flujo aéreo ó bien ambos trastornos, y pérdida del rebote elástico del pulmón, detectada en el laboratorio de función pulmonar. La bronquitis crónica y enfisema suelen surgir en combinaciones variables en el mismo paciente. Aunque cabe achacar el 90% de los trastornos al tabaquismo crónico (cigarrillos) al parecer existen predisposiciones genéticas.

Desde hace tiempo se ha observado una asociación entre hipoxia y - poliglobulia (eritrocitosis real). Inicialmente se pensó que la médula osea debe ser estimulada en forma directa por una presión baja de oxígeno arterial. Sin embargo, la demostración de hormona - eritropoyética renal en el decenio de 1950 estableció que el efecto de la hipoxia sobre la médula osea es indirecto y está mediado por esta hormona. Los estudios subsecuentes han conducido a la - hipótesis que el tamaño de la masa eritrocítica se conserva dentro de límites normales por medio de sistema de control de retroalimentación que funciona entre riñón y médula osea. (Fig. 1). Cuando - este sistema de retroalimentación es perturbado por trastorno de - suministro de oxígeno, a una estructura renal que capta el conteni do de oxígeno, las células productoras de eritropoyetina inician - una poliglobulia secundaria compensadora apropiada.

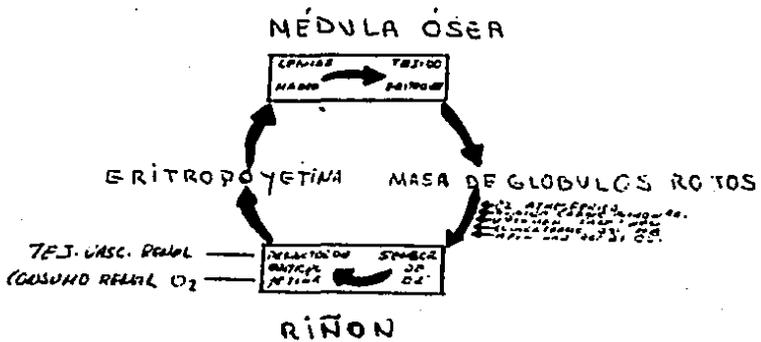


FIGURA 1

## MATERIAL Y METODOS.

Se seleccionaron 44 pacientes de la consulta externa del servicio de Hematología del Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos" del ISSSTE. Todos ellos con poliglobulia secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica con hematocrito mayor de 55%.

El diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se les realizó por clínica, radiología y mediante pruebas de función pulmonar en el laboratorio de pruebas de función pulmonar de la unidad.

Se tomaron en cuenta los siguientes volúmenes pulmonares: Disminución de los índices de flujo espiratorio forzado, aumento del volumen residual y de la capacidad residual total, así mismo la relación entre volumen residual y capacidad pulmonar total.

La disminución de la capacidad ventilatoria de los pacientes tuvo un rango de un 23% hasta un 85% con una media de 54%.

De los 44 pacientes 22 eran fumadores crónicos y secundario a esto desarrollaron la neumopatía obstructiva crónica, todos ellos tenían una historia de tabaquismo de más de 10 años. Los otros 22 pacientes no eran fumadores y tenían Neumopatía obstructiva crónica secundaria a otras causas como Asma 75% y el 15% restante se desconocía

la etiología. A todos los pacientes se le determinó en suero mediante radio inmunoanálisis la concentración de eritropoyetina, esto suero obtenido en una muestra de sangre periférica venenosa de 7cc.

A todos los pacientes se les excluyeron otras causas de elevación de la eritropoyetina (Enf. Poliúística renal, Paraneoplásicos, Policitemia rubra vera etc.).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## RESULTADOS.-

En ambos grupos de pacientes: Los que tenían Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, poliglobulia y tabaquismo (grupo 1) y en aquellos con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin tabaquismo (grupo 2) - los niveles de ERITROPOYETINA, se encontraron elevados, existiendo una relación directamente proporcional entre el valor del hematocrito y los niveles de eritropoyetina.

En los 22 pacientes del primer grupo la media de elevación de la eritropoyetina con respecto a la media de la población normal (0.1 a 0.2- ng/ml) media (.15) fué de .825, con una desviación estandar de .384 con una varianza de .147.

En los 22 pacientes del segundo grupo la media fué de .363 con una desviación estandar de .143 y una varianza de 0.020, igualmente con respecto a la media de la población normal (.15 ng/ml).

Relacionados ambos grupos mediante el analisis estadístico con la T de student no pareada, primero con grupo con la media de la población normal y luego entre sí se obtuvieron los siguientes resultados:

Primer grupo, comparado con la media de la población normal se obtuvo una P=Menor de 0.01.

Segundo grupo, comparado con la media de la población normal se obtuvo una P= Menor de 0.01.

La comparación entre ambos grupos resultó en una  $P$ -Menor de 0.001.

Los resultados estadísticos demuestran que existe significancia -  
estadística.

## DISCUSION.-

Los estudios hematológicos hasta aquí, se han enfocado en la asociación de Policitemia con la hipoxemia, descubierta en pacientes que sufren enfermedad obstructiva crónica. Desafortunadamente pocos se han ocupado de la policitemia relacionada con el tabaquismo.

En nuestro estudio se demuestra que si bien es cierto la hipoxemia de la enfermedad obstructiva crónica es un factor fundamental para la elevación de la hormona eritropoyetica y como consecuencia se fomenta la diferenciación, maduración y proliferación de los precursores eritrocíticos en la médula ósea, el papel del tabaquismo como un factor contribuyente muy importante en la producción renal de eritropoyetina queda bien establecido, pues los niveles séricos de esta hormona se encuentran más elevados en aquellos pacientes fumadores crónicos, a pesar de que en algunos casos no se tenga el hábito tabaquico actualmente y esto se relaciona a que los niveles de COHB intraeritrocitaria se encuentran elevados en los fumadores con la consiguiente disminución de la oxihemoglobina y mioglobina disponibles, por ende la curva de disociación de la oxihemoglobina se desvía a la izquierda.

Es sabido que la hipertensión pulmonar que se encuentra en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica se debe en gran parte a la hipoxia que induce una respuesta vasoconstrictora, en parte también se debe al aumento de la viscosidad de la sangre secundaria a

la poliglobulia. Si sabemos que en los pacientes con hábito tabaquico se encuentra una mayor hipoxia histica y un mayor aumento de la -- masa eritrocitaria esto se va a reflejar en una mayor respuesta vasoconstrictora capilar pulmonar con mayor hipertensión pulmonar y mayor incidencia de cor-pulmonales, que en los pacientes que no tienen ese hábito, estas alteraciones mencionadas tienen que ver con la mayor - respuesta de estos pacientes al manejo con oxigenoterapia continua y prolongada, que en aquellos que no tienen el antecedente del tabaquismo.

En nuestros 44 pacientes se observaron niveles de hormona eritropoyética en un incremento importante con relación con los valores normales de la población general y la relación entre ambos grupos en el valor de la eritropoyetina fué estadísticamente significativo, nosotros asumimos como válido estos resultados y demostramos que el tabaquismo per se es un factor que contribuye a la producción de la poliglobulia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

CONCLUSION.-

Con este trabajo se puede concluir lo siguiente:

- 1.- Todos los pacientes con neumopatía obstructiva crónica tienen niveles séricos de eritropoyetina elevados.
- 2.- Los pacientes con neumopatía obstructiva crónica que son fumadores tienen niveles más elevados de eritropoyetina en plasma que los no fumadores.
- 3.- En este trabajo no podemos concluir por no tener significancia estadística que todos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fumadores y no fumadores - tengan niveles más elevados de eritropoyetina sérica que la población normal, pues no contamos con un grupo de - controlesano.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Golde DW et al: Polycytemia Mechanisms and management  
Ann Intern Med, 95:71 1981
- 2.- Balcerzak, S.P. And Bromberg P.A.: Secondary Polycytemia Semin.  
Hematology, 12: 353-382 1982
- 3.- Sagone, A.L. Jr And Balcerzak S.P. :Smoking as cause of eritro-  
cytosis An. Intern. Med. 82:512-515 1983.
- 4.- Shaw. D.B. and Simpson. T. Polycythemia in asphysema Q.J.Med.30:  
135-152 1981
- 5.- Vanier, T. Dulfano M.J. Wu C. Et Al: Emphysema, Hypoxia and The  
Po lycytemia response.  
New England Journal Medicine 269: 169-178.
- 6.- Ayvazan L.F. Richarrdson D.E. Silber R: Erytrokinetics estudies  
du ring antimicrobial terapy in pulmonary asphysema. Amer. Rev.  
Resp. Dis. 100: 305-1983.
- 7.- Acute effects of phlebotomy on right ventricular Size and Per--  
fomance in polycythemic Patients With chronic Obstructive Disease  
Allan D. Erickson MD. William A Golden MD American Journal of  
Cardiology 52: 167-166 1983.
- 8.- Kota G. Chetty M D. Sthepen E Brown. Richard W. Light: Improved  
Exercise Tolerance of the Polycythemia lung Patien Following  
Phlebotom American Journal of medicine 74: 415-420 1983.

- 9.- Gallo R.C. Fraimow W. Cathcart R T et al : Erythropoietic Response in chronic Pulmonary disease. Arch. Intern Med. 113-559 1982.
- 10.- Tura S. Pollycove M and Galpi AP: Erythrocyte and iron-Kinetics in patients With chronic pulmonary emphysema. J. Nucl. Med. 3:110 - 1983.
- 11.- Burrows B Earle RH: Course and prognosis of chronic obstructive lung disease N Engl J Med. 280:397 1982.
- 12.- Burrows Fitcher CM Heard BE: The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction Lancet: I:850 1984.
- 13.- Burrows B Knudson RJ Cline MG: Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. Am Rev. Respir Dis. 115 195 1981.
- 14.- Filley GF Beckwith HJ Reeves JT: Chronic obstructive bronchopulmonary disease II Oxygen transport in two types clinics Am J Med. 44:26 1982.
- 15.- Smith JR Landow SA: Smoker's polycythemia N England J. 298:6 1983.
- 16.- Stephens AD, Polycythemia and high affinity haemoglobins Br J Haematology 36:153 1984.
- 17.- Thorling EB Erslev AJ. The effect of some erythropoietic agents on the "tissue" tension of oxygen Br J Haematology 23:483 1982.

- 18.- Shahidi NT Androgens and erythropoiesis N Engl J Med. 299-72  
1984.
- 19.- Penaloza D Sime F: Chronic cor pulmonale due loss of altitude  
acclimatization : Am J Med. 50:728 1983.
- 20.- Thorling EB: Paraneoplastic and inappropriate erythropoietin  
production Scan J Haematology suppl 17,1982.
- 21.- Finch CA Lenfant COxygen transport in man. N Engl J Med.286:407  
1981.
- 22.- Erslev AJ. Caro J Cansu: Plasma erythropoietin in Polycythemia  
Am J Med. 66:243 1984.
- 23.- Glass JL Wasserman LR: Primary Polycythemia Hematology 634 1981.
- 24.- Brown SM Gilbert HS :Relative Polycythemia: A Nonexistent disease  
Am J Med. 50:200 1983.