



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

**“NIVELES DE ERITROPOYETINA ENDÓGENA EN PACIENTES EN
DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:

DRA JÉSICA CARMINA LÓPEZ CADENA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR DE TESIS: DR. HÉCTOR INFANTE SIERRA

2014



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.

**NIVELES DE ERITROPOYETINA ENDÓGENA EN PACIENTES EN DIÁLISIS
PERITONEAL AMBULATORIA**

DRA. JÉSICA CARMINA LÓPEZ CADENA

Vo. Bo.

DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**NIVELES DE ERITROPOYETINA ENDÓGENA EN PACIENTES EN DIÁLISIS
PERITONEAL AMBULATORIA**

DRA. JÉSSICA CARMINA LÓPEZ CADENA

Vo. Bo.

DR. HÉCTOR INFANTE SIERRA

DIRECTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y
HEMATÓLOGO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE
MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGEZ"

COLABORADORES:

DR. CARLOS OSVALDO ORTIZ SÁNCHEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO
"DR. BELISARIO DOMÍNGEZ"

Índice

Resumen.....	6
Abreviaturas.....	9
Antecedentes.....	10
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	21
Descripción de la población de estudio.....	22
Análisis estadístico.....	25
Resultados.....	30
Discusión.....	31
Conclusión.....	32
Bibliografía.....	33
Anexos.....	35

NIVELES DE ERITROPOYETINA ENDÓGENA EN PACIENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA

DRA. JÉSICA CARMINA LÓPEZ CADENA

Resumen

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel local, nacional y mundial, debido al gran número de casos incidentes y prevalentes. La incidencia ha incrementado debido al aumento de enfermedades crónico-degenerativas en una población cada vez más longeva. De 25% a 50% de las personas con ERC tienen anemia. Y ésta *per se* es un factor independiente de progresión de la ERC y de riesgo cardiovascular. La disponibilidad de eritropoyetina recombinante humana (rH-EPO) ha revolucionado el tratamiento de la anemia y, por lo tanto, es la primera línea de tratamiento. Dado el elevado costo de la eritropoyetina, sumado a los efectos deletéreos de la misma, así como al desarrollo de una posible resistencia a los efectos de dicha hormona, en cuya génesis está implicado la constante producción de citoquinas proinflamatorias, se podría vincular un elevado nivel de PCR con niveles anormalmente elevados de EPO endógena, cambiando la percepción original de que todo paciente con ERC es deficiente de EPO y, por lo tanto, podría ser replanteado el contexto de qué pacientes son candidatos a terapia de reemplazo con rH-EPO y sus análogos y en cuyo caso la terapéutica debería estar dirigida a corregir el estado inflamatorio crónico, minimizando los costos al utilizar de manera más específica la Rh-EPO. **Objetivo del estudio:** Determinar la concentración de EPO endógena en pacientes en DPA. Evaluar la correlación entre la concentración de EPO y los niveles de PCR, Hb y Hto. **Método:** Se incluyeron

21 de 50 pacientes adscritos al programa de DPA de mayo a diciembre de 2012, a quienes se les hizo determinación de niveles de EPO. Se revisó el expediente clínico de cada uno de ellos para obtener los datos demográficos así como los niveles de PCR, Hb y Hto. 8 fueron mujeres y 13 hombres. Se hizo estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable y a su distribución probabilística. La asociación entre variables se exploró por medio de coeficientes de correlación de Spearman. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. **Resultados:** De los resultados obtenidos se observó que de 62% son hombres y 38% mujeres, con edad promedio de 49.28 años (DE ± 10.91). 23% de los pacientes padecen sólo hipertensión arterial sistémica y 76% de ellos padecen tanto hipertensión arterial sistémica como diabetes mellitus. La hemoglobina basal media fue de 8.5 g/dL (DE ± 0.98), con una mínima de 7 g/dL y máxima de 10.6 g/dL, el Hto tuvo una media de 25.35% (DE ± 3.06) con una máxima de 31 y una mínima de 20.5. El nivel de PCR tuvo una media de 4.67 mg/L (DE ± 8.6) con una máxima de 32.6 y un mínimo de 0.1. El nivel de EPO tuvo una media de 25.89 mUI/mL (DE ± 56.2) con un nivel máximo de 255.6 y un mínimo de 1.2. El tiempo de evolución de la enfermedad renal tuvo una media de 31.8 semanas (DE ± 30.98) con una máxima de 132 y una mínima de 9 semanas. Hubo una relación negativa entre los niveles séricos de EPO y Hb con un coeficiente de correlación de -0.1032 ($p = 0.6563$). La relación entre EPO y Hto también tuvo una asociación negativa con una rho de Spearman de -0.1371 ($p = 0.5533$). El coeficiente de correlación EPO-PCR fue negativo -0.2366 ($p = 0.3071$).

Conclusiones: No hubo asociaciones entre los niveles de EPO, Hb, Hto y tiempo de evolución de la enfermedad renal. Todos los coeficientes de correlación son negativos, por lo tanto, cada variable es independiente. Se trata de un estudio piloto que debe ampliarse a fin de encontrar asociaciones estadísticamente significativas.

Abreviaturas

AEE: Agentes estimuladores de eritropoyetina

ARAI: Agente bloqueante de los receptores de angiotensina II

DE: Desviación estándar

EPO: Eritropoyetina

EPO-R: Receptor de eritropoyetina

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FDA: Food and Drug Administration

Hb: Hemoglobina

HIF: Factores de transcripción inducibles por hipoxia

Hto: Hematócrito

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

JAK-2: Tirocin-cinasa Janus 2

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

PCR: Proteína C reactiva

RCV: Riesgo cardiovascular

rH-EPO: Eritropoyetina recombinante humana

TGF: Tasa de Filtración Glomerular

TNF: Factor de necrosis tumoral

Antecedentes

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel local, nacional y mundial, debido al gran número de casos incidentes y prevalentes, así como por la insuficiencia de recursos financieros y humanos capacitados para la atención. La incidencia ha incrementado debido al aumento de enfermedades crónico-degenerativas en una población cada vez más longeva. La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2025 habrá 300 millones de personas con Diabetes Mellitus tipo 2, de los cuales, 33% (2 millones de personas) desarrollarán ERC. En los Estados Unidos, la ERC afecta aproximadamente 26 millones de estadounidenses y es causa significativa de morbilidad en 1 de 9 adultos. La anemia es una comorbilidad frecuente en el 47% de los pacientes con ERC que no están en diálisis⁽¹⁾. Actualmente en México existen alrededor de 51 mil pacientes en terapias dialíticas, de los cuales más de la mitad son diabéticos. De 25% a 50% de las personas con ERC tienen anemia, -normocítica, normocrómica- lo cual es el factor más importante que contribuye a la fatiga y sensación de malestar general. Cuando la anemia no es tratada, se asocian una serie de anormalidades que incluyen disminución de la captación de oxígeno, incremento del gasto cardíaco, crecimiento cardíaco, hipertrofia ventricular izquierda, angor e insuficiencia cardíaca. La anemia *per se* es un factor independiente de progresión de la ERC y de riesgo cardiovascular, incluso podría jugar un papel importante en el desarrollo de eventos vasculares cerebrales^(2, 7).

Por otro lado, la eritropoyetina (EPO) es la hormona más importante en la regulación del número de eritrocitos y los niveles de hemoglobina,

promoviendo la supervivencia, proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides. La relación entre el contenido de O₂ en sangre y de la eritropoyesis fue descrita por primera vez por el anatomista francés Francois-Gilbert Viault en 1890, quien observó un aumento en la concentración de hematíes en un viaje hacia las tierras altas de Perú (Morococha, a unos 4500 m). En efecto, el estímulo específico para la expresión de EPO es una caída de la presión tisular de O₂ (PO₂). Sus niveles aumentan bajo condiciones de hipoxia en los riñones y, en cantidades menores, en otros órganos como el hígado y el cerebro. La concentración basal en plasma varía de 6 a 32 mUI/mL.

Durante la vida fetal la EPO se expresa principalmente en los hepatocitos. Después del nacimiento, es sintetizada principalmente en los fibroblastos peritubulares de la corteza renal. Una alteración a este nivel supondría la disminución progresiva en las concentraciones séricas de EPO, resultando incluso en una deficiencia absoluta en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). En estos pacientes, la anemia es común y se define como una concentración de hemoglobina menor a 13.5 g/dL en adultos varones y menor a 12 g/dL en mujeres. Dicha condición aparece incluso en estadios tempranos de la enfermedad por lo que es poco probable que el deterioro leve a moderado de la función renal sea el único mecanismo subyacente⁽³⁾. La deficiencia absoluta de EPO puede ser consecuencia de una disminución en su producción, así como por errores en la señalización, o debido a una deficiencia “funcional” o por la aparición de una resistencia a la eritropoyetina⁽⁶⁾.

El gen EPO codifica una hormona glicoproteica que consta de 15 aminoácidos en su forma circulante, con una masa molecular de 30 KDa. La expresión de dicho gen esta mediada por factores de transcripción inducibles

por hipoxia (HIFs, por sus siglas en inglés), unidades heterodímeras (α/β) que se inactivan en condiciones de normoxemia por hidroxilación enzimática de sus subunidades α . Durante condiciones de hipoxia la subunidad alfa no se degrada, aumentando la expresión de HIF-1 e HIF-2, que incrementa la expresión de genes específicos, traduciéndose en un aumento de la producción de EPO^(2, 4, 5).

La acción principal de EPO es la prevención de la apoptosis en la unidad formadora de colonias eritroides y eritroblastos que no han iniciado la síntesis de hemoglobina. Su receptor EPO-R, que también es inducido por hipoxia, carece de función enzimática intrínseca y se asocia con la tirosin-cinasa Janus 2 (JAK-2), que fosforila EPO-R en varios sitios tras la unión del ligando, proporcionando de este modo varios sitios de acoplamiento para las moléculas transductoras de señales⁽⁵⁾. La supresión de la producción de EPO o de su efecto puede estar mediado por la respuesta inflamatoria. En modelos animales la interleucina 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) pueden suprimir la eritropoyesis, y la IL-1 y el TNF pueden inhibir su producción. En la anemia crónica hay una relación inversa log/lineal entre los niveles séricos de EPO y la concentración de hemoglobina^(6, 7).

Las consecuencias de la anemia en el organismo son profundas. El deterioro en la oxigenación de los tejidos conduce a la formación de citoquinas proinflamatorias, con daño a órgano blanco, reduciendo la calidad de vida y aumentando la mortalidad. Una eritropoyesis ineficaz aumenta la absorción de hierro de manera constante, esta consideración es importante debido a que la administración de hierro I.V. esta en boga en los pacientes con ERCT que reciben AEE. Las citoquinas proinflamatorias pueden activar la síntesis de

hepcidina, inhibiendo la absorción de hierro en el duodeno y su liberación por los macrófagos, así aumenta el hierro intracelular, con la consiguiente degradación de HIF-1 resultando en una disminución de la producción de EPO⁽¹³⁾.

La anemia en la ERC es por tanto multifactorial, involucrando tanto la deficiencia de EPO, como la desregulación en el metabolismo del hierro, así como un estado inflamatorio persistente con la producción de citoquinas que suprimen la eritropoyesis^(6, 7). El patrón de anemia difiere entre hombres y mujeres; el género femenino es considerado como un factor de riesgo para presentar anemia más grave en la ERC. Además del género, otros factores de riesgo asociados a anemia severa incluyen diabetes mellitus como causa de la falla renal, el grado de ERC, la saturación de transferrina y los niveles de ferritina, reducción de la vida media de los eritrocitos (<90 días), los niveles de paratohormona y el tratamiento previo con inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) o agente bloqueante de los receptores de la angiotensina II (ARAII)⁽⁸⁾, pérdida de la masa renal, reducción de la Tasa de Filtración Glomerular (TGF) con disminución de la función excretora del riñón y de la afinidad por el oxígeno (aumento del 2,3 difosfoglicerato por la acidemia); presencia de otros inhibidores de la eritropoyesis (Proteína C reactiva, urea, ácido oxálico, beta-2 microglobulina, espermita y espermidina, cresoles, indoles, homocisteína, creatinina, arginina, guanidina, dimetilarginina asimétrica, proteína inhibidora de los granulocitos I y II y de la degranulación)⁽⁹⁾.

Desde finales de 1980, la disponibilidad de eritropoyetina recombinante humana (rH-EPO) ha revolucionado el tratamiento de la anemia, con el advenimiento posterior de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), que

reducen considerablemente la necesidad de transfusiones y por lo tanto son la primera línea de tratamiento para la anemia de la ERC. Todos los AEE son eficaces en la corrección de la anemia y el aumento de los niveles de hemoglobina, la elección de uno u otro debe tener en cuenta su farmacocinética y farmacodinámica, su vía de administración, y por supuesto, cuestiones económicas, dado que en nuestro medio sólo contamos con rH-EPO.

El uso de rH-EPO supone una mejora en la calidad de vida en estos pacientes, las recomendaciones de su administración varía de acuerdo al grado de anemia y el objetivo a alcanzar en las concentraciones de hemoglobina, se estima que dicha concentración debe aumentar de 1 a 2 g/dL al mes, sin sobrepasar 11-12 g/dL, en general se acepta una dosis inicial de rH-EPO 50 UI/Kg, 2 veces por semana, administrada de forma intravenosa o subcutánea⁽¹⁰⁾. Sin embargo, a pesar de sus ventajas, su uso tiene riesgos inherentes, por lo que, entender la fisiopatología de la EPO endógena es crucial, dado la evidencia creciente de que el tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de eritropoyetina se ha asociado con efectos adversos al incrementar los niveles de hemoglobina a rangos considerado como “normales” en individuos sanos. Este incremento del riesgo se ha observado en pacientes diabéticos, no diabéticos, así como en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin diálisis y en pacientes post-transplantados renales. Aún no es posible dilucidar cuáles riesgos se atribuyen a la rH-EPO en sí o al proceso subyacente que conlleva al uso de altas dosis de dicha hormona⁽¹¹⁾.

En 2007 la Food and Drug Administration (FDA) advirtió sobre el uso de rH-EPO, asociada al incremento de la mortalidad, así como a, eventos serios

cardiovasculares y tromboembólicos^(12, 13). Los eventos adversos tromboembólicos pueden explicarse por el efecto de la EPO sobre la masa eritrocitaria y el volumen plasmático, en el sentido de promover un estado de hipercoagulabilidad. Existe una correlación entre el hematocrito y el gasto cardíaco en pacientes de ERCT. Cuando un paciente renal con anemia es transfundido aumentan las resistencias vasculares periféricas incrementándose la presión sistólica con la disminución consecuente del índice cardíaco a medida que aumenta el hematocrito. Estos cambios están asociados con una disminución en el volumen plasmático debido a la tendencia del cuerpo de mantener un constante volumen sanguíneo. De la misma manera, un aumento de la masa de glóbulos rojos inducida por EPO se asocia con una reducción en el volumen de plasma. No debe sorprender, por tanto, que la asociación rH-EPO y transfusiones sanguíneas parecen ser sinérgicos con respecto al desarrollo de trombosis venosa. Además, el aumento de la masa eritrocitaria aumenta el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar y decremento del flujo sanguíneo tanto cerebral como renal. Por otro lado, la expansión del volumen plasmático puede enmascarar el verdadero hematocrito; por lo tanto, algunos pacientes aparentemente anémicos que están recibiendo AEE en realidad tienen una masa normal de glóbulos rojos. Incluso dentro del rango normal de hematocrito, la mortalidad está asociada con el aumento y la disminución de las concentraciones de Hb (12 a 13 g / dl). El umbral de Hb-mortalidad es de alrededor de 12 g / dl, independientemente de la causa subyacente de anemia. La falta de respuesta a la EPO recombinante parece, de forma independiente, ser de mal pronóstico. En un meta-análisis de pacientes anémicos con enfermedad renal que recibían

EPO recombinante, el aumento de la dosis se asoció con una mayor tasa de mortalidad independiente del nivel de Hb logrado⁽¹³⁾.

La ERC es considerada el prototipo de estado inflamatorio crónico. Esto es debido a múltiples factores subyacentes, incluidos el medio urémico, aumento de citoquinas proinflamatorias circulantes, aumento de estrés oxidativo, pérdida energética proteico-calórica, mayor incidencia de infecciones crónicas, etc. La proteína C-reactiva, un marcador inespecífico de inflamación, se considera como un biomarcador fundamental en la estratificación de riesgo cardiovascular (RCV). El nivel plasmático normal de PCR en una población sana sin evidencia de inflamación aguda es 2 mg/L o menos. Hay un rápido incremento de sus niveles desde 1 mg/L hasta casi 3000 veces su valor normal como respuesta a la lesión aguda de un tejido, inflamación o infección, que cae rápidamente cuando se resuelve la agresión inicial. Posee numerosos efectos (generación de radicales de oxígeno, aumento en la expresión de moléculas de adhesión y del activador del plasminógeno-1, desestabilización de la placa) que podrían resultar en la enfermedad cardiovascular^(14, 15). La síntesis de PCR en el hígado es inducida por citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF). La IL-6 es considerada como el factor clave de respuesta en la fase aguda. Se ha sugerido que desempeña un papel primordial en la patogénesis de la desnutrición y la aterosclerosis en la población en diálisis. La IL-8 promueve la aterosclerosis y la vulnerabilidad de la placa en modelos experimentales. La relación IL-18 y el RCV se ha estudiado tanto en hombres de mediana edad sanos como en pacientes con cardiopatía isquémica, pero el valor predictivo de esta citoquina en pacientes con ERC todavía no está del todo claro. Aunque el valor pronóstico de la inflamación en pacientes en diálisis se ha investigado extensivamente, ningún estudio de cohorte prospectivo ha

comparado directamente el valor predictivo de los marcadores de inflamación en estos pacientes. Este hecho es importante ya que la identificación de "el mejor predictor" es de relevancia obvia para la estratificación de riesgo en enfermedad renal terminal. Una variedad de factores de riesgo tales como la hiperactividad simpática, la dislipidemia, la hiperfosfatemia / hiperparatiroidismo, la diabetes y el tabaquismo pueden activar y / o amplificar el proceso inflamatorio en la ERC⁽¹⁵⁾.

Podemos sospechar que los pacientes con ERC en diálisis, en situación estable, tienen un estado de microinflamación crónica reflejada en un aumento de diferentes marcadores inflamatorios respecto a la población general. Algunos de estos marcadores fácilmente medibles en la rutina diaria, como la proteína C-reactiva identifican a los pacientes con peor pronóstico: mayor riesgo cardiovascular y mayor mortalidad global. Diferentes estrategias terapéuticas podrían disminuir estos marcadores inflamatorios y en algunos casos, mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Se ha hecho especial énfasis en la utilidad de la rH-EPO en el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC. Dado el elevado costo de la eritropoyetina, sumado a los efectos deletéreos discutidos previamente, así como al desarrollo de una posible resistencia a los efectos de dicha hormona, en cuya génesis está implicado la constante producción de citoquinas proinflamatorias, se podría vincular un elevado nivel de PCR con niveles anormalmente elevados de EPO endógena, cambiando la percepción original de que todo paciente con ERC es deficiente de EPO.

Planteamiento del problema

El papel de la EPO endógena y su estado al diagnóstico *de novo* en la insuficiencia renal crónica es un tema poco explorado dado que en nuestro país se asume que los pacientes con daño renal grave y estado nutricional deficiente tienen niveles endógenos de esta hormona bajos.

La anemia en la ERC es multifactorial, involucrando tanto la deficiencia de EPO, como la desregulación en el metabolismo del hierro, así como un estado inflamatorio persistente con la producción de citoquinas que suprimen la eritropoyesis.

El uso de los AEE reduce considerablemente la necesidad de transfusiones y por lo tanto son la primera línea de tratamiento para la anemia de la ERC, el tratamiento con EPO recombinante humana (rH-EPO) supone una mejora en la calidad de vida en estos pacientes; sin embargo, a pesar de sus ventajas, su uso tiene riesgos inherentes, por lo que, entender la fisiopatología de la EPO endógena es crucial, dado la evidencia creciente que muestra que el tratamiento de la anemia con AEE se ha asociado con efectos adversos al incrementar los niveles de Hb a rangos considerado como “normales” en individuos sanos.

Justificación

En virtud de lo anterior, resulta de gran relevancia conocer la relación temporal entre los niveles séricos de EPO, la concentración de Hb/Hto y la respuesta inflamatoria en pacientes con enfermedad renal terminal, así como la prevalencia de niveles normales de EPO endógena. Esto permitiría la exclusión de un grupo de pacientes del manejo sustitutivo con rH-EPO, minimizando riesgos y optimizando recursos.

Aunado a la carencia del fármaco en las unidades hospitalarias del sector público, con recursos limitados e incapacidad para atender las demandas de estos pacientes, deben optimizarse los recursos disponibles y, por lo tanto, es imperante replantear el contexto de qué pacientes son candidatos a terapia de reemplazo con rH-EPO y sus análogos y en cuyo caso la terapéutica debería estar dirigida a corregir el estado inflamatorio crónico, minimizando los costos al utilizar de manera más específica los AEE.

Es importante identificar los factores asociados a los niveles elevados de EPO, prestando especial atención en la presencia de reactantes de fase aguda, en particular PCR, con el fin de vincular los mismos con el proceso inflamatorio crónico ya conocido en estos pacientes.

Objetivos

General:

- Conocer la concentración de EPO endógena en pacientes adscritos al programa de DPA en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”.

Específicos:

- Evaluar la correlación entre la concentración de EPO, Hb y Hto.
- Evaluar la correlación entre la concentración de EPO y los niveles de Proteína C-Reactiva (PCR) como indicador de inflamación.
- Comparar la concentración de EPO y Hb por sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad renal y comorbilidades.

Material y métodos

Tipo de estudio y metodología: Se trata de un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México, donde se incluyeron a 21 pacientes del programa de diálisis peritoneal ambulatoria. Del expediente clínico se extrajeron los datos demográficos de los pacientes (edad, sexo, enfermedades concomitantes, tiempo de evolución de la enfermedad renal). Se solicitó el apoyo del laboratorio clínico del hospital para cuantificación sérica de PCR, Hb y Hto en los pacientes seleccionados. Los pacientes costearon de manera externa la cuantificación de EPO, misma que se anexo a su expediente en las consultas subsecuentes.

Descripción de la población de estudio:

Universo: Pacientes con enfermedad renal crónica inscritos al programa de Diálisis Peritoneal Ambulatoria de mayo a diciembre de 2012

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica en estadio 5 (según fórmula de Cockcroft-Gault) de acuerdo a las guías KDOQI inscritos al programa de Diálisis Peritoneal Ambulatoria de mayo a diciembre de 2012.

Criterios de no inclusión

- Haber recibido EPO en los 12 meses previos al estudio.
- Haber recibido transfusiones en los 6 previos al inicio del estudio.
- Datos de sangrado en los 3 meses previos

Criterios de eliminación

- Que el expediente clínico no contenga la información de interés.

Variables

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Contexto	Tiempo que una persona ha vivido a contar desde la fecha de su nacimiento hasta el momento del estudio, medido en años cumplidos	Cuantitativa continua	Agrupación
Sexo	Contexto	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
Enfermedades concomitantes	Contexto	Padecimientos o enfermedades que coexistan en el paciente, al momento del estudio	Cualitativa nominal	Específico
Tiempo de evolución de la enfermedad renal	Contexto	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la realización del estudio, medido en semanas.	Cuantitativa continua	Agrupación
Niveles de Eritropoyetina	Independiente	Determinación sérica de EPO medida en mUI/mL	Cuantitativa continua	Específico
Proteína-C-Reactiva	Contexto	Determinación sérica de PCR medida en mg/L	Cuantitativa continua	Específico
Hemoglobina	Dependiente	Determinación de la concentración de hemoglobina expresada en g/L	Cuantitativa continua	Especifico Sin anemia Ordinal Hombres >13.0 g/dl Mujeres >12.0 g/dl Leve: Hombres 10-12.9 g/dl Mujeres 11-11.9 g/dl Moderada Hombres 8.0-10.9 g/dl Mujeres 8.0-10.9 g/dl Severa Hombres <8.0 g/dl Mujeres <8.0 g/dl
Hematócrito	Dependiente	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por eritrocitos	Cuantitativa continua	Agrupación

Cálculo del tamaño de muestra.

No se requiere cálculo del tamaño de la muestra debido a que se trata de un estudio descriptivo.

Consideraciones éticas

Debido a que se trata de un estudio observacional, prospectivo en donde la herramienta de trabajo es el expediente clínico y no se realizaron intervenciones directas sobre los pacientes y la obtención de PCR y EPO se realizó con objetivos diagnósticos, no se obtuvo una carta de consentimiento informado. La pertinencia de realizar la toma de muestra así como el proceso diagnóstico dependió del médico que estuvo a cargo del paciente.

Todos los datos obtenidos del expediente clínico se mantuvieron en forma confidencial. No se afectaron los derechos humanos, no implicó riesgos para la salud del paciente el recabar datos de su expediente clínico. Estas consideraciones están basadas en la declaración de Helsinki 2008.

Recursos financieros

Los pacientes financiaron la cuantificación de EPO de manera externa. El costo del resto de análisis clínicos fue absorbido por el hospital.

Análisis estadístico.

Se hizo estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable y a su distribución probabilística. La asociación entre variables se exploró por medio de coeficientes de correlación intra-clase, de Pearson o Spearman. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Características demográficas

EDAD(AÑOS)	
N	21
MEDIA	49.28
DESV. EST.	10.91
MÍN	24
MÁX	68

26

DISTRIBUCIÓN POR SEXO	
HOMBRE	13
MUJER	8

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

DM/ HAS	16
HAS	5

TIEMPO DE ERC

(SEMANAS)

N	21
MEDIA	31.87
DESV. EST.	30.98
MÍN	9
MÁX	132

	EPO	HB	HTO	PCR
N	21	21	21	21
MEDIA	25.89	8.57	25.35	4.67
DESV. EST.	56.25	0.98	3.06	8.67
MÍN	1.2	7	20.5	0.1
MÁX	255.6	10.9	31	32.6

Correlación EPO-Hb

N	21
Rho de Spearman	-0.1032
Prob> t 	0.6563

Correlación EPO-Hto

N	21
Rho de Spearman	-0.1371
Prob> t 	0.5533

Correlación EPO-PCR

N	21
Rho de Spearman	-0.2366
Prob> t 	0.3017

RESULTADOS

De los resultados obtenidos durante el periodo de observación se capturaron 21 pacientes; 13 son hombres (62%) y 8 mujeres (38%), con edad promedio de 49.28 años (DE ± 10.91), la edad mínima fue de 24 años y la máxima de 68 años. Hubo 5 pacientes (23%) con hipertensión arterial sistémica y 16 pacientes (76%) tanto con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. La hemoglobina basal media fue de 8.5 g/dL (DE ± 0.98), con una mínima de 7 g/dL y máxima de 10.6 g/dL, el Hto tuvo una media de 25.35% (DE ± 3.06) con una máxima de 31 y una mínima de 20.5. El nivel de PCR tuvo una media de 4.67 mg/L (DE ± 8.6) con una máxima de 32.6 y un mínimo de 0.1. El nivel de EPO tuvo una media de 25.89 mUI/mL (DE ± 56.2) con un nivel máximo de 255.6 y un mínimo de 1.2. El tiempo de evolución de la enfermedad renal tuvo una media de 31.8 semanas (DE ± 30.98) con una máxima de 132 y una mínima de 9 semanas. No se encontró correlación entre los niveles séricos de EPO y Hb (Cuadro 1); coeficiente de correlación de -0.1032 ($p=0.6563$). La relación entre EPO y Hto (Cuadro 2); Spearman de -0.1371 ($p=0.5533$). El coeficiente de correlación EPO-PCR fue negativo -0.2366 sin significancia estadística ($p=0.3071$) (Cuadro 3).

DISCUSION

No se encontró relación entre los niveles de EPO, Hb, Hto y PCR, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad renal.

La anemia en la enfermedad renal crónica es multifactorial y no sólo depende de niveles anormalmente bajos de eritropoyetina.

Aunque en este estudio no se encuentra una relación estadísticamente significativa entre los niveles de EPO y las variables de interés, pareciera que los niveles séricos de esta hormona son totalmente independiente de los niveles de Hb y Hto, contrariamente a lo que se aplica en el contexto clínico para la aplicación de rH-EPO.

Por otro lado, existe un gradiente entre el nivel de PCR y el nivel de EPO que no tiene significancia estadística debido a el tamaño muestra.

Es necesaria la realización de un estudio de cohorte con una muestra adecuada de pacientes para poder evaluar mejor esta relación y diferenciar a los pacientes candidatos a tratamiento sustitutivo con rH-EPO.

CONCLUSIONES

Por tratarse de un estudio piloto, por las características del recientemente creado programa de diálisis peritoneal ambulatoria y con la limitante del número de pacientes y que no se realiza de manera rutinaria la medición de EPO, es necesario un estudio prospectivo que incluya a todos los pacientes de nuestro servicio y así poder discriminar esta relación.

BIBLIOGRAFÍA

1Joshi, A. Et Al.**Utilization Patterns Of IV Iron And Erythropoiesis Stimulating Agents In Anemic Chronic Kidney Disease Patients: A Multihospital Study.** Anemia Volume 2012, Article Id 248430, 11 Pages DOI:10.1155/2012/248430

2 Del Fabbro, P. Et Al. **Anemia And Chronic Kidney Disease Are Potential Risk Factors For Mortality In Stroke Patients: A Historic Cohort Study.** BMC Nephrology 2010, 11:27

3 Jelkmann, W. **Regulation Of Erythropoietin Production.**J Physiol 589.6 (2011) Pp 1251–1258

4Wenger, R And Hoogewijs, D.**Regulated Oxygen Sensing By Protein Hydroxylation In Renal Erythropoietin-Producing Cells.**Am J Physiol Renal Physiol298: F1287–F1296, 2010.

5 Haase, V.**Hypoxic Regulation Of Erythropoiesis And Iron Metabolism.**Am J Physiol Renal Physiol299: F1–F13, 2010.

6 Maiese, K. Et Al. **Raves And Risks For Erythropoietin.** Cytokine Growth Factor Rev. 2008 April ; 19(2): 145–155.

7 Elliot, J. Et Al. **Erythropoietin Mimics The Acute Phase Response In Critical Illness.** Critical Care 2003 Vol 7 No 3:R35-R40 (Doi 10.1186/Cc2185)

8 Shaheen, F. Et Al. **Prevalence Of Anemia In Predialysis Chronic Kidney Disease Patients.**Saudi J Kidney Dis Transpl 2011;22(3):456-463

9 Méndez, A. **Prevención Del Daño, Manejo De La Enfermedad Renal Crónica En El Primer Nivel De Atención Médica.** AtenFam 2010;17(3):74-78.

10 **KDOQI ClinicalPractice Guidelines And Clinical Practice Recommendations For Anemia In Chronic Kidney Disease.** 2006-2007

11 Wagner, M. Et Al. **Endogenous Erythropoietin And The Association With Inflammation And Mortality In Diabetic Chronic Kidney Disease.** Clin J Am SocNephrol2011;6: 1573–1579

12 Spivak, J. Et Al. **Anemia Management In Oncology And Hematology.**The Oncologist 2009;14(Suppl 1):43–56

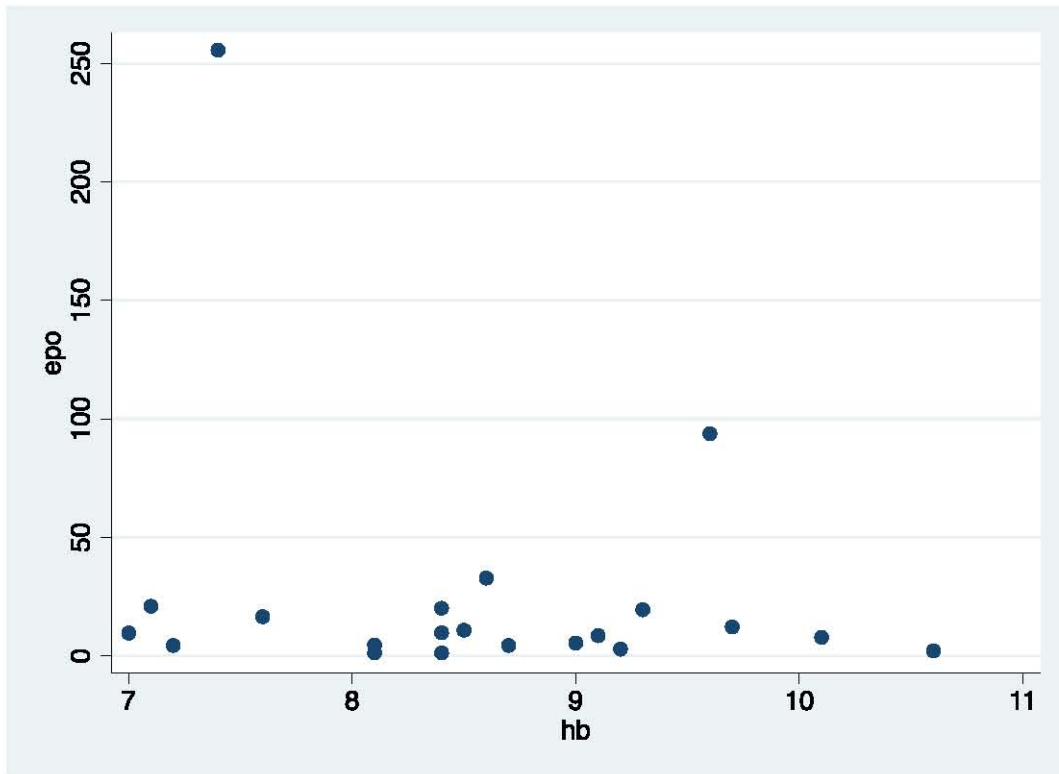
13 Prasad, K. **C-Reactive Protein (Crp)-Lowering Agents.**Cardiovascular Drug Reviews Vol. 24, No. 1, Pp. 33–50. 2006.

14 Tanaka, Y. Et. Al. **Effect Of Erythropoietin-Stimulating Agent On Uremic Inflammation.**Journal Of Inflammation 2012, 9:17

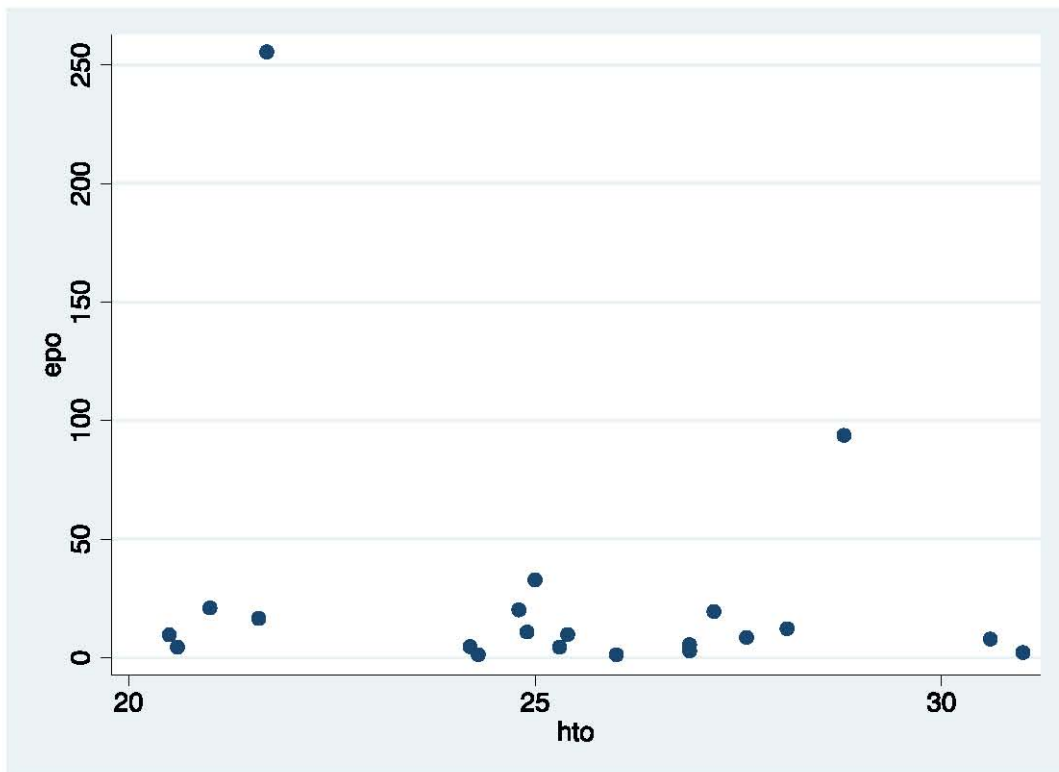
15 Tripepi, G. Et. Al. **Inflammation Markers, Adhesion Molecules, And All-Cause And Cardiovascular Mortality In Patients With Esrd: Searching For The Best Risk Marker By Multivariate Modeling.** J Am SocNephrol16: S83–S88, 2005.

ANEXOS

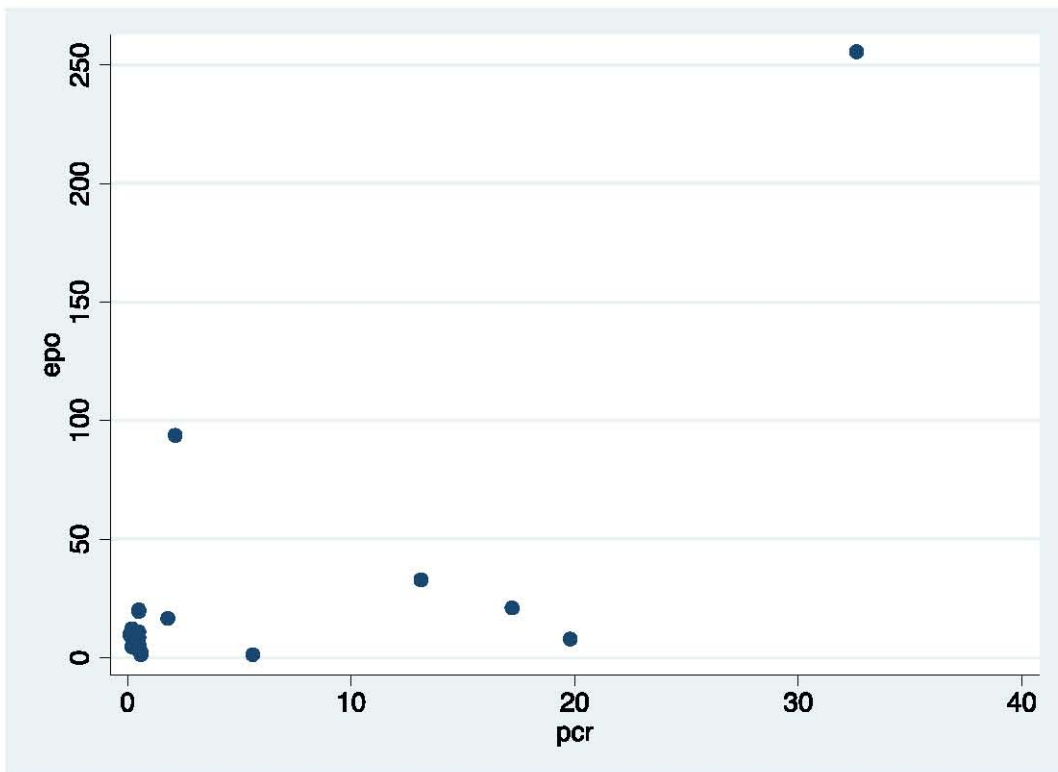
Cuadro 1. EPO/Hb



Cuadro 2. EPO/Hto



Cuadro 3. EPO/PCR



Cuadro 4. EPO/ Tiempo de ERC

