

11230 250

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI

"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE  
(rHuEPO) EN DIALISIS PERITONEAL INTERMI-  
TENTE (DPI): EFECTO SOBRE LA FUNCION  
PERITONEAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA

PRESENTA:

DR. MATEO QUILANTAN RODRIGUEZ



**IMSS**

MEXICO, D. F.

1993

**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 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.

## I N D I C E

ANTECEDENTES .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
HIPOTESIS .....	6
OBJETIVO.....	6
MATERIAL Y METODOS .....	7
Diseño de la investigación .....	7
Universo de trabajo .....	7
Descripción de las variables .....	8
Tamaño de la muestra .....	9
Procedimientos .....	11
Análisis Estadístico .....	14
Consideraciones éticas .....	15
Recursos para el estudio .....	15
RESULTADOS .....	16
DISCUSION .....	19
CONCLUSIONES .....	23
BIBLIOGRAFIA .....	24

## A N T E C E D E N T E S

La anemia acompaña inevitablemente a la insuficiencia renal crónica y por lo general se manifiesta cuando la filtración glomerular disminuye por debajo de 30 ml/ml. Es generalmente severa (hematócrito igual o menor de 25 %) y esta presente en aproximadamente 90 % de los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal (1). La anemia es de tipo normocítica, normocrómica (2). La etiopatogenia es de origen multifactorial: deficiencia en la producción renal de eritropoyetina, inhibidores de la eritropoyesis en la médula ósea, acortamiento de la vida media de los eritrocitos, hemólisis, disfunción plaquetaria, hiperesplenismo, deficiencia de hierro y folatos, toxicidad por aluminio y osteítis fibrosa asociada a hiperparatiroidismo(3-12).

En los enfermos con uremia en tratamiento con diálisis peritoneal crónica los valores de hematócrito por lo general se encuentran entre 20% y 30% con manifestaciones de hipoxia tisular como : fatiga, anorexia, insomnio, depresión, angina, cardiomiopatía, alteraciones sexuales, condicionando incapacidad para su integración psico-social, siendo además candidatos frecuentes a múltiples transfusiones sanguíneas y por ende a los riesgos concomitantes de hepatitis B ó NoA NoB, seroconversión de HIV, sobrecarga de hierro e inducción de anticuerpos HLA que impiden el trasplante renal (13,14).

Con el descubrimiento y disponibilidad de la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO) la cuál ha demostrado eficacia y seguridad relativa (15,16,17,18,19). Este producto de ingeniería genética corrige completamente la anemia en la mayoría de los enfermos con insuficiencia renal crónica mejorando la calidad de vida: evidenciándose en el apetito, actividad física, sueño, funciones congoscitivas y cerebrales como la atención, memoria, aprendizaje, tolerancia al frío, función sexual, menor depresión, recuperación de los ciclos sexuales, cicatrización de heridas, regresión de la hipertrofia del ventriculo izquierdo (20,21,22,23,24,25).

Sin embargo, la rHuEPO no es inocua, dado que se reporta en la literatura efectos colaterales como: hipertensión arterial, convulsiones, trombosis de las fistulas arteriovenosas, evento vascular trombótico, transgresión dietética principalmente hiperkaliemia y un síndrome similar a la influenza, por lo que es sumamente importante su vigilancia estricta (26).

De los enfermos en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis ó diálisis peritoneal se ha documentado mayor efectividad de la rHuEPO en esta última terapia, ya que se ha evidenciado niveles de hematócrito más altos, mayor respuesta a la eritropoyetina, mayor sobrevida de globulos rojos (27,28,29,30,31,32). Especulando posibles mecanismos que incluyen: mayor eliminación de toxinas urémicas de peso molecular intermedio que inhiben la

eritropoyesis, mejor control del volumen extracelular, mayor libertad en la dieta, mejoría del metabolismo proteico, menor exposición a membranas incompatibles, ausencia de trauma de globulos rojos y hemorragia, aunque no se encontraron ser el mayor problema en la fase tres del estudio multicéntrico (15,33,34,35,36).

Además, es importante considerar que una disminución en la depuración del dializador ocurre cuando se incrementa el hematócrito, condicionando subdializancia en algunos enfermos, con la consecuente uremia persistente, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, esto resultaría en la necesidad de incrementar los flujos sanguíneos, utilización de dializadores de mayor area de superficie ó incrementar el tiempo de diálisis para prevenir las complicaciones de la subdializancia (37,38,39,40,41).

Por otro lado, la transferencia peritoneal de solutos tiene lugar a través de una membrana compleja formada por un mesotelio, capilares y linfáticos entrelazados en una matriz intersticial de mucopolisácaridos de colágeno (42). El desplazamiento neto de solutos durante la diálisis peritoneal depende de las fuerzas de difusión y convección que impulsan los solutos desde los capilares peritoneales hacia el liquido de diálisis (43). Existen seis resistencias principales para el desplazamiento de solutos a través de la membrana peritoneal (44).

La eliminación neta de líquido durante la diálisis peritoneal depende de un equilibrio entre fuerzas: la presión oncótica provocando el paso de agua desde los capilares peritoneales en respuesta a la elevada concentración de glucosa en el líquido de diálisis y la reabsorción de líquido intraperitoneal por los linfáticos abdominales (45,46,47,48).

Los métodos actualmente utilizados para valorar el transporte de solutos a través de la membrana peritoneal incluyen: calculos de depuración, coeficiente de transferencia de masa y los estudios de equilibrio (49,50,51,52).

Se reporta en la literatura que como consecuencia de la baja depuración de solutos de pequeño peso molecular observado en la diálisis peritoneal, se han realizado numerosos intentos para aumentar la eficacia de esta técnica: utilización de líquido hipertónico (dextrosa), aumentando el flujo de líquido, calentando el líquido de diálisis, fármacos intraperitoneales o intravenosos; sin embargo, la mayor parte de los estudios han sido realizados en animales, con efecto moderado (53,54,55,56). En clínica, estos fármacos no se han utilizado por su costo, por sus posibles efectos secundarios, incluyendo lesión peritoneal y por no haberse observado un beneficio claro de estos discretos aumentos en la depuración peritoneal.

La Eritropoyetina Humana Recombinante ( rHuEPO ) su efecto sobre la anemia en diálisis peritoneal y hemodiálisis ha demostrado ser igualmente efectiva. En contraste con la hemodiálisis, poco es conocido acerca del efecto del incremento en el hematócrito sobre el transporte peritoneal de solutos en enfermos con diálisis peritoneal crónica (57). Dado que existe en la literatura limitado numero de estudios y de escasa población cuyos resultados son contradictorios, como el realizado por Korbet y Cols.(58) donde reportó un incremento en la ultrafiltración sin ningun efecto sobre el transporte peritoneal de solutos. Steinhaver y Cols.(59) documentó una correlación lineal positiva entre el hematócrito y la ultrafiltración, además un incremento en la depuracion de urea. Richmond y Cols.(60) encontraron una disminución en el transporte peritoneal de solutos y en otros estudios (61,62,63) se documentó que no hubo diferencia significativa en la ultrafiltración, coeficiente de transferencia de masa ni en la depuracion de creatinina. Dados los resultados controversiales, nosotros consideramos evaluar el efecto del incremento de la hemoglobina y hematocrito secundario a la Eritropoyetina Humana Recombinante sobre la funcion peritoneal en enfermos en diálisis peritoneal intermitente previo al trasplante renal (66,67).



**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿ LA ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ( rHuEPO )  
AUMENTARA LA HEMOGLOBINA , HEMATOCRITO Y MEJORARA  
LA DIALIZANCIA Y ULTRAFILTRACION PERITONEAL ?

**HIPOTESIS**

LA ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ( rHuEPO )  
INCREMENTA LA HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y MEJORA  
LA DIALIZANCIA Y ULTRAFILTRACION PERITONEAL

**OBJETIVO**

DEMOSTRAR EL INCREMENTO EN LA HEMOGLOBINA Y  
HEMATOCRITO ASOCIADO A LA ERITROPOYETINA  
HUMANA RECOMBINANTE ( rHuEPO ) Y SU EFECTO  
SOBRE LA FUNCION PERITONEAL

## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DE LA INVESTIGACION

- a) PROSPECTIVO
- b) LONGITUDINAL
- c) EXPERIMENTAL
- d) ANTES Y DESPUES

### UNIVERSO DE TRABAJO

Enfermos con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo semanal intermitente previo al trasplante renal, en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, durante el periodo comprendido del 1o. de junio al 30 de noviembre de 1991

### DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable dependiente : - Dializancia peritoneal : consiste en la transferencia de solutos a través de la membrana peritoneal por difusión.

- Ultrafiltración peritoneal : consiste en la remoción de líquido a través de la membrana peritoneal por convección.

ambas en relación a tiempo de estancia del líquido dializante en cavidad peritoneal

- Incremento de la hemoglobina y hematócrito. Parámetros hematológicos para valorar el estado anémico.

**Variable Independiente :** Eritropoyetina Humana Recombinante  
Hormona producida por ingeniería genética que estimula la eritropoyesis en la médula ósea.

**Variable de Confusión :** Tratamiento concomitante con dieta, anabólicos, proceso infeccioso y sangrado a cualquier nivel.

**Variable Operativa :** Se anexa cuadros y gráficas

**TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se estudiaron 10 enfermos con insuficiencia renal crónica y anemia en tratamiento con diálisis peritoneal intermitente semanal previo a trasplante renal, se les administró Eritropoyetina Humana Recombinante ( rHuEPO ) 100 uds/Kg. de peso, 2 veces por semana, vía subcutánea hasta alcanzar una hemoglobina de 11.5 gr/dl ó hematócrito de 35 %.

## CRITERIOS DE SELECCION

## CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Enfermos con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal intermitente semanal previo a trasplante renal.
- b) Enfermos con anemia ( hemoglobina igual ó menor de 8.5 gr/dl. ó hematocrito igual ó menor de 28 % )
- c) Enfermos mayores de 18 años y menores de 50 años
- d) Enfermos sin evidencia de sangrado activo

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Enfermos con discracias sanguíneas
- b) Enfermos en tratamiento con hemodiálisis
- c) Enfermos con neoplasia
- d) Hipertensión arterial descontrolada
- e) Insuficiencia Cardiaca
- f) Angina de pecho
- g) Accidentes tromboembólicos previos
- h) Enfermedad inflamatoria crónica

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- a) Cuadro de peritonitis ó infección a otro nivel
- b) Disfunción del cateter de Tenckhoff
- c) Hemotransfusión
- d) sangrado activo durante el estudio
- e) Hipertensión arterial descontrolada a pesar del ajuste de antihipertensivos.

## P R O C E D I M I E N T O S

Se estudiaron 10 enfermos con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal intermitente semanal ( 30 baños con bolsas de solución dializante al 1.5 % 2000 cc, estancia en cavidad 30 minutos mediante cateter de Tenckhoff ) previo al trasplante renal. El estudio se realizó en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período comprendido del 10. de junio al 30 de noviembre de 1991.

Previo explicación y consentimiento de los enfermos, se les hospitalizó un día previo al estudio coincidiendo con su cita programada para diálisis peritoneal semanal, se les mantuvo en ayuno durante 12 horas, al día siguiente se tomaron muestras de sangre basal 15 cc para determinación de hemoglobina, hematócrito reticulocitos, leucocitos totales, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio y fósforo, cinética de hierro ( hierro sérico, % saturación de transferrina, ferritina sérica ) parathormona, ácido fólico y vitamina B12. Se valoró la función peritoneal basal con la prueba de equilibrio peritoneal (PET) como la describió Twardowski y Cole.(51). la cual indica parámetros de transporte peritoneal de solutos y ultrafiltración ( remoción de líquido ) en relación al tiempo de estancia en cavidad peritoneal del líquido de diálisis ( 30', 120', 240 minutos ). Se utilizó solución dializante al 1.5 % 2000 cc sin agregar

ninguna otra sustancia. Se tomaron nuevas muestras de sangre venosa 5 cc y del líquido de diálisis 20 cc basal, a los 30', 120', 240 minutos de estancia en cavidad y se determinó las concentraciones de glucosa, urea, creatinina, potasio y fósforo, además se cuantificó el volumen drenado a los 240 minutos.

El procesamiento de las muestras se realizó mediante el método enzimático para glucosa utilizando reactivo Trider, Gilford Ciba-Corning, para la urea el método Chaney y Marbach, método colorimétrico de Busnes y Taussky para creatinina y Fiske-Subarrow para fósforo utilizando el espectrofotometro PM 2 DL Carl Zeiss, la determinación de potasio se realizó mediante el AutoCal Flam Photometer 643 Instrumentation Laboratory.

Se determinó el transporte peritoneal mediante la concentración de solutos en el líquido de diálisis entre su concentración sérica ( D/P ) para urea, creatinina, potasio y fosforo, de acuerdo a la prueba de equilibrio peritoneal y la ultrafiltración mediante la división de la concentración de glucosa del líquido de diálisis en relación al tiempo de estancia en cavidad peritoneal entre la concentración de glucosa plasmática aunado al volumen drenado del líquido de diálisis, los resultados se extrapolaron a una grafica pre-establecida que predice indirectamente el grado de funcion peritoneal. Se determinó la depuracion peritoneal (Kd) para creatinina, urea, potasio y fósforo mediante la siguiente ecuación:  $Kd = V \times D / T \times P$  donde V=

volumen de diálisis drenado en tiempo específico,  $D$ = concentración de la sustancia en el líquido de diálisis,  $T$ = tiempo de diálisis y  $P$ = concentración plasmática de la sustancia.

La Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO) nombre comercial EPREX frasco amp. 4000 uds/ml, se mantuvo en refrigeración a 5°C, se aplicó en la región deltoidea vía subcutánea por el médico residente de nefrología, la dosis fué de 100 uds/kg, 2 veces por semana hasta alcanzar cifras de hemoglobina 11.5 gr/dl ó hematócrito de 35 %, una vez alcanzado los valores deseados se disminuyó la dosis a 50 uds/kg. de peso.

Se realizaron controles séricos de hemoglobina, hematócrito, leucocitos totales, reticulocitos corregidos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio y fósforo cada 15 días, hematocrito capilar cada semana. La cinética de hierro se tomó control a las 4 semanas de iniciado el estudio cubriéndose los requerimientos para obtener el efecto óptimo de rHuEPO.

Semanalmente se vigiló las cifras de presión arterial ó antes en caso de sintomatología vasculoespasmódica, así como infecciones y sangrado concomitantes a cualquier nivel.

Una vez alcanzado los niveles de hemoglobina y hematócrito, se realizó nuevamente la prueba de equilibrio peritoneal con las mismas características previamente descritas así como cuantificar el volumen drenado a los 240 minutos.



**ANALISIS ESTADISTICO :**

Se utilizó la prueba t de students para muestras pareadas para hemoglobina, hematócrito, reticulocitos corregidos, urea, creatinina, potasio, fosforo, determinacion de desviación estandar, considerandose estadísticamente significativa con  $p < 0.05$

**CONSIDERACIONES ETICAS**

Se explicó al enfermo el motivo del estudio y se obtuvo el consentimiento para la aplicación de la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO), así como para la realización de pruebas de de la función peritoneal.

Se vigiló estrechamente efectos colaterales de la Eritropoyetina y se suspendió de considerarse necesario.

**RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

**HUMANOS :** Médicos, Enfermeras, Químicos

**MATERIALES :** Los existentes en la unidad

**FINANCIEROS :** No fueron necesarios

## R E S U L T A D O S

Se estudiaron 10 enfermos con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal intermitente semanal previo al trasplante renal, se eliminaron 3 enfermos por: 1 por defunción secundario a probable ruptura de aneurisma aórtico abdominal; 1 por cuadro de peritonitis y otro por sangrado activo que requirió hemotransfusión durante el estudio. La edad promedio de los enfermos que concluyeron el estudio fué:  $23 \pm 5$  años ( rango: 20 - 37 años ), sexo; 6 mujeres y 1 hombre, la etiología de la enfermedad renal fué: 6 enfermos con glomerulonefritis crónica y uno con hipoplasia renal, el tiempo de permanencia en el programa de diálisis peritoneal intermitente fué  $7.1 \pm 4.8$  meses ( rango: 2 a 16 meses ), antecedente de peritonitis: 1.9/paciente/año, ningún enfermo tuvo cuadro de peritonitis 3 meses previo al estudio ( tabla No. 1 ).

Los niveles séricos de parathormona fueron:  $11.17 \pm 6.0$  ng/dl ( rango: 4.4 a 20 ng/dl ), vitamina B12:  $601 \pm 359$  pg/dl ( rango: 250 - 1300 ), ácido fólico:  $12.62 \pm 7.39$  ng/dl ( rango: 1 a 20 ng/dl ). Los resultados de la cinética de hierro basales fueron: hierro sérico:  $108 \pm 58$  mg/dl, ferritina:  $499 \pm 421$  ng/dl, % de saturación de transferrina:  $35 \pm 19$  %, el control a las 4 semanas fué: hierro sérico:  $103 \pm 47$  mg/dl, ferritina:  $377 \pm 276$  ng/dl, % de saturación de transferrina:  $29 \pm 10$  %.

Los valores hematológicos en respuesta a la Eritropoyetina humana recombinante hasta las cifras deseadas se alcanzaron en  $7.2 \pm 24$  semanas, con una dosis promedio de 5020 uds. 2 veces por semana: hemoglobina basal:  $8.5 \pm 0.9$  a  $11.4 \pm 0.8$ ; hematócrito basal:  $26 \pm 2$  a  $35 \pm 3$ ; reticulocitos corregidos basal:  $0.6 \pm 0.3$  a  $1.4 \pm 0.1$ ; todos con significancia estadística  $p < 0.05$  ( tabla No. 2 ). Además se obtuvo una correlación positiva entre la hemoglobina y hematócrito como se demuestra en la grafica No. 1 .

Los parámetros bioquímicos séricos basal y final de urea, creatinina, fósforo y potasio no tuvieron significancia estadística como se demuestra en la tabla No. 3.

Los parámetros de la función peritoneal en base a la prueba de equilibrio peritoneal a los 30', 120', 240 minutos mostraron un transporte alto y porcentaje alto para la creatinina y transporte bajo y porcentaje bajo para la glucosa, coincidiendo con los resultados de control cuando se alcanzaron las cifras de hemoglobina y hematócrito deseado como se muestra en la gráfica No. 2. Los resultados del D/P a los 240 minutos fueron: urea:  $0.9 \pm 0.2$  (basal) a  $0.9 \pm 0.1$  (final); creatinina:  $0.7 \pm 0.2$  (basal) a  $0.6 \pm 0.1$  (final); Fósforo:  $0.6 \pm 0.2$  (basal) a  $0.5 \pm 0.2$  (final); potasio:  $0.6 \pm 0.2$  (basal) a  $0.6 \pm 0.2$  (final); y la depuración peritoneal ( ml/min. ) fué: urea:  $8.6 \pm 2.2$  (basal) a  $8.6 \pm 4.0$  (final); creatinina:  $6.5 \pm 2.2$  (basal) a  $6.2 \pm 1.0$  (final); fósforo:  $5.4 \pm 2.0$  (basal) a  $4.9 \pm 2.3$  (final); potasio:

$7.0 \pm 1.3$  (basal) a  $7.6 \pm 0.6$  (final); ( tabla No. 4 ) y se representa esquematicamente en la gráfica No. 3 y 4. Para valorar la ultrafiltración con respecto al volumen drenado la basal fue  $2213 \pm 21$  y final  $2292 \pm 156$  ml. sin evidenciarse significancia estadística.

Hasta el momento actual 4 enfermos recibieron trasplante renal de donador vivo relacionado, de los cuales 1 tuvo rechazo crónico y nuevamente regresó a tratamiento con diálisis peritoneal; el resto mantiene adecuada funcionalidad del alóinjerto, los otros 3 no han sido trasplantados, uno se encuentra en hemodiálisis crónica y sin indicación de trasplante renal de donador vivo relacionado por serología positiva para hepatitis C y los otros 2 continúan en diálisis peritoneal continua ambulatoria y en programa de trasplante renal de donador cadaver.

## D I S C U S I O N

Existen numerosos estudios en los que se confirma la efectividad de la Eritropoyetina Humana Recombinante ( rHuEPD ) en incrementar la hemoglobina y hematócrito en un tiempo promedio de 8 a 12 semanas, con una dosis de 100 a 150 uds./kg. peso, por vía subcutánea, 2 a 3 veces por semana, con una adecuada disponibilidad de hierro, sin proceso infeccioso o inflamatorio y sin daño importante a la médula ósea (9,11,20,33).

Nosotros estudiamos una población de enfermos clínicos, hemodinámica y bioquímicamente relativamente estables, dado que fueron adultos jóvenes y con una estancia en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal de  $7.1 \pm 4.8$  meses, además sin antecedentes importantes de cuadros de peritonitis que pudieran alterar los resultados de la función peritoneal, por lo que consideramos una muestra homogénea, los niveles de parathormona en promedio se encontraron altos, esto es de esperarse por el hiperparatiroidismo secundario comúnmente observado en los enfermos con insuficiencia renal crónica y evidentemente no afectó la respuesta en el incremento del hematócrito secundario a la rHuEPD probablemente por no haber daño importante en médula ósea (osteítis fibrosa) por el tiempo relativamente corto en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal (11,12).

Los niveles de vitamina B12 y ácido fólico en promedio se encontraron dentro de los límites normales secundario al aporte de los mismos en la dieta y requerimientos orales en forma intermitente y esto se reflejó en la buena respuesta en la eritropoyesis (36).

Con respecto a la cinética de hierro nosotros encontramos en promedio una adecuada disponibilidad y reserva del mismo en los resultados basales y cierta disminución relativa predominantemente en la reserva y saturación secundario a la respuesta a la eritropoyetina como se reporta en la literatura por lo que se apoyó con aporte oral 600 mg/día (9,13,15,18,19,31). Sin embargo, se documentó en dos enfermos un déficit importante en la disponibilidad y reserva de hierro, por lo que se administró vía intravenosa 1 gr. diluido diariamente durante 3 días, evidenciándose en el control de la cinética realizada a las 4 semanas después de la toma basal, un nivel óptimo de hierro correlacionándose con la franca respuesta a la eritropoyetina y sin documentarse efectos colaterales. En resumen nosotros corroboramos la efectividad de la rHuEPO en incrementar la hemoglobina y hematócrito en el tiempo esperado como se reporta en la literatura y sin evidenciarse efectos colaterales dado que ningún enfermo presentó descontrol de la presión arterial ni hiperkalemia secundaria a transgresión dietética como se observa en los parámetros bioquímicos, excepto en 5 enfermos que refirieron dolor transitorio en el sitio de

aplicación de la rHuEPO (14,26).

Por otro lado, los resultados de la prueba de equilibrio peritoneal (PET) que valora indirectamente la función peritoneal mostraron que ha nivel basal y cuando se alcanzó el hematócrito deseado se extrapolaron a la gráfica ideada por Twardowski (51) a transporte alto y porcentaje alto para la creatinina y transporte bajo y porcentaje bajo para la glucosa lo cuál traduce adecuada funcionalidad del peritoneo, depurando solutos y evitando reabsorción de líquido de diálisis peritoneal a las cuatro horas de estancia en la cavidad peritoneal, por lo que serían candidatos idóneos para el programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria. En resumen, los resultados indican que el incremento del hematócrito secundario a la eritropoyetina humana recombinante no modificó la dializancia ni ultrafiltración peritoneal en nuestra población de enfermos, lo cuál difiere de los estudios de Korbet y Cols.(58) dado que encontró que se incrementa la ultrafiltración sin ningún efecto sobre la dializancia, la explicación probablemente sea la utilización de soluciones para diálisis peritoneal de diferente concentración de glucosa. Así mismo, también se difiere de los estudios de Steinhaver y Cols. (59) en su estudio preliminar documentó incrementó en la ultrafiltración y en la depuración de urea después de corregir la anemia con rHuEPO. sin embargo, otros estudios correlacionan con nuestros resultados (60,61,62).



Nosotros consideramos como posible explicación que al incrementar el hematócrito disminuye el flujo plasmático capilar peritoneal efectivo secundario a la hiperviscosidad dificultando el incremento en la ultrafiltración y la transferencia de solutos aunado además a la resistencia al atravesar la barrera del mesotelio (57). Hasta el momento actual no ha sido posible medir el flujo plasmático capilar peritoneal efectivo para confirmar dicha posibilidad. Otros estudios recientemente realizados (64) documentaron incremento en la transferencia de solutos a las dos horas de estancia en cavidad e igualmente aumento en la absorción de glucosa lo cuál afecta adversamente la ultrafiltración, otro estudio (65) mostró incrementó en el trasporte peritoneal de solutos, en la depuración peritoneal de creatinina sin modificación en la ultrafiltración, por lo que definitivamente hace crear mayor controversia en los resultados, una de las posibles explicaciones de tal variabilidad puede ser que la prueba de equilibrio peritoneal se ha realizado a diferentes tiempos de estancia de líquido en cavidad peritoneal y utilizando diferente concentración de glucosa en el líquido de diálisis ( 1.5%,2.5% y 4.25% ).

Por lo que consideramos que se debe realizar un estudio con mayor población de enfermos, utilizando soluciones fijas para obtener resultados confiables y no controvertidos, dado que es importante especificar el verdadero efecto del incremento del hematócrito sobre la función peritoneal y por ende de optimizar el tratamiento sustitutivo de la diálisis peritoneal.

## CONCLUSIONES

- 1.- La Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO) incrementó la hemoglobina y hematócrito ( 11.5 gr/dl y 35 % ) en un tiempo promedio de 7.2 semanas.
- 2.- La Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO) es efectiva a dosis de 100 uds./kg. peso, via subcutanea, 2 veces por semana.
- 3.- En nuestra poblacion de enfermos que recibieron Eritropoyetina Humana Recombinante no se documentaron efectos colaterales importantes.
- 4.- La Prueba de Equilibrio Peritoneal (PET) es útil para valorar la funcionalidad peritoneal.
- 5.- El incremento de la hemoglobina y hematócrito secundario a la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO) no modificó la dializancia ni la ultrafiltración peritoneal en nuestra población de enfermos.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Kerr DN. Chronic Renal Failure in Cecil Textbook of Internal Medicine, Ed. P.B. Beeson, W Mc Dermott and J.B. Wyngaarden. 18 edition. 1989;1351-1357
- 2.- Loge JP, Lange RD and Moore CV. Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. Am J Med. 1958;29:4-17
- 3.- Mcgongle RJS, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. Kidney Int. 1984;25:437-444
- 4.- Segal MG, Eschbach JW, et al.: The anemia of end-stage disease : Hematopoietic progenitor cell response. Kidney Int. 1988;33:983-988
- 5.- Kushner DS, Beckman BS, Fisher JW. Do polyamines play a role in the pathogenesis of the anemia of end-stage renal disease? Kidney Int. 1989;36:171-174
- 6.- Combes JLR, Taberner JM, et al.: Metabolism of red blood cells in chronic renal failure. Nephron 1979;24:21-24
- 7.- Shaw AB, Scholes MC. Reticulocytosis in renal failure. The Lancet 1967;1:799-802
- 8.- Castaldi PA, Rozenberg MC, Stewart JH. The bleeding disorder of the uremia. A qualitative platelet defect. The Lancet 1966;2:66-69

- 9.- Kooistra MP, Van Es A, Struyvenberg A, Max JJM. Iron metabolism in patients with the anaemia of end-stage renal disease during treatment with Recombinant Human Erythropoietin. Br J Hematology 1991;79:634-639
- 10.- Eschbach JW, Adamson JW. The anemia of end-stage renal disease. Kidney Int. 1985;28:1-5
- 11.- Wienberg SG, Lubin A, et al.: Myelofibrosis and renal osteodystrophy. Am J Med 1977;63:755-764
- 12.- Potasman I, Better Os. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. Nephron 1983;33:229-231
- 13.- Torres ZM. Anemia en la insuficiencia renal. Nefrologia Mexicana 1991;12(1):3-6
- 14.- Eschbach JW. The anemia of chronic failure: Pathophysiology and the effects of Recombinant Erythropoietin. Kidney Int. 1989;35:134-148
- 15.- Eschbach JW, Egrie JC, et al.: Correction of the anemia end-stage renal disease with Recombinant Human Erythropoietin. Results of combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 1987;316:73-78
- 16.- Eschbach JW, Abdulhadi MH et al.: Recombinant Human Erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of phase III Multicenter clinical trial Ann Intern Med 1989;111:992-1000

- 17.- Lim VS, DeGowin RL, et al.: Recombinant Human Erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. 1989;110:108-114
- 18.- Eschbach JW, Kelly MR, et al.: Treatment of the anemia of progressive renal failure with Recombinant Human Erythropoietin. N Engl J Med 1989;321:158-163
- 19.- Eschbach JW. Erythropoietin 1991 - An Overview. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):3-9
- 20.- Cheng IKP, Cy C, et al.: Correction of anemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis with subcutaneous Recombinant Erythropoietin twice a week : a long-term study Clin Nephrol 1991;35:207-212
- 21.- Marsh JT, Brown WS, et al.: rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. Kidney Int. 1991;39:155-163
- 22.- Lim VS. Recombinant Human Erythropoietin in predialysis patients. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):34-37
- 23.- Pascual J, Teruel JL, et al.: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with Erythropoietin in patients on hemodialysis : a prospective study. Clin Nephrol 1991;35:280-287
- 24.- Evans RW. Recombinant Human Erythropoietin and the Quality of life of end-stage renal disease patients : A comparative analysis. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1): 62-70

- 25.- Torres ZM, Ramos RA, Flores Vf. Calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Nefrología Mexicana 1991;12(1):15-19
- 26.- Bennett Wm. Side Effects of Erythropoietin therapy. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl1):84-86
- 27.- Auer J, Simon G, et al.: Quality of Life improvements in CAPD patients treated with subcutaneously administered Erythropoietin for anemia. Perit Dial Int 1992;12:40-42
- 28.- McGonigle RJS, Husser F, Wallin JD, Fisher JW. Hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis effects on erythropoiesis in renal failure. Kidney Int. 1984;25:430-436
- 29.- Zimmerman SW, Johnson CA. Erythropoietin use in peritoneal Dialysis patients Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):38-41
- 30.- Salahudeen AK, Keavey Pm, Hawkins T, Wilkinson R. Is anaemia during continuous ambulatory peritoneal dialysis really better than during haemodialysis? The Lancet 1983;2:1046-1048
- 31.- Eschbach JW, et al.: Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. N Engl J Med 1967;276:653-658
- 32.- Ponticelli C, Casati S. Correction of anaemia with Recombinant Human Erythropoietin. Nephron 1989;52:201-208

- 33.- Lui SF, Law CB, et al.: Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of Recombinant Human Erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Nephrol 1991;36:246-351
- 34.- Popovich RP, Moncrief JW, Twardowsky ZJ. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1978;88:449-456
- 35.- Zappacosta AR, Caro J, Erslev A. Normalization of hematocrit in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. The role of Erythropoietin. Am J Med 1982;72:53-57
- 36.- Saltissi D, Coles GA, Napier JAF, Bentley P. The Hematological response to continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Nephrol 1984;22:21-27
- 37.- De paspe MBJ, Schelstraete KHG, et al.: Influence of continuous ambulatory peritoneal dialysis on the anemia of end-stage renal disease. Kidney Int. 1983;23:744-748
- 38.- Geelen JA, Nubé MJ, Zuurbier PA. Influence of Erythropoietin treatment parameters in hemodialysis patients Clin Nephrol 1991;35:165-170
- 39.- Van Wyck DB. Impact of Erythropoietin on the dialysis prescription. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):71-75
- 40.- Duff DR, Golper TA, et al.: Low-Dose Recombinant Human Erythropoietin therapy in chronic hemodialysis patients Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):60-64

- 41.- Mayer G, Cada EV, et al.: Hemodynamic effects of partial Correction of chronic anemia by Recombinant Human Erythropoietin in patients on dialysis. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):286-289
- 42.- Achiard SR, Quinn BP, et al.: Evaluation of hemodialysis patients treated with Erythropoietin. Am J Kidney Dis 1991;18(suppl.1):290-294
- 43.- Dobbie JW. New concepts in molecular Biology and Ultrastructural pathology of the peritoneum: Their significance for peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1991;15:97-109
- 44.- Nolph KD. Dialysis peritoneal, El Riñon, Brenner Rector, tomo II. Ed. panamericana, 3a. edición, 1986;1961-1964
- 45.- Nolph KD, Miller WK, et al.: A hypothesis to explain the characteristics of peritoneal ultrafiltration. Kidney Int. 1981;20:543-548
- 46.- Randerson DH, Farrell PC. Mass transfer properties of the human peritoneum. ASAIO J 1980;3:140-143
- 47.- Grodstein GP, Blumenkrantz MJ. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int. 1981;19:564-567
- 48.- Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, et al.: Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearance in continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Invest. 1987;80:1311-1316

ESTE TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



- 49.- Steinhauer HB. Pharmacological manipulation of peritoneal transport in CAPD. Clin Nephrol 1988;30(suppl.1):S29-S33
- 50.- Lysaght MJ, Hallett MD, Farrell PC. Evolution of transport theory in CAPD. Clin Nephrol 1988;30(suppl.1):S34-S36
- 51.- Twardowski ZJ. Clinical value of standardized Equilibration Tests in CAPD patients. Blood Purif 1989;7:95-108
- 52.- Brow EA, Kliger AS, Finkelstein FA. Peritoneal Dialysis Clearance. Nephron 1978;21:310-313
- 53.- Henderson LW. Peritoneal ultrafiltration dialysis: Enhanced urea transfer using hypertonic peritoneal dialysis fluid. J Clin Invest. 1966;45:950-955
- 54.- Keller E. Peritoneal kinetics of different drugs. Clin Nephrol 1988;30(suppl.1):S24-S28
- 55.- Nolph KD, Ghods AJ, Brown PA, Twardowski ZJ. Effects of intraperitoneal Nitroprusside on peritoneal clearance in man with variations of dose, frequency of administration and dwell times. Nephron 1979;24:114-120
- 56.- Brown ST, Ahearn DJ, Nolph KD. Reduced peritoneal clearance in scleroderma increased by intraperitoneal isoproterenol. Ann Intern Med 1973;78:891-894
- 57.- Nolph KD, Popovich RP, Ghods AJ, Twardowski ZJ. Determinants of low clearance of small solutes during peritoneal dialysis. Kidney Int. 1978;13:117-123
- 58.- Korbet SM, Vonesh EF, Firanek CA. The effects of hematocrit on peritoneal transport. Am J Kidney Dis 1991;18:573-578

- 59.- steinhauer HB, Birkner IL, et al.: Increased ultrafiltration after Erythropoyetin-induced correction of renal anemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 1989;53:91-92
- 60.- Richmond D, Relf C, Poseno M, et al.: What will EPO do to ultrafiltration ? Peri Dial Int.1991;11(suppl.1,abstr):226
- 61.- Hutchinson A, Howarth D, Gokal R. Effect on MTAC and Uf of a rise in hemoglobin after rHuEPO therapy in CAPD. Perit Dial Int. 1991;114(suppl.1,abstr):114
- 62.- McMorrow RG, Davis DS. The effect of an increased hematocrit on solute removal in peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 1991;11(suppl.1,abstr):177
- 63.- Miranda B, Bajo MA, Selgas R, et al.: subcutaneous Recombinant Human Erythtopoietin on anemia in CAPD: two different dosage approaches, lasmatic level and influence on peritoneal function. Perit Dial Int.1191;11(suppl.1,abstr) 179
- 64.- Ksiazek A, Baranowka-Daca. Hematocrit (HCT) Influence on peritoneal dialysis effectiveness during rHuEPO treatment in patients with chronic renal failure (CRF). Perit Dial Int. 1992;12(suppl.2,abstr):S85
- 65.- Lee SK, Lee HB et al.: Effect of Erythropoietin-induced hemopoyesis on peritoneal transfer in CAPD. Perit Dial Int. 1992;12(suppl.2,abstr):s84

- 66.- Torres ZM, Ramos RA, Garcia MG. Trasplant Renal de pacientes en diálisis peritoneal intermitente. Nefrologia Mexicana 1986;7:6-9
- 67.- Linde T, Wahlberg J, Wikstrom B, Danielson BG. Outcome of renal transplantation in patients treated with Erythropoietin. Clin Nephrol 1992;37:260-263

**TABLA No.1 DATOS CLINICOS DE LOS PACIENTES**

<b>PACIENTE</b>	<b>EDAD/SEXO</b>	<b>ENF. RENAL</b>	<b>MESES EN D.P.</b>	<b>No. PERITONITIS</b>
1	24/F	HIPOPLASIA RENAL	2	1
2	29/F	GLOMERULONEFRITIS	4	1
3	33/M	GLOMERULONEFRITIS	8	1
4	32/F	GLOMERULONEFRITIS	12	4
5	37/F	GLOMERULONEFRITIS	16	0
6	24/F	GLOMERULONEFRITIS	2	1
7	38/F	GLOMERULONEFRITIS	6	1
	23 ± 5		7.1 ± 4.8	

SERVICIO DE NEFROLOGIA HE CMN SXXI  
1992

**TABLA No. 2 VALORES HEMATOLÓGICOS CON rHuEPO  
EN DIALISIS PERITONEAL INTERMITENTE (DPI)**

	BASAL	FINAL	P
HEMOGLOBINA (gr/dl)	8.5 ± 0.9	11.4 ± 0.8	< 0.001
HEMATOCRITO (%)	26 ± 2	35 ± 3	< 0.01
RETICULOCITOS (%)	0.6 ± 0.3	1.4 ± 0.1	< 0.05

TIEMPO : 7.2 ± 24 SEMANAS

SERVICIO DE NEFROLOGIA HE CMN SXXI  
1992

**TABLA No. 3 PARAMETROS BIOQUIMICOS CON rHuEPO EN DIALISIS  
PERITONEAL INTERMITENTE (DPI)**

	BASAL	FINAL	P
UREA (mg%)	120 ± 3.6	111 ± 42	N S
CREATININA (mg%)	11.7 ± 3.2	12.8 ± 3.5	N S
FOSFORO (mg%)	4.3 ± 0.5	4.6 ± 0.8	N S
POTASIO (mEq/L)	4.5 ± 1.5	5.0 ± 1.6	N S

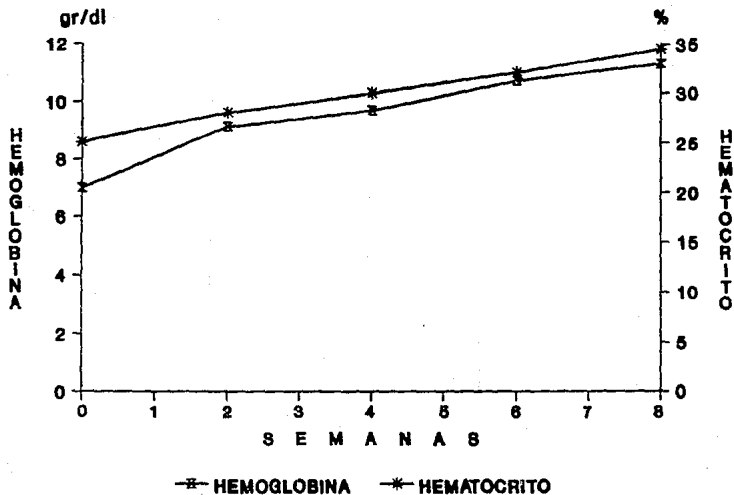
SERVICIO DE NEFROLOGIA HE CMN  
1992

**TABLA No. 4 PARAMETROS DE LA FUNCION PERITONEAL CON RIÑEPO  
EN DIALISIS PERITONEAL INTERMITENTE (DPI)**

	D/P BASAL	(240 ml) FINAL	DEPURACION (ml/min) BASAL	FINAL
UREA	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	8.6 ± 2.2	8.6 ± 6.0
CREATININA	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1	6.5 ± 2.2	6.2 ± 1.0
FOSFORO	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	5.4 ± 2.0	4.9 ± 2.3
POTASIO	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	7.0 ± 1.3	7.6 ± 0.6
VOLUMEN DRENADO (ml)	2213 ± 21	2231 ± 156	= N S	

SERVICIO DE NEFROLOGIA HE CMN SXCI  
1992

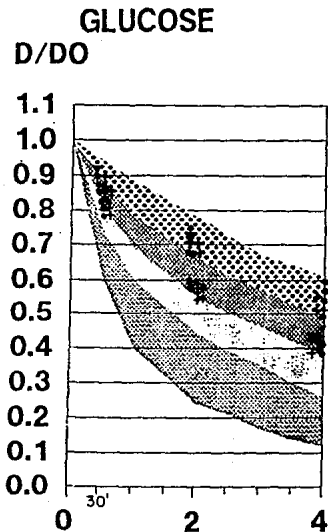
**GRAFICA No. 1**  
**CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO**  
**CON rHuEPO**



FUENTE: DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA.  
HE.CMN.8XXI.

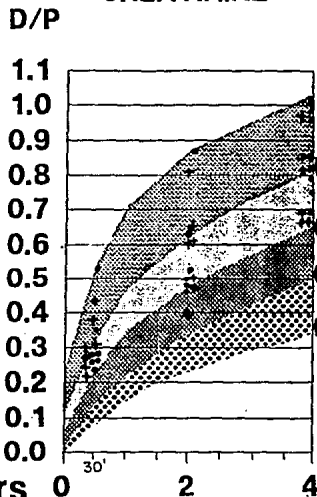


P.E.T. CURVES



0.61  
LOW  
0.49  
LOW AVERAGE  
0.38  
HIGH AVERAGE  
0.26  
HIGH  
0.12

### CORRECTED CREATININE

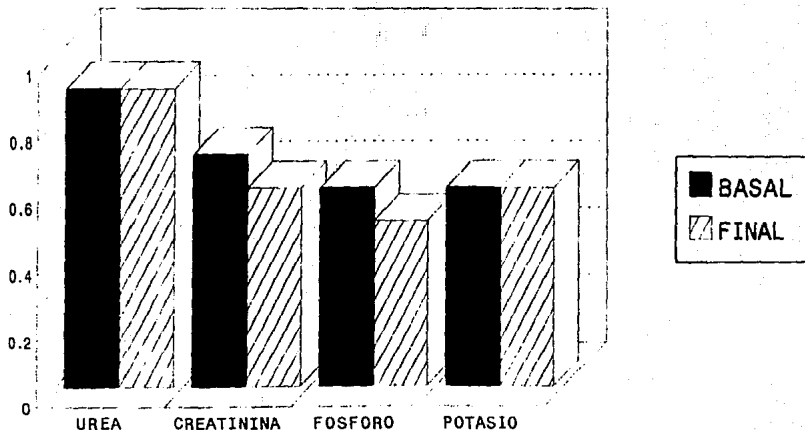


1.03  
HIGH  
0.81  
HIGH AVERAGE  
0.65  
LOW AVERAGE  
0.50  
LOW  
0.34

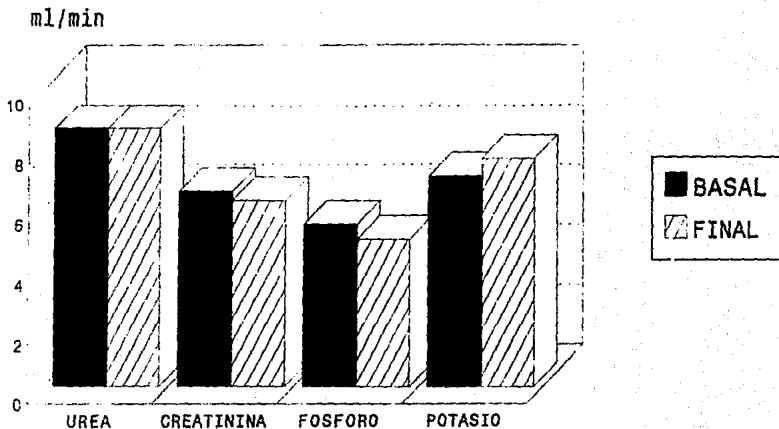
▼ BASAL  
+ FINAL

SOURCE: Twardowski Z, Nolph K, Prowant B,  
Ryan L, Moore H, Nielsen M, "Peritoneal  
Equilibration Test", Peritoneal Dialysis  
Bulletin, Volume 7, Number 3, July-September,  
1987, p. 138-147

PARAMETROS DE LA FUNCION PERITONEAL CON rHuEPO  
EN DIALISIS PERITONEAL INTERMITENTE (DPI)  
D/P (240 MIN)



# PARAMETROS DE LA FUNCION PERITONEAL CON rHuEPO EN DIALISIS PERITONEAL INTERMITENTE (DPI) DEPURACION



SERVICIO DE NEFROLOGIA HE CMN SXXI  
1992  
GRAFICA 4