

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA CUBANA SOBRE HORMONAS SELECCIONADAS EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CON ANEMIA RENAL

*Dr. Jorge F. Pérez-Oliva Díaz. Calle 12 Núm. 11207 entre Pastora y 13. Casino Deportivo. Cerro. Ciudad de La Habana. Teléfono: 402123

**Dra. María del Carmen Castillo Duque. Carretera Central Núm. 3206. Artemisa. Provincia Habana.

***Dra. Nora Cañizares Gómez. Manrique Núm. 718 entre Maloja y Estrella. Centro Habana. Ciudad de La Habana.

****DC Raúl Herrera Valdés. Calle 8va. Núm. 323 entre Dolores y Tejar. Lawton. 10 de Octubre. Ciudad de La Habana.

*Jefe Departamento Hemodiálisis.

** Nefróloga.

*** Laboratorista. Hospital CQD "Joaquín Albarrán"

****Nefrólogo. Director del Instituto de Nefrología.

RESUMEN

Se realiza una investigación, prospectiva, con el empleo de la eritropoyetina recombinante humana (EPO_rHu) cubana EPOCIM, durante 9 meses en pacientes en hemodiálisis iterada, a los que se les corrigió la anemia renal. El objetivo de esta investigación fue buscar evidencias de la influencia o no de la EPOCIM sobre hormonas del eje tiroideo y Prolactina, los que han sido reportados con las otras EPO_rHu comercializadas internacionalmente. Resultados: al corregir la anemia renal, aumentan los niveles de T₃ de 1.5 a 1.6 nMol/l, T₄ de 74.6 a 78.5 nMol/l y de TSH de 2.1 a 2.3 uU/ml, todos NS estadísticamente; disminuye la hiperprolactinemia en hombres en 11.6%, mujeres en edad fértil en 27.7% y posmenopáusicas en un 22%, con reaparición de las menstruaciones en 3 de ellas, en las que la PRL disminuyó 39.4% y provocó una mejoría del perfil hormonal de las hormonas estudiadas.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) está asociada con múltiples disturbios endocrino-metabólicos. Las anomalías endocrinas que nos ocupan afectan la Tiroides (TSH habitualmente normal, T_3 y T_4 , con tendencia a ser baja) y provocan una disfunción hipotalámica (hiperprolactinemia).^{1, 2}

Clínicamente, ello se expresa en aumento en la incidencia de hipotiroidismo, bocio y nódulo solitario del tiroides, con mayor frecuencia en algunas zonas geográficas que en otras.³ En cuanto a la hiperprolactinemia, se ha vinculado en el hombre a disminución de la libido; disfunción sexual eréctil y ginecomastia. En la mujer, 50% son amenorréicas y en el resto con menstruaciones irregulares y ciclos anovulatorios, pueden presentar galactorrea.^{1,2}

La anemia constituye un síntoma cardinal de la insuficiencia renal crónica. La administración de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu), aparece como alternativa y solución de la anemia renal, a partir de su desarrollo por técnicas de ingeniería genética en 1986, en que se demuestra su eficacia y tolerancia, la consiguiente erradicación de las necesidades transfusionales para estos enfermos y se comenzaron a establecer efectos beneficiosos de la EPOrHu, en el sistema hematopoyético, hemostasia y coagulación, sistema inmune, estado nutricional, función endocrina, Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico, lo cual brinda un salto cualitativo en la calidad de vida de estos enfermos.^{5,6}

El propósito de este estudio es valorar cómo la respuesta eficaz a la EPOCIM, influye sobre los niveles de hormonas tiroideas y prolactina en pacientes hemodializados, tratados con la primera EPOrHu Cubana (EPOCIM).

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 18 pacientes adultos, 8 del sexo masculino y 10 del femenino con media de edad de 42.8 años, estables en hemodiálisis crónica, quienes recibían una dosis de diálisis (Kt/V) de 1.2, con corrección de la anemia renal alcanzada por

la administración de EPOrHu alfa cubana (EPOCIM), producida por el Centro de Ingeniería Molecular (CIMAB SA), la que se administró por vía subcutánea. El criterio de corrección de la anemia fue definido como un Htc entre 30 y 36 V /%

Los pacientes fueron sometidos a análisis, al tiempo 0 ó basal, y luego de 36 semanas de tratamiento. La sangre se extrajo en ayunas, inmediatamente antes de comenzar la sesión de hemodiálisis de media semana. Se determinaron: PTH, RIA comercial, marcado con ^{125}I :PTH, hPTH-C-K, CIS Francia. T_3 , T_4 , TSH, Prolactina (IRMA) del Centro de Isótopos, Cuba. El conteo de las muestras se realiza en un contador automático gamma LKB-1272.

El análisis estadístico se realizó mediante el test para series apareadas con el Paquete estadístico Microstat, con nivel de significación para P de 5% ($P < 0.05$).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las alteraciones endocrinas que aparecen en los pacientes con IRCT en hemodiálisis, pueden ser influenciadas, por factores tales como: edad, sexo, enfermedad causal de la IRC, tiempo en hemodiálisis, enfermedades asociadas, medicamentos empleados para el tratamiento de la HTA, insuficiencia cardíaca, síndrome emético y tiempo de tratamiento con EPOrHu, lo cual puede explicar los diversos resultados encontrados.^(9,13,17)

En nuestro estudio (Tabla 1), las hormonas tiroideas se encuentran en un rango normal de 14 en los 18 enfermos analizados, de estos dos hombres y dos mujeres postmenopáusicas tenían un nivel bajo de T_3 y T_4 , sin bocio nodular o signos de hipotiroidismo. Los niveles de T_3 , T_4 y de TSH aumentan en el tiempo con un incremento estadístico no significativo. El incremento global de los niveles de T_3 alcanza el límite inferior de lo normal.

El eje tiroideo se expresa en los pacientes hemodializados con niveles de TSH, habitualmente normales, así como de T_3 y T_4 , con tendencia a ser baja. En nuestro estudio se encontraron niveles de TSH normales con T_3 muy ligeramente disminuida y T_4 normal. Yeksan M. *et al*,¹⁰ en estudio realizado en 24 pacientes, reporta

incrementos de T₃ y T₄, pero no cambios en la TSH. Tomada F. *et al*¹⁰ y Contanzi S. *et al*,¹¹ en 22 y 12 pacientes respectivamente, encontraron en iguales períodos de tiempo que el nuestro, resultados similares. Carlson HE. *et al*,¹² no encuentran variaciones en el tiempo; observaron niveles anormalmente bajos de T₃, lo que hizo dependiente, en su serie, que la edad media era de 66.6 años y que aparecieran enfermedades sistémicas concomitantes. Reyes I. *et al*¹³ en pacientes africanos, no encontraron variaciones a los 6 meses de tratamiento, lo que ha sido reportado, también, por otros autores.^{11,15}

Entre las hormonas más estudiadas del eje hipofisario-gonadal, está la Prolactina. Ella se encontró elevada (Tabla 2), tanto en el grupo de pacientes masculinos, como femeninos y dentro de éstas, tanto en las mujeres de edad fértil como en las posmenopáusicas. La hiperprolactinemia disminuyó, de forma significativa, en EPOCIM, tanto para las mujeres en edad fértil (918 a 664 µ/l) y postmenopáusica (729 a 318 µ/l).

Lo anterior ha sido consistentemente reportado por la mayoría de las investigaciones.^{10,11, 12,16,17, 24,25} Otros autores no encuentran cambios significativos en los niveles de prolactina bajo tratamiento con EPOrHu.^{9,13,14} Carlson señala que el empleo de Metoclopramida, Esteroides anabólicos, Cimetidina y Digoxina incrementa los niveles de PRL y puede ser la causa de no encontrar la respuesta esperada.¹³ Ninguno de ellos fue empleado en nuestros enfermos.

Al inicio del estudio, la menstruación estaba presente en 40% de las mujeres en edad fértil. A las 36 semanas, se incrementó a 66.7% a expensas de su reaparición en 3 pacientes tratadas. La disminución de la hiperprolactinemia, alcanzó, para el total de los casos en edad fértil, 27.7 %; y en el grupo de pacientes en que reapareció la menstruación, 39.4 %, lo que también ha sido señalado por otros autores.^{9, 14, 24, 25}

Podemos resumir las variaciones hormonales observadas en los enfermos con respuesta eficaz a la EPOCIM, que eliminaron la anemia de causa renal del siguiente modo: en los niveles de T₃, T₄ y TSH existieron discretos aumentos; las variaciones de Prolactina mostraron una disminución de sus valores tanto para

hombres y mujeres, más marcada en las mujeres en edad fértil y post menopáusicas, con reaparición de la menstruación. Estos hallazgos muestran el comportamiento similar de la EPOrHu cubana a otras empleadas internacionalmente sobre las hormonas estudiadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Thomas B, Victoria SL. Endocrino disturbance. Handbook of dialysis. New York : Little Brown; 1994; 29:491-50.
- 2 Emmanoel DS, Lindheimer MD, Kat Z. Endocrine abnormalities in chronic renal failure; pathogenic and clinical implications. Semin Nephrol. 1981;1:151-75.
- 3 Robey C. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. Am J Kidney Dis.1989;13:99.
- 4 Massry SG, Goldstein DA, Procci WR, Kletzkly OA. Impotence in patients with uremia. A possible role for parathyroid hormone. Nephron. 1983;19:305-10.
- 5 Hernández H, Martín C, Aljama P, Torres A. Anemia en la insuficiencia renal crónica. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Biblio Stm; 1998:67-78.
- 6 NKF. DOQI. Clinical practice guidelines fot the hemodialysis adequacy and treatment of anemia of chronic renal failure. New York : National Kidney Foundation; 1997.
- 7 Fraxedas R, Cañizares N, Castell-Florit Vargas A. Tratamiento con EPOrHu de pacientes hemodializados; variación de niveles hormonales. La Habana: INEF; 1992.
- 8 Steffensen G, Aunshult NA. Does erythropoietin cause hormonal changes in haemodialysis patients? Nephrology Dial Trasp. 1993;8:1215-18.
- 9 Yeksan M, Tamer N, Cirit M. Effect of recombinant human erythropoyetin (r-HuEPO) therapy on plasma FT3, FT4, TSH, FSH, LH free testosterone and prolactin levels in hemodialysis patients. In J Artif Org. 1992;15:585-9.
- 10 Tomada F, Takata M, Izumino K, OH-Hashi S, Ureno H, Lida H. Effects of erythropoietin treatment on thyroid dysfunction in hemodialysis patients with renal anemia. Nephron. 1994;66:307-311.
- 11 Costanzi S, Chiappim MG, Bartoli R. Improvement of hormonal and nutritional status induced by EPO in HD patients. Am J Kidney Dis. 1991;106(Abstract).

- 12 Carlson HE, Graber ML, Gelato HC, Hershman JM. Endocrine effects of erythropoietin. *Int J Art Org.* 1995;8(6):309-14.
- 13 Reyes L, Gwingiy G, Hogo O. ¿Cambia la función tiroidea en pacientes africanos hemodializados durante el tratamiento con EPO? *Nefrología.* 1993;13(Supp 4).
- 14 Ramírez G, Bittle PA, Sanders H. The effects of corticotrophin and growth hormone releasing hormones on their respective secretory axes in chronic hemodialysis patients before and after correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:63-9.
- 15 Santiago C, Mauri M, Pérez J, Gas J, Rivera F, Olivares J. Función sexual, prolactina y paratohormona en pacientes hemodializados tratados con EPO. *Am J Kid Dis.* 1990; 9 (2): 94-97.
- 16 Kokok F. Function of endocrine organs in hemodialyzed patients of long-term erythropoietin therapy. *Art org.* 1995;19(5):428-35.
- 17 Komatsuda A, Kirokawa M, Hasegama T, Horiuchi T, Wakui H, Imai H. *et al.* Human parathyroid hormone does not influence human erythropoiesis in vitro. *Neph Dial Transp.* 1998;13:2088-91.
- 18 Rao DS, Shits MS, Mohini R. Effect of serum parathuyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993;328:171-5.
- 19 Ureña P, Echardt KU, Sarfati E. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effects of parathyroidectomy. *Nephron.* 1991;59:384.93.
- 20 Mandolfo SF, Maberti M. Parathyroidectomy and response to erythropoientin therapy in anemic patients with chronic renal failure. *Neph Dial Transp.* 1998;13:2709.
- 21 Sanz Guajardo D, Botella García J. Optimización del tratamiento con eritropoyetina. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: BiblioStM; 1998;89:98.
- 22 Valderrábano F. Situaciones de mala respuesta al tratamiento. En : Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona : BiblioStm; 1998;6:105-14.
- 23 Duman N, Konuk N, Erbay B. Effect of recombinant human erythropoientin on sexual functions of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(Supp 1):109.

- 24 Schaeffer RM, Kokot F, Wennze H, Gezer H, Heidland A. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin. A possible role for prolactin. Clin Nephrol. 1989; 3(1):1-5.
- 25 Smith KJC, Becker GJ. Pregnancy related anemia in a haemodialysis patient treatment with erythropoietin. Neph Dial Transp. 1993;8:563-4.
- 26 Hou SH. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. Am J Kid Dis. 1994;23:60.
- 27 Armada Rodríguez E, Carrera Carbó F. Función sexual y eritropoyetina. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: BiblioStM; 1998;149-61.
- 28 Charmet GP. Sexual function in dialysis patients: psychological aspects. Contrib Nephrol. 1990;77:15.
- 29 Alvarez González E, Morales Cerdán JM, Rodríguez Antolín A, Leiva Galvis O. Difunción sexual en insuficiencia renal durante la hemodiálisis y post trasplante. Urol Integr Invest. 1997;2:330-8.
- 30 Procci WR, Golstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. Kidney Int. 1981;19:317.

ANEXOS

Tabla 1: Variación en el tiempo de las Hormonas del eje Tiroideo y de la PTH

| | Tiempo inicial (t 0) | Tiempo final (t36) | Valor de p |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| T₃(1.5-3.4 nMol/l) | 1.5 +/- 0.4 | 1.6 +/- 0.7 | NS |
| T₄(75-150 nMol/l) | 74.6 +/- 30.2 | 78.5 +/- 18.2 | NS |
| TSH(.8-3.5 uU/ml) | 2.1 +/- 1.5 | 2.3 +/- 1.2 | NS |

Fuente: Departamento de Hemodiálisis. Instituto de Nefrología. 2000.

Tabla 2: Variación en el tiempo de la Prolactina (PRL uU/ml).

| | Tiempo inicial (t 0) | Tiempo final (t36) | Valor de p |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Hombres (90-370) % de disminución | 746.3 +/- 169.6 | 659 +/- 118.6 11.6 | NS |
| Mujeres en edad fértil (130-700) % de disminución | 918.2 +/- 46.9 | 664.3 +/- 26.6 27.7 | P < 0.05 |
| Mujeres post - menopáusicas % de disminución | 729 +/- 36.8 | 568.3 +/- 24 22 | P < 0.05 |

Fuente: Departamento de Hemodiálisis. Instituto de Nefrología. 2000.