



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.

TRATAMIENTO CON BUSULFAN COMO ADYUVANTE
A HEMODILUCION EN PACIENTES CON
POLIGLOBULIA SECUNDARIA (ESTUDIO PILOTO)

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
ROSALVA JUAREZ BLANCAS

ASESOR: DR. MAURICIO GONZALEZ AVANTE



ISSSTE

MEXICO, D. F.,

1995



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.



DR. MAURICIO GONZÁLEZ AVANTE
ASESOR DE TESIS



DR. BENJAMÍN MANZANO SOSA
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO



DR. GABINO PELAEZ VILLALPANDO
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA



DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
MEDICINA INTERNA



DRA. IRMA DEL TORO GARCÍA
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL REGIONAL
"GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"



AGRADECIMIENTOS:

AGRADEZCO PROFUNDAMENTE AL DOCTOR
DR. MAURICIO GONZÁLEZ AVANTE SU ASESORÍA
Y TIEMPO ILIMITADO EN LA ELABORACIÓN DEL
PRESENTE TRABAJO

(HEMATOLOGO; HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE)

AL DR. RENE GARCÍA SÁNCHEZ
POR SU APOYO INCONDICIONAL, ASESORÍA
Y CRITICA CONSTRUCTIVA

(JEFE DE ENSEÑANZA DE MEDICINA INTERNA)

A MIS PACIENTES, POR SU COOPERACIÓN

AD MAIOREM DEI GLORIAM

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
JUSTIFICACION	19
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS	19
MÉTODOS	20
RESULTADOS	21
GRÁFICA 1	23
GRÁFICA 2	24
TABLA 1	25
TABLA 2	26
TABLA 3	27
TABLA 4	28
TABLA 5	29
TABLA 6	30
GRÁFICA 3	31
GRÁFICA 4	32
GRÁFICA 5	33
GRÁFICA 6	34
ANÁLISIS DE RESULTADOS	35
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	39

INTRODUCCIÓN

BUSULFAN COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A HEMODILUCION EN POLIGLOBULIA SECUNDARIA (ESTUDIO COMPARATIVO)

Desde el punto de vista funcional, el término policitemia se refiere a un aumento en la concentración de eritrocitos en sangre periférica que pasa de 5.7 millones por milímetro cúbico en mujeres y 6.4 millones por milímetro cúbico en hombres y elevaciones del valor del hematócrito por arriba de 54% (5). Considerando no sólo el aumento de la cifra de hematíes, dado por el hematócrito venoso o por el aumento de glóbulos rojos por litro, sino también por el volumen eritrocitario global (3).

A las poliglobulias se les estudia como: primarias y secundarias.

Las primarias son las resultantes de enfermedades mieloproliferativas crónicas; en donde se afecta la célula pluripotencial y de una forma más importante la célula germinal específica la directamente responsable de la eritropoyesis. La poliglobulia es derivada de una excesiva producción de hematíes en donde se incluye a la policitemia vera y otras policitemias que se observan en el curso de otros síndromes mieloproliferativos crónicos.

Las poliglobulias secundarias incluyen a las originadas por una hiperproducción anormal no hipóxica de eritropoyetina en este grupo se encuentran las neoplasias renales y tumores diversos productores de eritropoyetina.

Dentro de las poliglobulias secundarias se encuentra otro grupo y son las ocasionadas por hipoxia hística incluyéndose cardiopatía y shunt vascular, por baja presión atmosférica, anomalías en el transporte de oxígeno, hipoxias hísticas tóxicas, hipoventilación alveolar y neumopatía crónica (3).

Las neumopatias crónicas por su frecuencia cada vez adquieren mayor importancia en todo el mundo. En México es la 14ava. causa de muerte general y la 7ma. en mayores de 65 años (5). Las poliglobulias se reportan con frecuencia de 10-12/100,000/año (7).

Las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) constituyen el 87% de las causas de poliglobulia, 3% policitemia vera, 5% tumores renales, 5% otras etiologías (7).

La evolución de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es lenta siendo necesario que transcurran entre 20 y 30 años para hacerse clínicamente manifiesta, predominando en la 5a. y 6a. décadas de la vida. Los factores etiológicos son múltiples, de los cuales el tabaco es considerado como el más importante, seguido por las exposiciones ambientales y ocupacionales así mismo se consideran las ocasionadas por alteraciones genéticas tales como la deficiencia de alfa-1 antiproteasa asociada a enfisema pulmonar (9).

Generalmente los pacientes llegan a desarrollar cuadros mixtos donde tanto el cuadro obstructivo como restrictivo se expresa.

Los pacientes con neumopatía crónica cursan con diversas anomalías ventilatorias. Principalmente ventilación inadecuada de los alveolos, difusión inadecuada de gases a través de la membrana pulmonar, dificultad en el transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos (1) condicionando estas alteraciones principalmente hipoventilación alveolar e hipoxia.

La hipoventilación alveolar puede darse por aumento de la resistencia de las vías aéreas (asma, enfisema).

El aumento de la resistencia tisular puede causar dificultad en la ventilación pulmonar. Puede ser causada por mayor viscosidad de los tejidos pulmonares (fibrosis pulmonar).

La última causa de hipoventilación alveolar es la disminución de la adaptabilidad pulmonar a la pared del tórax, cualquier factor que dificulta la expansión de los pulmones aumentará el trabajo de la ventilación, y por tanto también suele disminuir la función pulmonar.

Las condiciones ventilatorias causadas por hipoventilación alveolar, producen insaturación de oxígeno arterial, con hipercapnia, somnolencia, cianosis y aumento del volumen de eritrocitos. Estos cambios suelen ser causados por disminución de la presión atmosférica o en el síndrome de Pickwick (2).

Dentro de la fisiopatología de las poliglobulias secundarias se considera que la hipoxemia induce respuestas fisiológicas destinadas a mantener un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos. cuando existe una presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) abajo de 55 mm/Hg el incremento de la fuerza ventilatoria tiende a elevar la presión de oxígeno y a disminuir la presión arterial de CO_2 .

El lecho vascular se dilata secundario a hipoxia tisular e induce taquicardia compensadora aumentando el gasto cardíaco, y mejorando la distribución de oxígeno. Los vasos pulmonares se contraen en respuesta a la hipoxia alveolar, de tal modo mejoran el equilibrio entre la ventilación y la perfusión pulmonar.

En los pacientes con hipoxia a consecuencia de una insuficiencia respiratoria por lo general se eleva la presión arterial de dióxido de carbono (PcO_2) y la curva de disociación de oxígeno tiende a desplazarse a la derecha. En estas condiciones el porcentaje de saturación de la hemoglobina en sangre arterial a un determinado nivel de oxígeno alveolar desciende(10).

Uno de los mecanismos compensatorios en la hipoxia prolongada es el aumento de hemoglobina en sangre lo que no se debe a una estimulación directa de la médula ósea sino al efecto de la eritropoyetina que se produce sobre todo en los riñones (9).

Generalmente la hipoxia al producir un aumento en la síntesis de eritropoyetina se traduce en un estímulo eritropoyético que se pone de manifiesto por un aumento en el número de eritroblastos (hiperplasia eritropoyética) que puede ser fácilmente apreciado mediante el examen morfológico de la médula ósea; estudio realizado en 26 pacientes con poliglobulia secundaria a EPOC (13).

El precursor eritroide más primitivo que se conoce como CFU-S (célula madre pluripotente) es común para las líneas celulares granulomonopoyéticas y megacariocíticas, que se ven directamente afectadas por la estimulación de la eritropoyetina, glucoproteína con un peso molecular de 46,000 formada al parecer por interacción de un factor eritropoyético renal (FER) o eritrogenina y un componente sérico de probable origen hepático (15). En condiciones de hipoxia se produce un aumento en la actividad de la eritropoyetina y por tanto de la eritropoyesis.

La eritropoyetina tiene tres principales efectos:

1. Inducir la diferenciación de células eritroides a eritroblastos.
2. Incrementar la capacidad proliferativa de los precursores eritroides no reconocidos morfológicamente.
3. Iniciar y mantener la maduración del proeritroblasto a través de un estímulo constante sobre la hemoglobínogénesis.

Probablemente la eritropoyetina realiza su acción sin penetrar a las células efectoras y al igual que otras hormonas se une a receptores específicos de membrana celular estimulando la síntesis de AMPc que se encargará de realizar el efecto hormonal dentro de la célula (17).

El mecanismo por el cual la eritropoyetina incrementa la capacidad proliferativa de los precursores eritroides no se conoce pero se atribuye a la depresión genética de algunas enzimas reguladoras de la síntesis del Hem, que probablemente sea la Delta-aminolevulínico sintetasa (20).

Los efectos de la Hipoxia repercuten a diferentes niveles afectando principalmente sistema nervioso central (SNC), si esta es crónica afecta los núcleos del tronco encefálico y se provoca fatiga, mareo, apatía, falta de atención, coma y sobreviene muerte por insuficiencia respiratoria.

Ya que al reducirse la PaO₂, las resistencias cerebrovasculares disminuyen y aumenta el flujo de sangre lo que tiende a reducir la hipoxia cerebral (29).

Por otro lado cuando la hipoxia cerebral (PO₂ baja) se acompaña de hiperventilación, las resistencias vasculares cerebrales se elevan y el flujo sanguíneo disminuye favoreciendo aún más la hipoxia (3).

La hipoxia provoca también una constricción de las arterias pulmonares, lo cual cumple la útil función de derivar la sangre de las áreas mal ventiladas hacia otras partes del pulmón mejor ventiladas. Sin embargo, esto tiene el inconveniente de provocar una elevación de las resistencias vasculares pulmonares y de la postcarga del ventrículo derecho (5).

La poliglobulia secundaria a daño pulmonar que se debe a la hipoxia sostenida y estimulación en la producción de eritropoyetina (15), tiene como efecto incrementar la masa eritrocitaria circulante, lentificación de flujo sanguíneo, hiperviscosidad, hipoxia tisular y las manifestaciones neurológicas como son cefalea, confusión y somnolencia (2), además del daño cardíaco vascular que incluye la cardiopatía isquémica con la consiguiente insuficiencia cardíaca y sus complicaciones (11).

Para realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de poliglobulia se consideran los siguientes parámetros:

	Policitemia vera	Policitemia secundaria
Masa eritrocitaria	aumentada	aumentada
Esplenomegalia	si	no
Eritropoyetina	baja/normal	aumentada
Saturación arteria de O ₂	normal	disminuida
Trombocitosis	si	no
Leucocitosis	si	no
Basofilia	si	no

De los problemas de más difícil control en el paciente con neumopatía crónica es el manejo de la hiperglobulia y la adhesividad plaquetaria. Se han ensayado diferentes tratamientos dentro de los cuales se mencionan las flebotomías inicialmente y flebotomías con hemodilución (7).

Mediante la hemodilución, el hematócrito disminuye el gasto cardíaco y la velocidad de flujo plasmático provocando: disminución de la resistencia al flujo e incremento en el gasto cardíaco como resultado de la caída de las resistencias totales (9).

En la hemodilución normovolémica, el hematócrito disminuye en tanto el gasto cardíaco y la velocidad del flujo aumentan lo que provoca un incremento en la velocidad de deslizamiento en la microcirculación (9).

La viscosidad sanguínea en cambio al disminuir reduce la resistencia al flujo y por consiguiente las resistencias periféricas totales, al incrementar el flujo sanguíneo tanto a nivel del sistema nervioso central como renal (7).

Las alternativas de tratamiento para la poliglobulia, están en discusión, agregado a los ya mencionados se incluyen:

1. Agentes depresores de la médula ósea (fósforo 32 y otros agentes como hidroxiurea y busulfan (23).

El más reciente procedimiento que se menciona es la eritrocitoforesis isovolumétrica, así como el uso de alfa interferon y ticlodipina (25).

Es de hacer notar que todos los tratamientos se han visto asociados con alguna complicación y otros inconvenientes como fenómenos trombóticos en caso de las flebotomías (6).

Procesos malignos en caso de tratamientos mielosupresores (26). Por lo que consideramos razonable una combinación razonable de alternativas dependiendo de la fase de la enfermedad, la edad del paciente y otros factores pronósticos.

Hasta la actualidad no se ha utilizado busulfan en pacientes con hiperglobulia secundaria a neumopatía crónica (MEAD LINE) 1990-1995 y siendo este agente uno de los medicamentos ya administrados en policitemia vera y en pacientes con trasplante renal con buenos resultados, se empleó en el grupo de pacientes con afección pulmonar crónica.

El busulfan (busulfano), es un éster del ácido alcano sulfónico, simétrico, bi-sustituido del ácido metano-sulfónico con un puente de grupos metileno de longitud variable con índices terapéuticos intermedios, pertenece al grupo de los alquilsulfonados; Se inició su aplicación clínica a partir de 1942.

Los efectos quimioterápicos y citotóxicos se relacionan directamente con la alquilación del DNA. Estas reacciones pueden producir un daño importante en la molécula de DNA. Además de otras alteraciones que pueden provocar una gran desorganización en la función del ácido nucleico. Y a su vez, dar por resultado alteraciones de la función y viabilidad de la célula (21).

Es notable la capacidad de estas drogas para interferir con la mitosis normal y la división celular en todos los tejidos de rápida proliferación, lo que ha proporcionado las bases para su aplicación terapéutica.

El sistema hematopoyético es muy susceptible a los efectos de los agentes alquilantes, dado que dentro de las 8 horas siguientes a su administración, puede obtenerse el cese de mitosis y desintegración de elementos figurados de la médula ósea y tejidos linfoides. Observándose que no existe efecto de busulfan sobre los linfocitos (25).

La depresión de la hematopoyésis con busulfan es en forma gradual (35).

Se absorbe bien y desaparece de la sangre en 2 o 3 horas y se excreta por orina. Dosis de inicio de 2 a 8 mgs (35).

Dentro de sus efectos secundarios se describen náusea, vómito, diarrea, impotencia, esterilidad, amenorrea, malformaciones fetales. Como complicaciones se describe pigmentación generalizada, ginecomastia, queilosis, cataratas, glositis, fibrosis pulmonar y fibrosis endocárdica. Dichas complicaciones se ven asociadas a dosis de 14 mgs. al día (25).

1.- JUSTIFICACIÓN

La poliglobulia secundaria a padecimiento pulmonar afecta a un gran porcentaje de la población de fumadores, obesos y aquellas personas con daño pulmonar ya sea ambiental u ocupacional, con las repercusiones físicas.

Previamente descritas así como el impacto socioeconómico de todo padecimiento crónico degenerativo, sin que hasta el momento se llegue a un tratamiento universalmente aceptado.

2.- HIPÓTESIS

Debido a que la poliglobulia secundaria se debe al incremento de eritropoyetina por la hipoxia sostenida y a la incapacidad de los pulmones para mantener una oxigenación adecuada, se obtendrán mejores resultados al bloquear de manera regulada la eritropoyesis con un agente farmacológico como lo es el busulfan.

3.- OBJETIVO GENERAL

Mediante el tratamiento con Busulfan de pacientes con poliglobulia secundaria a hipoxia crónica se logra el control adecuado del padecimiento de manera prolongada sin efectos secundarios con un mínimo de recursos materiales con mejoría de la función cardiopulmonar de los pacientes en cuestión.

OBJETIVO ESPECIFICO

Evaluar si el tratamiento con busulfan (busulfano) en dosis convenientes disminuye la masa eritrocitaria de los pacientes en estudio.

MÉTODOS

El estudio fue autorizado por el comité de investigación de la unidad hospital regional Ignacio Zaragoza. Se incluyeron 20 pacientes en los cuales se diagnosticó poliglobulia secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica de acuerdo con los siguientes criterios:

- a) Mayores de 18 años
- b) Hematócrito mayor de 55%
- c) Saturación arterial de oxígeno menor de 92%
- d) Ausencia de esplenomegalia
- e) Leucocitos menores de 12×10^3 / lt.

En todos se obtuvo el consentimiento por escrito para ingresar al estudio.

Se excluyeron a los pacientes quienes habían recibido tratamiento previo con cualquier alquilante o por negativa para participar en el estudio.

Los criterios de eliminación fueron:

- a) Intolerancia a busulfan
- b) Toxicidad al fármaco definida por leucopenia menor de 4×10^3 o trombocitopenia menor de 100×10^3 .

Una vez incluidos a todos los pacientes, se designaron al azar en la rama A pacientes cuyo tratamiento consistió en busulfan (busulfano) 4 mgs. vía oral cada 24 horas por 10 días repitiéndose cada 30 días con un total de 2 ciclos (dosis total de 120 mgs.).

En la rama B, se incluyó a pacientes cuyo tratamiento consistió en hemodiluciones si presentaban hematócrito mayor de 65% o síndrome de hiperviscosidad.

RESULTADOS

Del 15 de julio al 24 de octubre de 1995, se incluyeron 23 pacientes en el estudio, de los cuales tres no fueron evaluados por el estudio; uno por defunción secundaria a sangrado de tubo digestivo proximal, sin haber recibido tratamiento para el estudio, y 2 por desacuerdo familiar, aún cuando ya estaban incluidos, tampoco recibieron tratamiento para el estudio.

Se evaluaron 20 pacientes, de los cuales el 65% fueron del sexo masculino y el 35% del sexo femenino. (Gráfica 1), encontrándose en diversos grupos etarios, predominando en el rango de 61 a 70 años. (Gráfica 1) no encontrándose predominio de patología, ya que el porcentaje se dividió en las diferentes afecciones pulmonares. (Gráfica 3).

10 pacientes recibieron tratamiento con busulfan y hemodilución cuando presentaban síndrome de hipercoagulabilidad, a los cuales se les asignó la rama A del estudio. 10 pacientes recibieron tratamiento con hemodiluciones únicamente conformando la rama B del estudio.

Los datos demográficos y de laboratorio iniciales se muestran en las tablas 1 y 2 respectivamente, en ambas tablas también se establece el número de hemodiluciones a que fue sometido cada paciente.

En las tablas 3 y 4 se establece la vigilancia hematológica durante el tratamiento en ambas ramas.

En las tablas 5 y 6 se muestran los resultados finales con el tratamiento instituido.

En la gráfica 4 se muestra el control del hematócrito para ambas ramas del estudio, encontrándose una curva descendente significativa para los pacientes con uso de busulfan.

En la gráfica 5, se muestra la vigilancia hematológica que se efectuó para los neutrófilos, así mismo, en la gráfica 6 se muestra para plaquetas, no existiendo afección a dichas líneas celulares con el uso del citoreductor.

En la gráfica 7, se muestra el número de hemodiluciones para cada rama del estudio, mostrándose una diferencia significativa para los pacientes en los cuales se empleó busulfan.

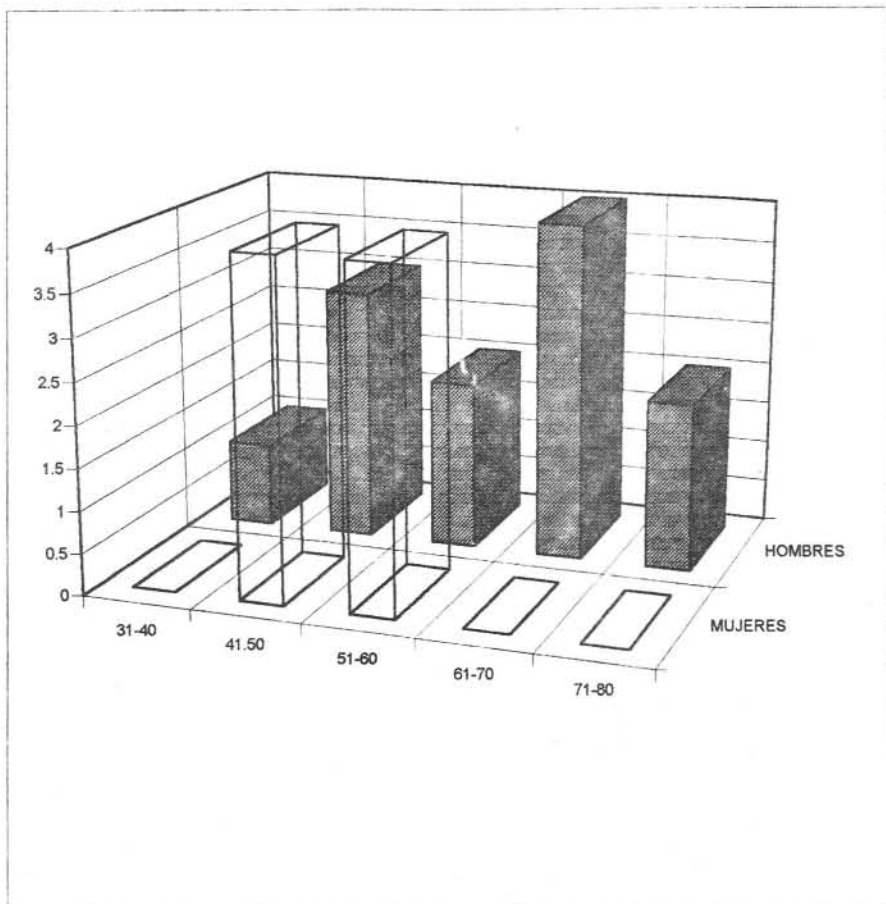
Tanto para la rama A y rama B, se completó el tratamiento con flebotomía de 500 mls. en caso de datos sugestivos de síndrome de hiperviscosidad (cefalea, somnolencia, acrocianosis, confusión, alteraciones visuales o con un hematócrito mayor de 65%, llevándose a cabo en el servicio de urgencias de la unidad del Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza (HRGIZ), con reposición isovolumétrica con polimerizado de gelatina (Haemaccel) (laboratorio BEHRING), hasta yugular la sintomatología o lograr un hematócrito de 55%.

En todos los pacientes se recolectarán los datos iniciales que incluyeron información demográfica, exploración física, resultados de biometría hemática, gasometría arterial, radiografía simple de abdomen y teleradiografía de tórax.

La evaluación fue semanal durante el tratamiento con busulfan y también para los casos con hemodilución; incluyéndose biometría hemática con cuenta de reticulocitos durante el primer mes de tratamiento y posteriormente cada 2 semanas hasta finalizar el tratamiento.

Se consideró toxicidad si los neutrófilos disminuían a menos de $1.8 \times 10^3/\text{lt}$ y a las plaquetas a menos de 100×10^3 .

Todos los resultados iniciales se compararon con los finales para cada rama, también se compararon entre sí el hematócrito final de ambas ramas mediante la prueba de T de Student con el programa estadístico EPI-IFO 6.

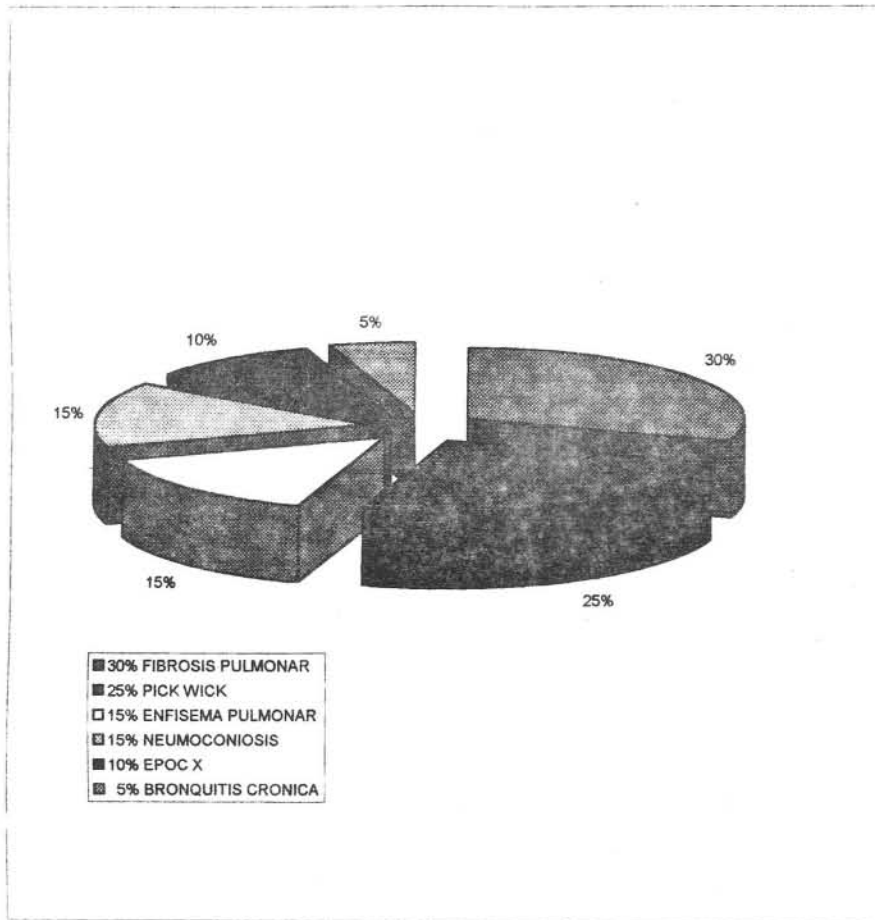


GRAFICA 1

- DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

FUENTE: HRGIZ*

*HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"



GRAFICA 2

-PORCENTAJE DE PACIENTES DEL HRGIZ* INCLUIDOS EN EL ESTUDIO
COMPRENDIDO EN EL PERIODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.

FUENTE: HRGIZ*

*HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"

No. DE PACIENTES	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	Hb gr/%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ³	NEUTROF X10 ³	PLAQUETAS X10 ³	SAT. O ₂ %	No. DE HEMODILUCIONES
2	49	M	ENFISEMA PULMONAR	19.1	58	0.5	7.9	-	248	89	2
3	62	M	SINDROME PICK WICK	20.4	60	2	8.9	-	260	80	3
4	52	F	FIBROSIS PULMONAR	19.2	59.1	2.5	9.6	68	345	89	1
8	49	M	FIBROSIS PULMONAR	20.1	59.8	1.5	5.6	72	360	83	-
10	78	M	NEUMOCONIOSIS	21.1	62	1.8	9.7	72	326	80	1
12	54	F	BRONQUITIS CRÓNICA	20.2	60.1	2.2	9.2	78	240	85	2
13	65	M	ENFISEMA PULMONAR	19.8	60.4	2	10	80	380	87	2
14	40	M	FIBROSIS PULMONAR	19.4	59.1	1.8	8.3	72	322	85	2
18	52	F	FIBROSIS PULMONAR	19.3	59.2	2.4	9.4	68	350	79	1
20	63	M	NEUMOCONIOSIS	20.4	59.8	1.4	9.4	70	340	87	2
\bar{X}	56.4			20.8	59.7	1.81	8.7	73.3	317.1	84.4	1.6
DATOS INICIALES DEMOGRAFIOS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES DEL HRGIZ INCLUIDOS EN LA RAMA A DEL ESTUDIO DEL ESTUDIO EN EL PERÍODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995. \bar{X} = MODA											
TABLA 1 R A M A A											

No. DE PACIENTES	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	Hb gr/%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ³	NEUTROF X10 ³	PLAQUETAS X10 ³	SAT. A RTO, %	No. DE HEMODILUCIONES
1	42	F	PICK WICK	16.2	57.4	1.1	8.6	68	143	85	3
5	52	M	PICK WICK	20.1	60.2	2	11	82	386	87	3
6	43	M	PICK WICK	21.2	62.1	1.5	8.6	69	222	89	4
7	74	M	EPOC X	22	62.1	2	9.8	72	320	87	6
9	55	M	ENFISEMA PULMONAR	18.1	57.2	1.8	6.7	78	306	84	2
11	50	M	EPOC X	19.9	61.2	2.1	10	82	390	89	2
15	49	F	FIBROSIS PULMONAR	18.1	56.1	1.8	7.2	72	246	85	2
16	63	M	FIBROSIS PULMONAR	21.6	62.1	3.1	8.7	80	236	79	3
17	41	F	NEUMOCONIOSIS	21.1	62	3.5	8.6	86	210	84	4
19	56	F	PICK WICK	22.3	66	1.5	10.2	82	368	85	5
X	52.4			20	60.6	2	8.9	77.1	282.7	85.4	3.4
DATOS DEMOGRAFICOS Y DE LABORATORIO INICIALES DE LOS PACIENTES DEL HRGIZ INCLUIDOS EN EL ESTUDIO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995. X = MODA											
TABLA 2 R A M A B											

No. DE PACIENTES	PRIMER CICLO						SEGUNDO CICLO					
	HB g/l%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ³	NEUTROF X10 ³	PLAQUET AS X10 ³	HB g/l%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ³	NEUTRO F X10 ³	PLAQUET AS X10 ³
2	18.9	56.2	0.5	7.1	-	260	18.2	57	1.1	7.6	-	260
3	20.1	59	2	8.2	86	210	19	59	2	7.8	31	210
4	18.7	59.2	2.2	8.6	72	320	20.2	61	2.4	7.8	72	310
8	19.7	57.1	1.2	6.7	69	300	20.1	60	1.7	8.4	71	306
10	20.4	60.8	1.2	7.6	80	314	18.1	56	1.1	7.2	86	290
12	20	60	2	8.4	71	240	19.3	60.2	2	8	87	230
14	20.8	61	1.6	8.6	61	320	21.2	62.1	1.5	7.6	86	316
18	19.8	60	2.2	8.4	68	340	18.4	56	2.1	7.1	72	345
20	20.7	59.7	1.2	6.7	71	260	18.7	56.1	2.3	6.4	74	282
X	19.83	59.18	1.5	7.92	65	288.4	19.1	58.4	1.9	7.49	65.5	289.5
VIGILANCIA HEMATOLOGICA DE LOS PACIENTES DEL HRCQZ INCLUIDOS EN LA RAMA A												
EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.												
X - MODA												
TABLA 3 R A M A A												

Nº. DE PACIENTES	PRIMER CICLO						SE UNDO CICLO					
	HB gr/l%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ⁹	NEUTROF X10 ⁹	PLAQUETAS X10 ⁹	HB gr/l%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ⁹	NEUTROF X10 ⁹	PLAQUETAS X10 ⁹
1	19.5	60	2	10.2	89	180	21.3	62	2.1	9.2	72	180
5	20.1	60.2	2	11	82	386	19.7	59.4	2.1	9.5	76	348
8	18.1	57	2.4	6.7	82	320	19.4	59.8	1	6.7	79	322
7	21.7	60.3	2.6	9.3	74	324	21	62	2.6	8.4	71	300
9	21.2	62.1	2.4	7.8	82	346	20.1	59	2.8	7.6	81	340
11	19.2	56.4	2.1	8.9	73	340	19.9	58	2	7.9	76	350
15	21.5	60.2	1.7	9.9	68	245	20.1	60.1	1.8	8.5	81	230
16	21.2	62.1	3	5.2	72	236	19.1	57	1.5	6.7	86	222
17	19.3	61.7	2.8	6.8	71	200	21	60	2.8	8.8	71	247
19	20.6	60.8	2.5	9.6	87	221	21.6	61.3	2.4	7.6	68	248
X	20.2	60	2.3	8.4	75	273.2	20.3	59.9	2	7.8	76.3	277.2

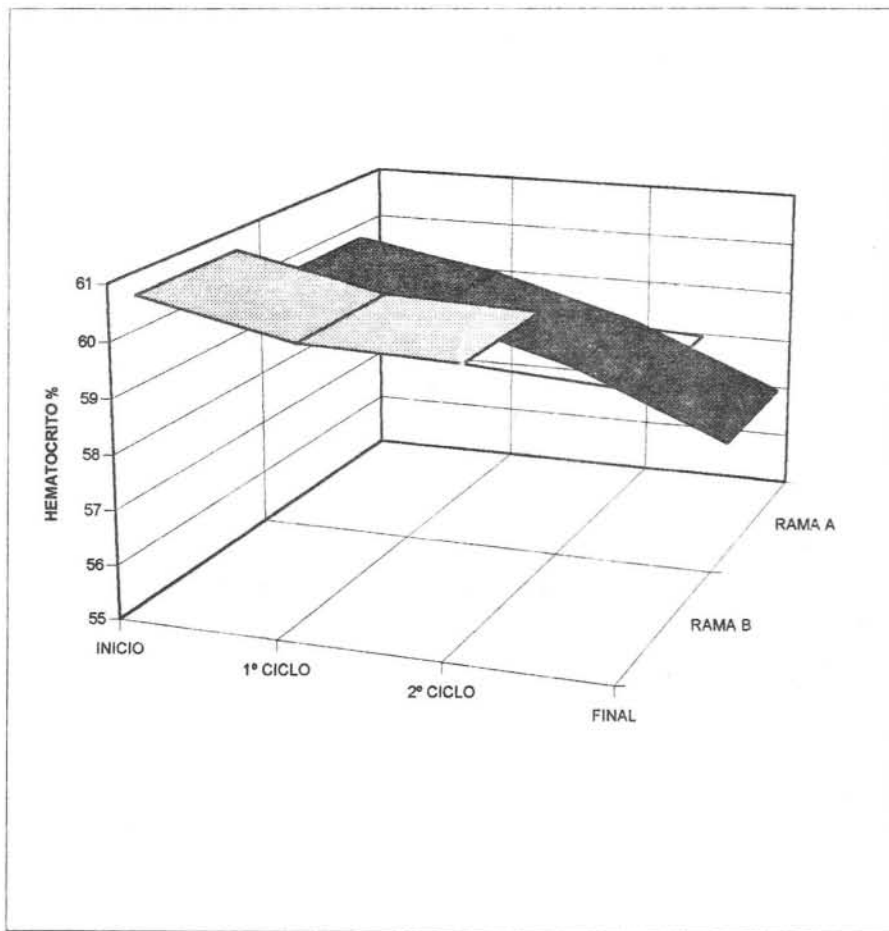
VIGILANCIA HEMATOLOGICA DE LOS PACIENTES DEL HRGIZ INCLUIDOS EN EL ESTUDIO
EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.

X = MODA

TABLA 4
R A M A B

No. DE PACIENTES	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	Hb gr/%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ³	NEUTRO F X10 ³	PLAQUETAS X10 ³
	49	M	ENFISEMA PULMONAR	18	56	-	7.2	-	231
3	62	M	PICK WICK	19.2	59.2	-	8	62	200
4	52	F	FIBROSIS PULMONAR	18.4	56.2	1.8	7.2	70	286
8	49	M	FIBROSIS PULMONAR	21	61	1.4	8.2	76	248
10	78	M	NEUMOCOONOSIS	20	59.6	1.5	7.8	89	246
12	54	F	BRONQUITIS CRÓNICA	18.3	54.3	2.3	7.3	65	243
13	65	M	ENFISEMA PULMONAR	17.8	54.8	2.8	7.8	71	330
18	52	F	FIBROSIS PULMONAR	18.2	56.2	1.8	7.4	70	300
20	63	M	NEUMOCOONOSIS	19.3	57.9	1.3	8.2	79	249
\bar{X}	56.4			19.3	57.2	1.4	7.7	66.5	265.3
RESULTADOS FINALES DEL TRATAMIENTO INSTITUIDO DE LOS PACIENTES DEL HRGIZ									
EN EL PERÍODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.									
\bar{X} = MODA									
TABLA 5 R A M A A									

No. DE PACIENTES	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	Hb gr/%	HTO %	RETIC %	LEUC X10 ³	NEUTRO F X10 ³	PLAQUETAS X10 ³
1	42	F	PICK WICK	20.1	61	2.1	6.7	82	243
5	52	M	PICK WICK	19.6	58.1	2	7.6	71	320
6	43	M	PICK WICK	18.1	56	2	7.1	71	320
7	74	M	EPOC X	20	61	2.3	8.2	70	246
9	55	M	ENFISEMA PULMONAR	19.1	57	2.1	6.7	82	300
11	50	M	EPOC X	19.8	59	2.3	7.8	72	340
15	49	F	FIBROSIS PULMONAR	20.1	61	1.6	8.3	72	222
16	63	M	FIBROSIS PULMONAR	20.4	60	1.2	6.4	68	306
17	41	F	NEUMOCOINOSIS	22	62	2.6	8.6	76	211
19	56	F	PICK WICK	22.1	62	2.3	5.6	78	214
X	52.4			20.1	59.7	2	7.3	74.7	270.8
RESULTADOS FINALES DEL TRATAMIENTO INSTITUIDO A LOS PACIENTES DEL HRGIZ									
EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.									
X̄ - MODA									
TABLA 6 R A M A B									

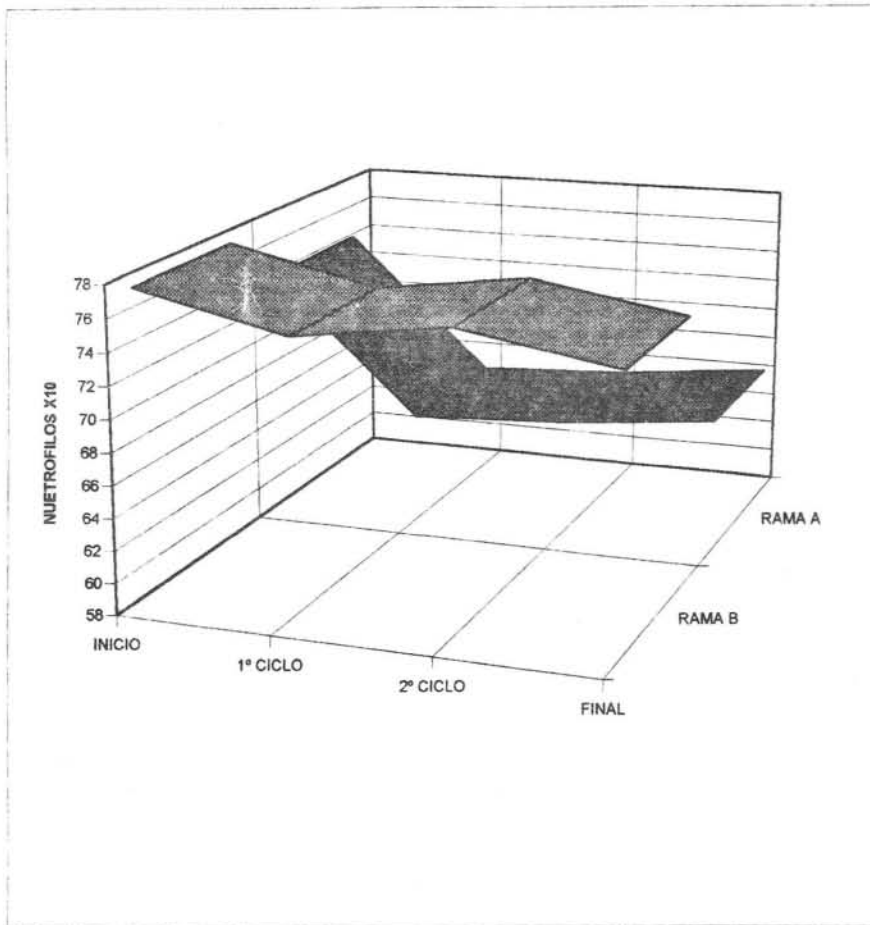


GRAFICA 3

- CONTROL DE HEMATOCRITO DE LOS PACIENTES DE LA RAMA A Y B
 COMPRENDIDO EN EL PERIODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.

FUENTE: HRGIZ*

*HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"

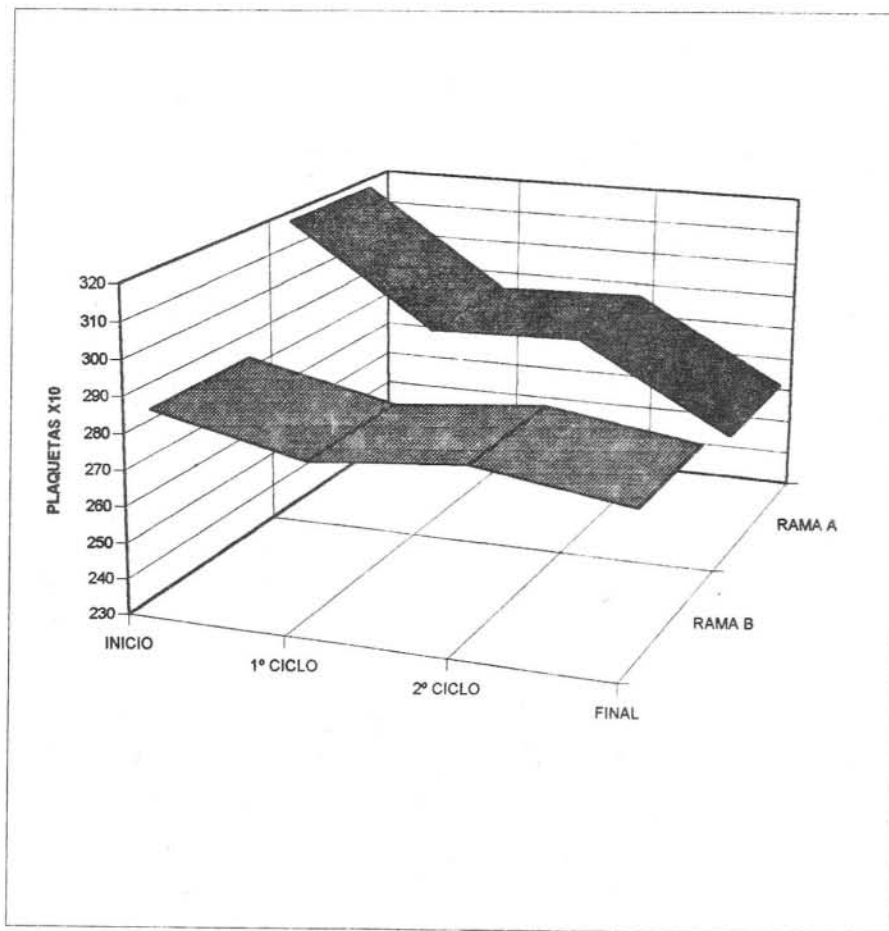


GRAFICA 4

- CONTROL DE NUETROFILOS DE LOS PACIENTES DE LA RAMA A Y B
 COMPRENDIDO EN EL PERIODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.

FUENTE: HRGIZ*

*HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"

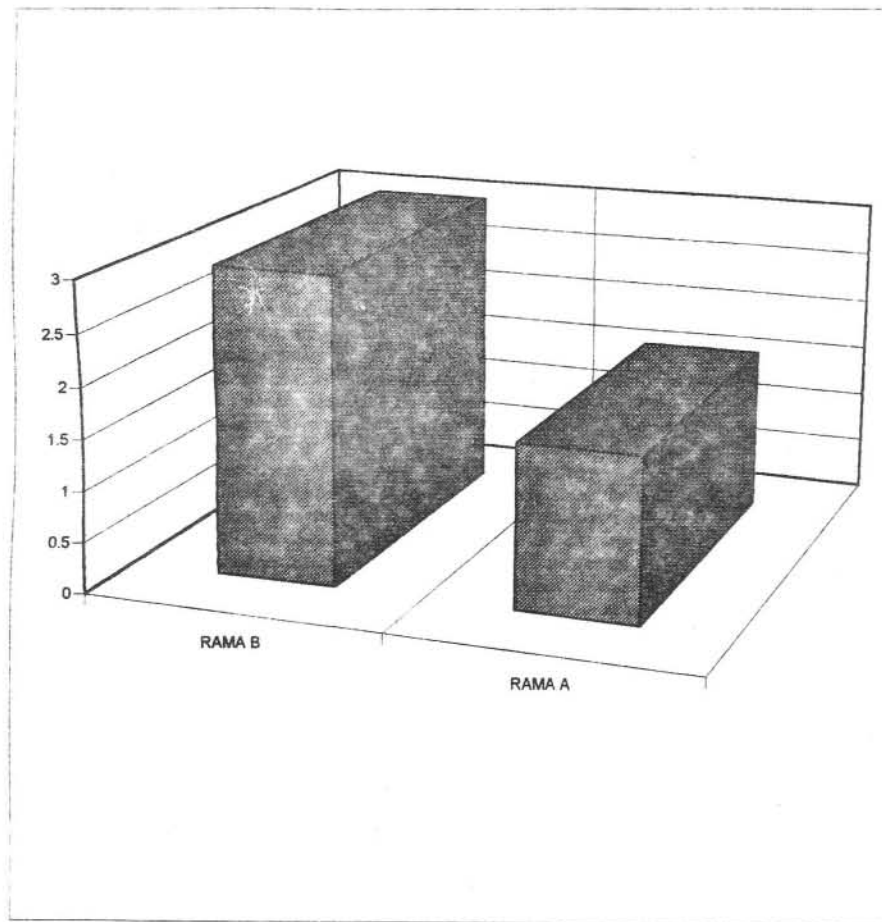


GRAFICA 5

- CONTROL DE PLAQUETAS DE LOS PACIENTES DE LA RAMA A Y B
 COMPENDIDO EN EL PERIODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.

FUENTE: HRGIZ*

*HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"



GRAFICA 6

- PROMEDIO DE HEMODILUCIONES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO
COMPENDIDO EN EL PERIODO DE JULIO A OCTUBRE DE 1995.

FUENTE: HRGIZ*

*HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los 20 pacientes incluidos en el estudio y distribuido en las ramas A y B, los datos demográficos de las tablas 1 y 2 demuestran que ambas poblaciones son equiparables para el estudio ya que para la edad, sexo y diagnóstico no hay diferencia estadística significativa.

$P = 0.55$, $P = 0.50$ y $P = 0.29$ respectivamente

En consecuencia, ninguna de estas variables influyó sobre el resultado del estudio.

En todos los pacientes la poliglobulina fue secundaria a padecimiento pulmonar de fondo. Se incluyó a 6 pacientes con fibrosis pulmonar; 5 casos de síndrome de Pickwick, 3 casos de neumoconiosis, 3 casos de enfisema pulmonar, EPOC en 2 casos y 1 caso de bronquitis crónica (Gráfica 1).

En consecuencia, ninguna de estas variables influyó sobre el resultado del estudio.

En cuanto a los exámenes de laboratorio cuyos valores son importantes para el padecimiento de fondo, encontramos que el hematócrito inicial de ambas ramas, no tuvo diferencia estadística, obteniéndose una P igual a 0.29.

La Gasometría inicial no tuvo diferencia estadística significativa ($P = 0.72$).

En relación al tratamiento de flebotomía y hemodilución los 20 pacientes recibieron en promedio 2.5 procedimientos; para los pacientes que recibieron Busulfan, el promedio de hemodiluciones fue de 1.6, para aquellos que no recibieron busulfan, la media fue de 3.4 existiendo una marcada diferencia estadística en el número de hemodiluciones ($P = 0.0028$); esta situación establece el beneficio del fármaco.

Al analizar estadísticamente el hematócrito inicial con el final de ambas ramas, se establece una diferencia estadística franca ($P = 0.0179$) así, al someter a análisis los posibles efectos adversos sobre los neutrófilos y plaquetas que por su naturaleza son las

células que se afectan con el uso de agentes alquilantes, en ambos casos no hubo diferencias significativas ya que para los neutrófilos se obtuvo una $P = 0.055$ y para las plaquetas una $P = 0.24$. Por otra parte al comparar el hematócrito final entre ambas ramas, existe una marcada diferencia estadística, obteniéndose una $P = 0.02$.

Por último, al comparar la gasometría inicial con la final no demuestra ninguna variación ya que si bien, existió mejoría en la saturación arterial de O_2 en los pacientes tratados con busulfan, en ninguno de los casos llegó a ser normal.

En el presente estudio se comparó la efectividad de un agente alquilante para el manejo de la poliglobulia secundaria a neumopatía crónica.

Hasta el momento, con este número de pacientes se demuestra que tanto la hemodilución como terapia única tiene beneficios en el control de la poliglobulia pero también tiene efectos colaterales como el inconveniente de un efecto de rebote en los niveles de eritropoyetina (26) y fenómenos trombóticos locales y sistémicos (30).

Con el uso de busulfan, existe un mayor control de la poliglobulia, ya que en el grupo de pacientes estudiados, el hematócrito disminuyó más que en los pacientes que no lo recibieron, también se comprobó que disminuyó el síndrome de hipercoagulabilidad ya que el número de hemodiluciones requeridas por este grupo fue más bajo sin presentar efectos tóxicos sobre otras células hemáticas.

Sin embargo, es conocido el posible efecto carcinogénico de este medicamento con dosis mayores de 14 mgr/día y en terapias prolongadas. Consideramos que debe realizarse seguimiento a largo plazo en pacientes que reciben este fármaco a las dosis empleadas en el presente estudio (4 mgr/día por 10 días).

Por ahora, concluimos que el tratamiento de la poliglobulia secundaria a daño pulmonar es mejor con agentes cito-reductivos que con medidas como flebotomía asociada a hemodilución.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en México, es la 14ava. causa de muerte general, y después de los 65 años se eleva a la 7ma. causa con una tasa de mortalidad anual de 190-100,000 habitantes. De acuerdo a la historia natural del padecimiento transcurren de 20 a 30 años para que se manifieste.

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, un porcentaje elevado (80%) llegan a desarrollar poliglobulia de no presentar ningún otro padecimiento e fondo que afecte la eritropoyesis y en un porcentaje menor no llegan a desarrollar poliglobulia por un mecanismo desconocido hasta ahora (10).

Excepto en situaciones en que los pacientes con hipoxia sostenida no tienen producción de eritropoyetina como en la insuficiencia renal crónica, nefrectomizados en los que la médula ósea no responde a un estímulo como son procesos carenciales secundarios a hematínicos, anomalías de la médula ósea como son las neoplasias o hipoplasias. Por la naturaleza de estas enfermedades, la respuesta de la médula ósea está deprimida (1).

La poliglobulia secundaria a daño pulmonar afecta generalmente después de la cuarta década de la vida, predominando en la sexta década (3), mismo dato que se corrobora en nuestro estudio, dando repercusiones económicas y sociales características de todo proceso crónico degenerativo.

Hasta en policitemia vera el momento se han intentado diversas estrategias de tratamiento que van desde suplementos de oxígeno en diferentes modalidades (6), hemodiluciones y agentes hemorreológicos como la pentoxifilina, ticlodipina (3) así como otros agentes y de éstos los alquilantes como la mostaza nitrogenada y sus análogos como busulfan, metfalan y cloranbucil. También se ha intentado el manejo con hidroxiurea y fósforo radiactivo, hasta el momento con resultados insatisfactorios, los agentes alquilantes no se han empleado en policitemia secundaria a neumopatía crónica (Mead Line 1992-1995).

Con el tratamiento empleado los pacientes del presente estudio que consistió en la administración de un agente alquilante (busulfan) a dosis de 4 miligramos día durante 10 días por 3 meses consecutivos (dosis total de 120 miligramos), disminuyó el hematócrito en comparación con el grupo control con una P significativa de 0.179. Así mismo disminuyó el número de hemodiluciones requeridas en los pacientes con uso del citoreductor.

No hubo afección importante a otras líneas celulares como neutrofilos y plaquetas que obligaran a suspender el tratamiento.

Sin embargo el uso crónico del busulfan a dosis elevadas y por tiempo prolongado, se asocia a neoplasias por lo que consideramos que el uso de este alquilante debe limitarse a pacientes con afección pulmonar crónica avanzada cuya esperanza de vida no vaya más allá de cinco años y se deberá llevar vigilancia hematológica por lo menos una vez por mes y en caso de presentar toxicidad a médula ósea (supresión) o en su defecto hiperproliferación celular secundaria a neoplasia deberá suspenderse el tratamiento.

Los resultados obtenidos en este estudio fueron satisfactorios, pero el número de pacientes es pequeño, por lo que consideramos se emplee en una población mayor, cuidando siempre la presentación de neoplasia secundaria al uso de éste. Actualmente se emplea en pacientes con tratamiento renal sin que haya observado la aparición de neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- NEW CRITERIA FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POLYCYTHEMIA VERA AND ERITROCYTOSIS, GEMATOL TRANS FUZIOL 1992 SEP-OCT; 37(9-10); 40-2.
- 2.- POLYGLOBULIA AND BRONCHOPNEUMOPATHIES: CORRELATIONS OF FERRITIN AND OTHER FERRIC PARAMETERS WITH VARIOUS ERYTHROCYTOSIS IN DEXES. SANCHEZ SANCHEZ AN MED INTERNA 1993. AGU. 10(8): 377-80.
- 3.- APPARENT POLYCYTHAEMIA: DIAGNOSIS, PATHOGENESIS AND MANAGEMENT. MESSINEZY METAL EUR J HAEMATOL 1993, SEP:51(3) 125-31 (60 REF)
- 4.- USE OF THEOPHYLLINE TO CONTROL HEMATOCRIT IN RESPIRATORY POLYCYTHEMIA ANN PHARMACOTHER 1993 JUL-AUG.
- 5.- POLYCYTHAEMIAS MESSINEZY M AT AL PRACTITIONER 1993 APR. 237(1525): 355-7.
- 6.- THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF POLYCYTHEMIC POLYCYTHEMIA VERA VERSUS SMOKERS POLYCYTHEMIA. J. VASC SURG 1993 MAR; 17(3): 518-22
- 7.- ENFERMEDAD PULMONAR ONSTRUCTIVA CRONICA Y SUS EXACERVACIONES, REVISTA INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS VOL. 7 No. 4 OCTUBRE A DICIEMBRE 1994.
- 8.- JANE D.T. Y J.B.L. HOWELL RELATION SHIP BETWEEN SENSITVE TO CARBON DIOXIDE AND CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH CHRONIC AIRWAYS OBSTRUCTION, THORAX 25; 150-154 1990.
- 9.- ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA EN DOS HOSPITALES DE LA CIUDAD DE MEXICO, REVISTA INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS VOLUMEN No. 8 NUMERO 1 ENERO A MARZO DE 1995
- 10.-BATES, D.V.J. PT MECKLEN Y R.U. CHRISTIE RESPIRATORY FUNCTION IN DISEASE (2nd ed) PHILADELPHIA; W.B. SAUNDERS 1971.

- 11.- HADEL J.A. Y J.H. COMROE (h) ACCUTE EFFECTS OF INHALATION OF CIGARRETE SMOKE ON AIRWAY CONDUCTANCE J.APPL PHISIOLOG 16: 713-716 1961.
- 12.- HEARD B.E. PATHOLOGY OF CHRONIC BRONCHITIS AN ENPHYSEMA. LONDON CHURCHILL 1969.
- 13.- THURLBECK, W.M. CHRONIC AIRFLOW OBSTRUCTION IN LUNG DISEASE. PHILADELPHIA: W.B. SAUNDERS, 1976.
- 14.-LUIBEL E.R. MORPHOLOGICAL BASIS OF ALVEOLAR-CAPILLARY GAS EXCHANGE- PHYSIOLOG REV 53-419-495 1973.
- 15.-BONE R.G.; R.B. GEORGE AND L.D. HUDSON. ACUTE RESPIRATORY FAILURE, NEW YORK; CHURCHILL LIVINGSTONE 1987.
- 16.-WHAT CLINICAL AND LABORATORY DATA ARE INDICATIVE OF POLYCYTHEMIA AND WHEN ARE BLOOD VOLUME STUDIES NEEDED? HEMATOLOGY APR 1994 36(2) P 151-4.
- 17.-DETERMINATION OF SERUM ERYTHROPOIETIN. ITS VALUE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POLYCYTHEMIAS. HEMATOLOGY APR 1994 36(2) P. 173-6.
- 18.-THROMBOTIC COMPLICATIONS OF POLYCYTHEMIA. THE VENOUS AND ARTERIAL RISK FACTORS, HEMATOLOGY APR 1994 36(2) P 179-81
- 19.-BUSULFAN BIOAVAILABILITY, BLOOD OCT 1 1994 84(7) P 2144-50.
- 20.-THE EFFECT OF HIGH BLOOD VISCOSITY, CAUSED BY SECONDARY POLYCYTHEMIA, ON PULMONARY CIRCULATION AND GAS EXCHANGE IN PATIENTS WITH CHRONIC CORPULMONALE, HAEMATOLOGY MAY 8 1994 135(19) P 1017-21.

21.-SOUTHWESTERN INTERNAL MEDICINE CONFERENCE: PULMONARY COMPLICATIONS OF HIGH ALTITUDE EXPOSURE AM J MED SCI, JUN 1994 307(6) P 448-64.

22.- HEMATOCRIT LEVELS IN SLEEP APNEA, CHEST SEP 1994 106(3) P 787-91.

23.-CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT AND THERAPEUTIC PROBLEMS IN LONGS TANDING POLYCYTHACEMIA VERA.
HEMANTOL (GERMANY) APR 1994 36(2) P 197-203.

24.-PULMONARY HYPERTENSION IN POLYCYTHEMIAS, AM I HEAMENTOL NOV 1994 47(3) P 242-4.

25.-POLYCYTHEMIA ASSOCIATED WITH UTERINE FIBROID, INDIAN J MED SCI (INDIA) JUN 1994 48(6) P 144-6.

26.-IDIOPATHIC ERYTHROCYTOSIS. J HEAEINTOL SEP 1994 53(3) P 163-7.

27.-POLYCYTHAEMIA ASSOCIATED WITH HOMOZYGOSITY FOR THE ABNORMAL HAEMOGLOBIN SHERWOOD FOREST, Br. J HAEMATOL APR 1994. P 890-92.

28.-THE USE OF 32 PHOSPHORUS 32(P) IN THE TREATMONT OF POLYCYTHEMIA VERA, HAEMATOL APR 1994 36(2) P 189-92.

29.-REGULATION OF ERYTHROPOIETIN PRODUCTION IN A CASE OF CONGENITAL ERITHOPOIETIN-DEPENDENT PURE ERYTHROCYTOSIS.

30.-IS A CLINICAL CONSENSUS POSSIBLE FOR THE POLYCYTHAEMIC PATIENTS? HAEMATOL (GERMANY) APR 1994 36(2) P 141-3.

31.-BIOGENIC AMINES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ERYTHROCYTES. UKRAINE JAN 1994 P 50-52.