**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

 **POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS**

**INFORME FINAL DE TESIS DE GRADUACION**

**TITULO DE INVESTIGACION**

**“VALORAR LA EXPERIENCIA DEL USO DE LA ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE EN EL MANEJO DE LA ANEMIA DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA QUE RECIBEN DIALISIS Y HEMODIALISIS EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 3 AÑOS (2009-2011)”**

**ELABORADO POR: DR. MARLON GEOVANNI ELIAS ROQUE**

**PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA**

**ASESOR TEMATICO: DR. CARLOS A. HENRIQUEZ C.**

**ESPECIALIDAD: NEFROLOGIA**

**ASESOR METODOLOGICO: DRA. CLAUDIA MARIA SUAREZ R.**

**SAN SALVADOR, NOVIEMBRE 2014**

**INDICE**

Índice

Glosario

Definiciones

Resumen

1. Introducción 7
2. Objetivos 8
3. Marco Teórico 9-15
4. Planteamiento del Problema. Pregunta de Investigación 16-17
5. Diseño Metodológico. Material y método 18-22
6. Resultados 23-25
7. Discusión 26
8. Conclusiones 27
9. Recomendaciones 28
10. Bibliografía 29
11. Anexos. 30-42

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS:**

**EPOrhu:**  eritropoyetina recombinante humana

**HNNBB:** Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom.

**SC:** subcutanea

**IV:** intravenoso

**KDOQUI:** The National Kidney Foundation Kidney-Disease Outcome Quality Initiative .

**ERC**: Enfermedad Renal Cronica

**FG**: Filtracion Glomerular

**DEFINICIONES:**

ANEMIA: Es un trastorno en el cual el número de eritrocitos y por consiguiente la necesidad de la capacidad de transporte de oxigeno de la sangre es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo.

DIALISIS PERITONEAL: Es un procedimiento que permite depurar líquidos y electrolitos en pacientes pediátricos que sufren enfermedad renal aguda de distinta etiología.

HEMODIALISIS: Es un proceso que consiste en filtrar la sangre del paciente a través de la máquina de diálisis atravesando un filtro de limpieza y volviendo de nuevo al paciente.

SINDROME UREMICO: Conjunto de síntomas cerebrales, respiratorios, circulatorios, digestivos, etc. Producidos por la acumulación en la sangre de los productos tóxicos que, en estado general normal, son eliminados por el riñón y que se hallan retenidos por un trastorno del funcionamiento renal.

HORMONA: Son sustancias secretadas por células especializadas, localizadas en glándulas de secreción internas o glándulas endocrinas cuyo fin es el de influir en la función de otras células.

HORMONA ERITROPOYETINA: Hormona glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos y es el principal agente estimulador de la eritropoyesis natural.

HORMONA ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE Es una forma de agente hematopoyético biosintetico de la eritropoyetina sérica.

ERITROPOYESIS: Proceso de formación de nuevos glóbulos rojos o eritrocitos, que se realiza en la medula ósea y está regulado por la hormona eritropoyetina.

HEMATOCRITO: Se define como el porcentaje de volumen de la sangre que ocupa los glóbulos rojos.

FILTRACION GLOMERULAR: Proceso del riñón que permite una depuración de la sangre a medida que esta fluye a través de los capilares glomerulares.

ENFERMEDAR RENAL CRONICA ESTADIO 1: Daño renal con filtración glomerular normal mayor 90 ml/min/1.73 m2

ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 2: Daño renal con filtración glomerular ligeramente disminuida entre 60-89 ml/min/1.73 mt2

ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 3: Filtración glomerular moderadamente disminuida entre 30-59 ml/min/1.73 mt2

ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 4: Filtración glomerular gravemente disminuido entre 15-29 ml/min/1.73 mt2

ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 5: Fallo renal con filtrado glomerular menor de 15 o diálisis.

**RESUMEN:**

El presente trabajo de investigación lleva por título: “valorar la experiencia del uso de la eritropoyetina humana recombinante en el manejo de la anemia de pacientes con insuficiencia renal crónica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom del departamento de nefrología que reciben diálisis y hemodiálisis en el periodo comprendido de 3 años (2009-2011)”.

Presentado por el Doctor Marlon Geovanni Elías Roque, para optar al título de especialista en Medicina Pediátrica.

Esta investigación resulta necesaria en los pacientes con enfermedad renal crónica debido a un conjunto de alteraciones clínicas y bioquímicas que constituyen el síndrome urémico, con la consecuente anemia severa.

El objetivo general fue describir la experiencia en el uso de la eritropoyetina humana recombinante en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Se realizó un estudio de tipo **descriptivo** ya que se pretendía valorar la experiencia en el uso de la eritropoyetina humana recombinante en niños con enfermedad renal crónica del programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis, **transversal** ya que se realizó en un periodo de corto tiempo, **observacional** ya que no se realizó ninguna acción ni interacción con el paciente, **retrospectivo** ya que se analizaron expedientes de pacientes que recibieron eritropoyetina recombinante humana de la especialidad de nefrología en un periodo de 3 años.

Se estudió una muestra de 60 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 5D, quienes se encontraban en los programas de sustitución renal, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis y que recibieron eritropoyetina recombinante humana en el periodo de 3 años. (2009-2011)

Dicho estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación según acuerdo del 30 de septiembre del 2014.

**I. INTRODUCCION**

La eritropoyetina o (EPO) es una hormona glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos y es el principal agente estimulador de la eritropoyesis, natural. En los seres humanos, es producida principalmente por el riñón en las células intersticiales peri tubulares, células mesangiales, el resto en el hígado y glándulas salivales.

Se ha demostrado que en pacientes con enfermedad renal crónica, la producción de eritropoyetina endógena está afectada y su deficiencia es la causa primaria de la anemia.

En los últimos años, el desarrollo de la tecnología aplicada a la determinación de hormonas ha permitido una mayor comprensión en la fisiopatología de los trastornos hormonales que acompañan a la enfermedad renal crónica, gracias a procedimientos de ingeniería genética se ha favorecido el campo de la nefrología con el empleo de la eritropoyetina humana recombinante humana.

La disponibilidad terapéutica de la eritropoyetina humana recombinante ha introducido cambios dramáticos en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica.

El pronóstico de los niños, ha mejorado espectacularmente a lo largo de las cuatro últimas décadas, gracias a las mejoras en el tratamiento médico (aporte nutricional, eritropoyetina, diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplanta renal)

Actualmente se cuenta con el apoyo de fundaciones no gubernamentales, en conjunto con padres de familia para la obtención de eritropoyetina humana recombinante y su aplicación de 4,000 unidades subcutáneas 2 veces por semana, en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Cabe mencionar que este estudio se realizó en un periodo de 3 años, en donde se valorara el uso en la experiencia de la eritropoyetina recombinante humana, en pacientes que reciben diálisis y hemodiálisis del departamento de nefrología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

**II. OBJETIVOS**

**OBJETIVO GENERAL:**

Describir la experiencia en el uso de eritropoyetina recombinante humana en los pacientes con insuficiencia renal crónica en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Conocer el número de población de pacientes que reciben eritropoyetina recombinante humana en los diferentes programas de diálisis y hemodiálisis del Departamento de nefrología en los 3 años (2009-2011)
2. Describir los parámetros hemáticos iniciales y posteriores evaluados durante la aplicación de eritropoyetina recombinante humana en los pacientes del programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis.
3. Describir la frecuencia y el número de dosis aplicadas de eritropoyetina recombinante humana, en los pacientes con el programa de diálisis y hemodiálisis del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

**III. MARCO TEORICO**

La enfermedad renal crónica se define como lesión renal, que produce proteinuria y/o una filtración glomerular menor de 60 ml/min/1.73 m2 durante más de 3 meses. La prevalencia en la población pediátrica es de alrededor de 18 casos por millón.

Dicha patología puede deberse a enfermedades renales congénitas adquiridas, hereditarias o metabólicas, las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica en niños menores de 5 años son las alteraciones congénitas, como la hipoplasia renal, displasia renal y/o uropatia obstructiva.[[1]](#footnote-1)

En niños mayores de 5 años, las causas más frecuentes de enfermedad renal crónicas son las adquiridas o hereditarias a lo largo de toda la infancia. El tratamiento de la enfermedad renal crónica va dirigido a reemplazar las funciones renales ausentes/disminuidas que empeoran de forma paralela a la pérdida progresiva de tasa de filtrado glomerular y disminuir el ritmo de progresión de la disfunción renal.

Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica según las guías K/DOQUI 2006 de la National Kidney Foundation:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ESTADIO | DESCRIPCION | FG (ml/min/1.73 mt2) |
| 1 | Daño renal con FG normal | Mayor 90 |
| 2 | Daño renal con FG ligeramente disminuida | 60-89 |
| 3 | FG moderadamente disminuido | 30-59 |
| 4 | FG gravemente disminuido | 15-29 |
| 5 | Fallo renal | Menor de 15 o diálisis |

El tratamiento de la enfermedad renal crónica requiere una monitorización cuidadosa de la situación clínica del paciente y de sus alteraciones analíticas, dentro de ellas está la anemia que se debe sobre todo a una inadecuada producción de eritropoyetina endógena.

La Eritropoyetina endógena es una hormona glucoproteica, cuya función principal es la regulación de la producción de glóbulos rojos de la sangre y con ello todos los procesos relacionados con la formación de energía por vía aeróbica.

En los últimos tiempos hemos conocido importantes avances en su regulación a través del Factor Inducible por la Hipoxia (HIF), y en sus funciones a parte de la estimulación de la formación de eritrocitos.

Su principal función es por tanto el mantenimiento de la capacidad de transporte de oxígeno. Por lo tanto el déficit de esta hormona conlleva a anemia en las personas, con diferentes patologías, principalmente en la enfermedad renal crónica.

El diagnostico de anemia en los estadios 1 y 2 de la enfermedad renal crónica se establece cuando la hemoglobina es menor de 13.5 gr/dl en el sexo masculino y menor de 12 gr/dl en el sexo femenino.

En pacientes con enfermedad renal crónica estadio (3, 4,5) el diagnostico de anemia se establece cuando el nivel de hemoglobina es menor de 11 gr/dl.[[2]](#footnote-2)

La anemia debe ser investigada y tratada en todo paciente con enfermedad renal crónica, con la finalidad de mejorar la sobrevida y la calidad de vida, así como disminuir la necesidad de transfusiones.

En los últimos años el desarrollo de la tecnología ha permitido una mayor comprensión en la fisiopatología de los trastornos hormonales que acompañan a la enfermedad renal crónica, gracias a procedimientos de ingeniería genética se ha favorecido el campo de la nefrología con el empleo de agentes estimuladores de la eritropoyesis como la Eritropoyetina recombinante Humana en sus vertientes investigativas y asistenciales.

La Eritropoyetina Recombinante Humana, es una forma de agente hematopoyético biosintetico de la Eritropoyetina Sérica (Hormona Endógena Glicoproteica), por lo que se ha tenido que echar mano de la biotecnología (Tecnología de DNA Recombinante) , para la obtención de esta hormona virtualmente idéntica, a partir de líneas celulares de ovarios de Hámster chinos. Encontrándose disponible como Eritropoyetina alfa (Apoetin alfa) y como Eritropoyetina beta (Apoetin beta).

Poseen secuencias y acciones farmacológicas idénticas a las de la hormona endógena, pero difieren en la naturaleza de la composición de los carbohidratos, no obstante se obtienen efectos similares a los de la hormona endógena.

La eritropoyetina recombinante humana administrada por vía endovenosa es eliminada a una velocidad consistente con una cinética de orden uno y con una vida media circulante promedio de 4 a 13 horas en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica. Dentro del rango terapéutico los niveles detectables de eritropoyetina plasmática son mantenidos al menos por 24 horas. Después de la administración subcutánea de eritropoyetina recombinante humana a pacientes con insuficiencia renal crónica, los niveles séricos pico son alcanzados dentro de las 5-24 horas posteriores a la administración y declinan lentamente a partir de allí.[[3]](#footnote-3)

No hay diferencia aparente en la vida media entre pacientes que no están en diálisis. Cuyos niveles de creatinina séricos son mayores a 3 y en los pacientes bajo tratamiento en diálisis peritoneal o hemodiálisis.

En respuesta a la administración de eritropoyetina recombinante humana tres veces por semana, se produce un incremento en el recuento de reticulocitos dentro de los 10 días, seguidos por el aumento en el recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito, generalmente dentro de las 2-6 semanas. Una vez alcanzado el nivel deseado de hematocrito (30-33%), este puede ser mantenido por la terapia con eritropoyetina recombinante humana en ausencia de deficiencia de hierro y enfermedades concurrentes.

La tasa de incremento del hematocrito varía entre pacientes y depende de la dosis de eritropoyetina recombinante humana, dentro de un rango terapéutica de 50 a 300 UI/kg tres veces por semana. No se observa una respuesta biológica mayor con dosis que excedan las 300 UI/kg tres veces por semana.

La eritropoyetina recombinante humana se administra a pacientes dializados como bolo intravenoso y a pacientes no dializados por inyección intravenosa o subcutánea. Aunque la administración de eritropoyetina recombinante humana es independiente de los procedimientos de diálisis, puede ser administrada en la línea venosa, al finalizar el proceso de diálisis, para obviar la necesidad de un acceso venoso adicional, se recomienda comenzar con una dosis inicial de 50 a 100 UI/kg tres veces por semana.

Cuando el hematocrito alcanza el rango deseado (30-33%), la dosis debe disminuirse aproximadamente 25 UI/kg, tres veces por semana, una vez alcanzado el nivel deseado de hematocrito; debe individualizarse la dosis de mantenimiento para cada paciente.

En cualquier momento, si el hematocrito se incrementa en más de 4 puntos en un periodo de 2 semanas, debe disminuirse inmediatamente la dosis. Luego de la reducción de dosis, el hematocrito debe ser controlado 2 veces por semana durante 2 a 6 semanas y debe individualizarse la dosis de mantenimiento.[[4]](#footnote-4)

Cuando el hematocrito se aproxima o si excede de 36% debe suspenderse temporariamente la eritropoyetina recombinante humana hasta que disminuye el hematocrito al rango deseado (30-33%), la dosis debe reducirse en aproximadamente 25 UI/kg, tres veces por semana, al reiniciarse la terapia. Si no se alcanza un aumento en el hematocrito de 5-6 puntos, luego de un periodo de 8 semanas y las reservas de hierro son las adecuadas, puede aumentarse la dosis de eritropoyetina recombinante humana en incrementos de 25 UI/kg, tres veces por semana, pueden efectuarse incrementos posteriores de 25 UI/kg tres veces por semana, con intervalos de 4 a 6 semanas hasta obtener la respuesta deseada.

Si el hematocrito permanece bajo, o si cae por debajo del rango deseado, debe evaluarse las reservas de hierro, si la saturación de la transferrina es menor del 20% debe administrarse hierro suplementario.

Los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis deben tener como meta alcanzar un nivel de hemoglobina entre 10.5 gr/dl-12.5 gr/dl.

Antes y durante la terapia con eritropoyetina recombinante humana deben controlarse las reservas de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica, puede ser necesario efectuar un suplemento férrico para aumentar y mantener la saturación de transferrina en niveles que sostengan adecuadamente a estimulación de la eritropoyesis de la eritropoyetina recombinante humana.

En pacientes con enfermedad renal crónica deben efectuarse un recuento sanguíneo completo, con recuento diferencial y de plaquetas, como así también controlar los valores séricos de nitrógeno ureico sanguíneo, ácido úrico, creatinina, fosforo y potasio.

El tiempo de sangría elevado, característico de la enfermedad renal crónica disminuye hacia la normalidad una vez corregida la anemia en los pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana, a medida que se eleva el hematocrito y los pacientes experimentan un aumento en la sensación de bienestar y calidad de vida, debe reforzarse la importancia del cumplimiento de las prescripciones de diálisis y dietarías. En particular la hipercalemia no es rara en pacientes con insuficiencia renal crónica.

La terapia con eritropoyetina recombinante humana da como resultado un incremento en el hematocrito y una disminución del volumen plasmático, que pueden afectar la eficacia de la diálisis; durante la diálisis los pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana pueden requerir un incremento de la anticoagulación con heparina para prevenir la coagulación en el riñón artificial.

Los pacientes que son dializados marginalmente pueden requerir ajustes en la prescripción de diálisis, en pacientes con insuficiencia renal crónica, que no requieren diálisis cuya anemia es tratada con eritropoyetina recombinante humana, deben controlarse el hematocrito y la presión sanguínea con la misma frecuencia, que en los pacientes dializados.

La función renal, el balance electrolítico y de fluidos deben ser estrechamente controlados, ya que una mejoría en la sensación de bienestar puede enmascarar la necesidad de iniciar la diálisis en algunos pacientes. No han sido completados los estudios sobre la progresión de la disfunción renal durante periodos mayores de un año; los cambios en la creatinina y el clearance de creatinina no son significativos en pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana.

Dentro de sus efectos secundarios, en general son relacionados los cambios hemodinámicos, como cefalea, hipertensión y secuestro del gasto cardiaco.

Contraindicaciones: Hipertensión incontrolada, Hipersensibilidad conocida ala eritropoyetina recombinante o a algunos de los componentes del fármaco como el ácido Benzoico, Metanol del alcohol Bencílico, accidente cerebrovascular, tromboenbolismo venoso, etc.

Precauciones: Debe usarse con máxima precaución en los casos de hipertensión arterial no tratada, tratada insuficientemente o difícilmente controlable, se puede desarrollar deficiencia de hierro por lo que es necesario monitorizar constantemente al paciente de sus niveles sanguíneos de este mineral.

Las deficiencias en ácido fólico y vitamina B12 deben ser corregidas, debido a que estas merman la eficacia de la eritropoyetina recombinante.

En 1989 antes de la introducción masiva de eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia renal en los enfermos con insuficiencia renal crónica, el 90% de los pacientes dializados en los estados unidos de américa y Japón presentaban hematocrito entre 23-30%. La anemia severa se acompaña de manifestaciones generales, astenia, decaimiento, limita la realización normal de actividades físicas e intelectuales, alteraciones del sueño, provoca fallo cardiaco y angina, todo ello imposibilita la incorporación plena del paciente pediátrico a una vida normal. En conclusión el déficit relativo de la eritropoyetina recombinante humana que acompaña a la insuficiencia renal crónica es corregido con el uso de la eritropoyetina recombinante humana, sin requerir transfusiones sanguíneas y a la vez elimina los riesgos biológicos y no biológicos vinculados con ella.

Los efectos beneficiosos cardiovasculares y no cardiovasculares repercuten positivamente en una mayor calidad de vida, menos índice de morbilidad infecciosa y mayor sobrevida.

Su efecto adverso principal es la hipertensión arterial, manejable con drogas usuales y sin impedir su empleo, se vislumbra un futuro promisorio en sus potenciales aplicaciones en enfermedades agudas y crónicas extra renales.

GUIA ESPECÍFICA DE USO EN PACIENTES CON E.R.C:

|  |  |
| --- | --- |
| DOSIS INICIAL | 50 A 100 U/KG 3 VECES A LA SEMANA VIA IV O SC |
| REDUCIR DOSIS CUANDO | 1. CUANDO EL HT SE ENCUENTRE CERCA AL 36% 2. CUANDO EL HT INCREMENTE MAYOR 4 PUNTOS EN UN PERIODO DE 2 SEMANAS |
| INCREMENTAR DOSIS CUANDO | HT NO SE INCREMENTE DE 5-8 PUNTOS DESPUES DE 8 SEM. DE TERAPIA Y EL HT SEA POR DEBAJO DE LIMITES NORMALES |
| DOSIS DE MANTENIMIENTO | INDIVIDUAL POR PACIENTE |
| NIVELES SUGERIDOS DE HT | 30-35% |

PRESENTACIONES FARMACEUTICAS:

ERITROPOYETINA RECOMBINATE (Eritropoyetina alfa)

NOMBRES COMERCIALES.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| PRINCIPIO ACTIVO | NOMBRE COMERCIAL | LABORATORIOS | PRESENTACION |
| ERITROPOYETINA ALFA ORIGEN DNA RECOMBINNTE | Epogen | Amgen USA | 2000, 3000,4000 CON 2.5 MG/ML DE ALBUMINA HUMANA.  VIAS: IV Y SC |
| ERITROPOYETINA ALFA ORIGEN DNA RECOMBINANTE | Procrit | Ortho Biotech  USA | 2000, 3000, 4000, CON 2.5 MG/ML DE ALBUMINA HUMANA  VIAS: IV Y SC |
| ERITROPOYETINA ALFA DNA RECOMBINANTE | BIOYETIN | PROBIOMED  MEXICO | 1000, 2000, 4000 UI DE LIOFILIZADO CON 1 ML DE AGUA ESTERIL PARA INYECTAR  VIAS: IV Y SC |
| ERITROPOYETINA ALFA ORIGEN DNA RECOMBINANTE | EPOMAX | CRYOPHARMA  MEXICO | 2000, 4000 UI DE LIOFILIZADO CON 1 ML DE AGUA ESTERIL PARA INYECTAR  VIAS: IV Y SC |

**IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la experiencia en el uso de eritropoyetina recombinante humana en los pacientes con insuficiencia renal crónica en los programas de diálisis y hemodiálisis del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 3 años (2009-2011)?

En el salvador existe una alta tasa de pacientes con padecimiento de insuficiencia renal crónica, teniendo una incidencia de 2 pacientes por mes, con una prevalencia con el 75% de 5.8 pacientes en etapa terminal o en sustitución, es por eso que el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, personal médico y paramédico, además de fundaciones que contribuyen para que estos pacientes tengan un cuido especial y un tratamiento oportuno y adecuado, es por ello que valoraremos la experiencia del uso de eritropoyetina recombinante humana en el manejo de la anemia de pacientes con enfermedad renal crónica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom del departamento de nefrología que reciben diálisis y hemodiálisis en un periodo comprendido de 3 años (2009-2011)

(FUENTE: DATOS DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM)

|  |  |
| --- | --- |
| **Expresión** | **Descripción ordenada, mejorada y completa** |
| Paciente(s) o Población | Niños del departamento de nefrología con insuficiencia renal crónica en el programa de diálisis y hemodiálisis, que tengan anemia y han usado eritropoyetina humana recombinante entre el periodo de enero 2009 a enero 2011. |
| Intervención o factor(es) o evento(s) de interés | Uso de eritropoyetina subcutánea durante la hemodiálisis y diálisis peritoneal, dosis 4000 unidades cada semana. |
| Comparación en mismos términos del factor o evento de interés | Comparación de parámetro hemáticos iniciales y posteriores, evaluados a todos los pacientes del programa de diálisis y hemodiálisis |
| Resultado medible de lo que se espera obtener | Niveles adecuados de hemoglobina en pacientes con insuficiencia renal crónica, durante el uso de EPOrHu en el periodo de 3 años. |

**PREGUNTA DE INVESTIGACION ESTRUCTURADA:**

¿Cuál es la experiencia del uso de eritropoyetina recombinante humana en niños con insuficiencia renal crónica del departamento de nefrología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 3 años (2009-2011)?

**V. DISEÑO METODOLOGICO:**

**Diseño de estudio:**

Siguiendo los consiguientes criterios se realizó un estudio de tipo **Descriptivo** ya que se pretendía evaluar el uso de la experiencia de la eritropoyetina humana recombinante en niños con enfermedad renal crónica estadio 5D del programa de diálisis y hemodiálisis, **Transversal**, pues toda la información se recopilo en un solo momento y lo más simultáneamente posible. **Observacional,** ya que no se realizó ninguna acción, ni interacción con el paciente, **Retrospectivo,** ya que se analizaron expedientes de pacientes que recibieron eritropoyetina recombinante humana en el programa de diálisis y hemodiálisis del departamento de nefrología del Hospital Benjamín Bloom.

**Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica, que se encuentran dentro del programa de diálisis y hemodiálisis y que han recibido eritropoyetina recombinante humana, del departamento de nefrología entre las edades de 0 a 18 años, en un periodo comprendido desde enero del 2009 hasta enero del 2011.

**Población Accesible:** Se estudió a 60 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 5D, entre las edades de 0 a 18 años a partir del mes de enero del 2009 a enero 2011, que se encontraban en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis.

**Criterios para considerar a un paciente dentro de estudio (criterios de inclusión):**

-Edad comprendida de 0 a 18 años

-Pacientes que han recibido eritropoyetina recombinante humana

-Pacientes que estén dentro de los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis.

**Operativización de variables:**

Objetivo 1: determinar las edades de pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5D del programa de diálisis y hemodiálisis que reciben eritropoyetina recombinante humana en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Definición operativa de la variable. | clasificación | Escala de medición | Valores de variable |
| Edad | intervalo | Intervalo | 0 – 18 años |
| Sexo | nominal | nominal | Masculino  Femenino |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Definición operativa de la variable | clasificación | Escala de medición | Valores de variable |
| Hemoglobina inicial | nominal | nominal | Valor inicial  Valor posterior |
| Hemoglobina posterior al uso de EpoHu | nominal | nominal | Valor inicial  Valor posterior |

Objetivo 2: Describir los parámetros hemáticos iniciales y posteriores evaluados, a los pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben EpoHu.

Objetivo 3: Describir el número de dosis aplicadas de eritropoyetina recombinante humana en los pacientes con el programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Definición operativa de la variable | clasificación | Escala de medición | Valores de variable |
| n. de dosis de EpoHu aplicadas. | nominal | nominal | 1. 2 dosis   4,000 unidades sc o iv 2 veces por semana. |

**Procesamiento y Análisis de datos:**

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección, fueron introducidos en una base de datos en el programa EXCEL, utilizando estadísticas básicas del programa.

**Consideraciones Éticas:**

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética en investigación clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. (CEIC) el cual fue aprobado el día 30 de septiembre del 2014.

Confirió de forma expedita dado que se trata primordialmente de una investigación con diseño retrospectivo sin ninguna intervención, considerándose como un estudio de riesgo mínimo

Tuvieron acceso a la información, los investigadores recolectando datos a través de expedientes clínicos y base de datos del Hospital de Niños Benjamín Bloom. Esperando que en un futuro se tome en consideración y prioridad el uso de eritropoyetina recombinante humana para todos los pacientes en terapias de sustitución renal, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de estos niños.

No fue necesario un consentimiento escrito o verbal, ya que el siguiente estudio fue observacional, retrospectivo de los casos en donde no hubo ninguna intervención por parte de los investigadores.

**VI. RESULTADOS:**

Se le realizó un estudio a 60 expedientes clínicos de pacientes entre las edades de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el departamento de nefrología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el periodo de 3 años (2009-2011) que se encontraron en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis.

De los resultados obtenidos por año:

Año 2009:

- 11 pacientes del sexo femenino (55%), con una media en la edad de 12.2 y una desviación standard de 3.636.

-Se encontró 9 pacientes del sexo masculino (45%), con una media en la edad de 12.2 y una desviación standard de 3.636.

-Se utilizó la diálisis peritoneal en 15 pacientes (75%), y la hemodiálisis en 5 pacientes (25%).

-El número de dosis de eritropoyetina aplicada durante el estudio fue el siguiente:

A 19 pacientes se les aplico 2 dosis de EPOrHu (4,000 unidades sc, 2 veces por semana) (95%)

A 1 paciente se le aplico 1 dosis de EPOrHu (4,000 unidades, sc 1 vez por semana) (5%)

-Con respecto al valor de hemoglobina antes de aplicar eritropoyetina recombinante humana, se obtiene una media de 8.7 con una desviación estándar de 0.9949.

Y durante la aplicación de eritropoyetina recombinante humana, se obtiene una media de 9.92, con una desviación estándar de 0.950

Año 2010:

- Se encontró 9 pacientes del sexo femenino (45%), con una media en la edad de11.45 y una desviación estándar de 2.373.

-Se encontró 11 pacientes del sexo masculino (55%), con una media en la edad de 11.45 y una desviación estándar de 2.373

-Se utilizó la diálisis peritoneal en 16 pacientes (80%), y la hemodiálisis en 4 pacientes (20%).

-El número de dosis de eritropoyetina aplicada durante el estudio fue el siguiente:

A 18 pacientes se les aplico 2 dosis de EPOrHu (4,000 unidades, sc 2 veces por semana) (90%)

A 2 pacientes se les aplico 1 dosis de EPOrHu (4,000 unidades, sc 1 vez por semana) (10%)

- Con respecto al valor de hemoglobina antes de aplicar eritropoyetina recombinante humana, se obtiene una media de 8.3 con una desviación estándar de 0.9488.

Y durante la aplicación de eritropoyetina recombinante humana se obtiene una media de 9.51, con una desviación estándar de 0.862.

Año 2011:

-Se encontró 9 pacientes del sexo femenino (45%), con una media en la edad de 10.95 y una desviación estándar de 3.236.

-Se encontró 11 pacientes del sexo masculino (55%), con una media en la edad de 10.95 y una desviación estándar de 3.236.

- Se utilizó diálisis peritoneal en 16 pacientes (80%), y hemodiálisis en 4 pacientes (20%).

-El número de dosis de eritropoyetina aplicada durante el estudio fue el siguiente:

A 18 pacientes se les aplico 2 dosis de EPOrHu (4,000 unidades, Sc 2 veces por semana) (90%).

A 2 pacientes se les aplico 1 dosis de EPOrHu (4,000 unidades, Sc 1 vez por semana) (10%).

- Con respecto al valor de hemoglobina antes de aplicar eritropoyetina recombinante humana, se obtiene una media de 8.895 con una desviación estándar 1.0880.

Y durante la aplicación de eritropoyetina recombinante humana, se obtiene una media de 10.26, con una desviación estándar de 1.342.

**VII DISCUSION:**

Con el inicio de la aplicación de la eritropoyetina recombinante humana, en los pacientes que se realizó el estudio, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 5D, en los diferentes tipos de sustitución renal, se han visto efectos positivos, observando en los resultados que durante los 3 años que se realizó el estudio, el número de pacientes que recibieron EPOrHu, fueron 20 por año, donde se catalogaron por edad y género, los que recibieron 2 dosis , 2 veces por semana y su tendencia a elevar su parámetro hemático (hemoglobina y hematocrito, posterior a aplicación de eritropoyetina), por lo que se observó una tendencia a elevar el valor de hemoglobina, aplicando eritropoyetina recombinante humana, (4000 unidades Sc 2 veces por semana) durante recibían la terapia de sustitución renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis), a pesar que la recomendación en la frecuencia de la dosis, se sugiere 3 veces a la semana, pero por motivos, que los pacientes no pueden adquirirla, por asuntos económicos, u otra razón.se presenta elevación de la hemoglobina, con la frecuencia antes mencionada.

La eritropoyetina recombinante humana, una hormona de mucha importancia en este tipo de pacientes, que presentaron anemia secundaria a enfermedad renal crónica estadio 5D, teniendo como meta alcanzar un nivel de hemoglobina de 10.5 gr/dl-12.5 gr/dl. Y considerando que el diagnostico de anemia en los pacientes en estadio 1 y 2, es una hemoglobina menor de 13.5 gr/dl en masculinos y menor de 12 gr/dl en femeninos, y en los pacientes en estadio 3, 4,5, se establece el diagnostico de anemia cuando es menor de 11gr/dl. (THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION KIDNEY-DISEASE OUTCOME, QUALITY INICIATIVE, NKF-KDOQUI)

Confirmando que el buen uso de la eritropoyetina humana recombinante, conociendo la vida media, la dosis a utilizar en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y sus efectos secundarios, aumentan los valores de hemoglobina, mejorando así la morbilidad de estos pacientes.

**VIII. CONCLUSIONES:**

1. Se determinó que los 60 pacientes del estudio, con enfermedad renal crónica estadio 5D, que se encontraban en terapia de sustitución (diálisis peritoneal y hemodiálisis), que recibieron eritropoyetina recombinante humana, durante los 3 años que se realizó el estudio, elevaron, su valor de hemoglobina.
2. Se verifico que los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica estadio 5D, teniendo un valor de hemoglobina menor a 11 gr/dl, antes de la aplicación de eritropoyetina recombinante humana durante el estudio y posterior a la aplicación de esta, encontrándose en programas de diálisis y hemodiálisis, mejoraron la tendencia a elevar parámetros hemáticos (hemoglobina y hematocrito).
3. La aplicación de eritropoyetina recombinante humana a dosis de 4,000 unidades subcutáneas 2 veces por semana, en los pacientes con enfermedad renal estadio 5D, en terapias de sustitución, mejoro el valor de hemoglobina. a pesar, que se recomienda aplicarla 3 veces a la semana.

**IX. RECOMENDACIONES:**

1. Contar con el apoyo de organizaciones no gubernamentales o ayuda internacional, para formar y dar continuidad a programas de atención integral a los pacientes con enfermedad renal crónica, para proveer la eritropoyetina humana recombinante.
2. Dar fortalecimiento a programas para la obtención de manera eficaz y eficiente la eritropoyetina humana recombinante a todo paciente del departamento de nefrología en programas de terapia de sustitución.
3. Que el manejo en los pacientes, sea de forma integral, con otras subespecialidades, para un mejor control de la enfermedad renal crónica, aunado a un buen aporte nutricional, cumplimientos de terapia de sustitución y agentes estimuladores de la eritropoyesis, para mejorar la calidad de vida.

**X BIBLIOGRAFIA:**

1. Nelson, Tratado de pediatría, 19 Edición, 2009.

2. Erythropoietin and Children, the Management of Anemia in Pediatric Peritoneal Dialysis Patient, Pediatric Nephrology, (2003), 18:805-809

3. Erythropoietin and Nephrology, Non-Cardiac Benefits Human Recombinant Erythropoietin in end Stage Renal failure and Anemia, (1993), 69: 580-586

4. Goodman y Gilman, the Pharmacology Diseases and Therapeutics. USA: Medical Publishing Division. Mc Graw-Hill,(2001); 1487-1494

5. Nephrology and dialysis transplantation, Long-Term Effectivenesses of Intraperitoneal Erythropoietin in Children on Nipd by Administration in Small Bags. Peritoneal dialysis International.(2001) 193-197

6. Cornelis H. Schroeder, the European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group, the Management of Anemia in Pediatric peritoneal dialysis Patients pediatric Nephrology (2003) 18;805-809

7. Reddinggius RE, Schroeder Monnens, Lah. Intraperitoneal Administration of Recombinant Human Erythropoietin in Children on Continuos Ambulatory Peritoneal Dialysis Pediatric (1992), 151: 540-2

**XI. ANEXOS:**

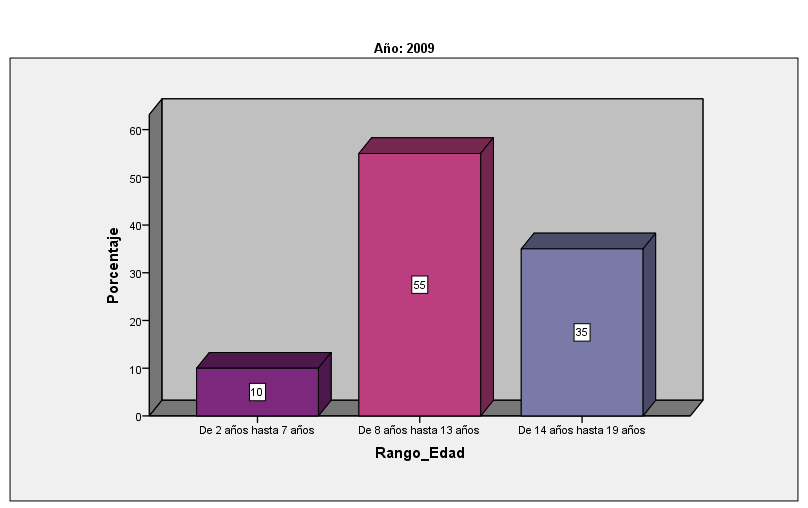
**Valorar la experiencia del uso de la eritropoyetina recombinante humana en el manejo de la anemia en pacientes con insuficiencia renal cronica del Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom del departamento de nefrologia que reciben dialisis y hemodialisis en el periodo comprendido de 3 años (2009-2011).**

**ANEXO 1: EDAD DE LOS PACIENTES, COMPRENDIDA DE 0 A 18 AÑOS DE EDAD, QUE RECIBIERON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA DURANTE LOS 3 AÑOS (2009-2011)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Años** | **Edad** | **Frecuencia** | **Porcentaje** | **Porcentaje Valido** | **Porcentaje Acumulativo** |
| **2009** | **De 2 años hasta 7 años** | **2** | **10%** | **10%** | **10%** |
|  | **De 8 años hasta 13 años** | **11** | **55%** | **55%** | **65%** |
|  | **De 14 años hasta 18 años** | **7** | **35%** | **35%** | **100%** |
|  | **Total** | **20** | **100%** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| **2010** | **De 2 años hasta 7 años** | **1** | **5%** | **5%** | **5%** |
|  | **De 8 años hasta 13 años** | **15** | **75%** | **75%** | **80%** |
|  | **De 14 años hasta 18 años** | **4** | **20%** | **20%** | **100%** |
|  | **Total** | **20** | **100%** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |  |
| **2011** | **De 2 años hasta 7 años** | **2** | **10%** | **10%** | **10%** |
|  | **De 8 años hasta 13 años** | **14** | **70%** | **70%** | **80%** |
|  | **De 14 años hasta 18 años** | **4** | **20%** | **20%** | **100%** |
|  | **Total** | **20** | **100%** | **100%** |  |

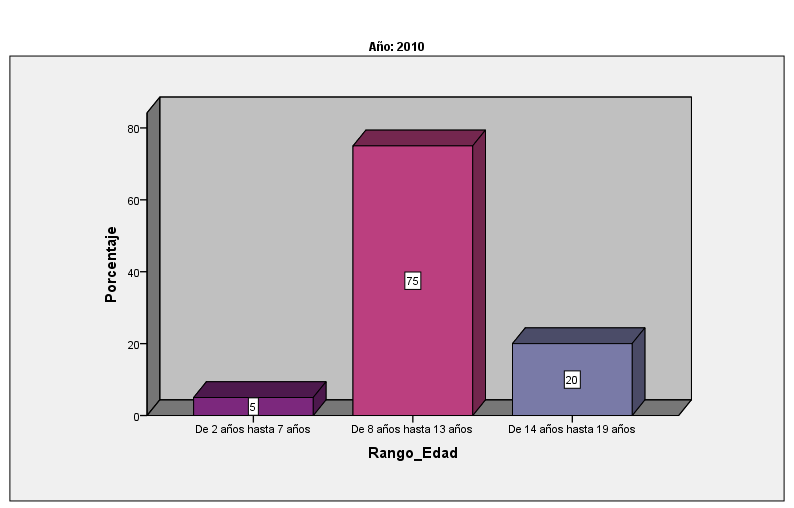
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Años** | **2009** | **2010** | **2011** |
| **Edad** | **12.20 +- 3.636** | **11.45+- 2.373** | **10.95+-3.236** |

**ANEXO 1A**



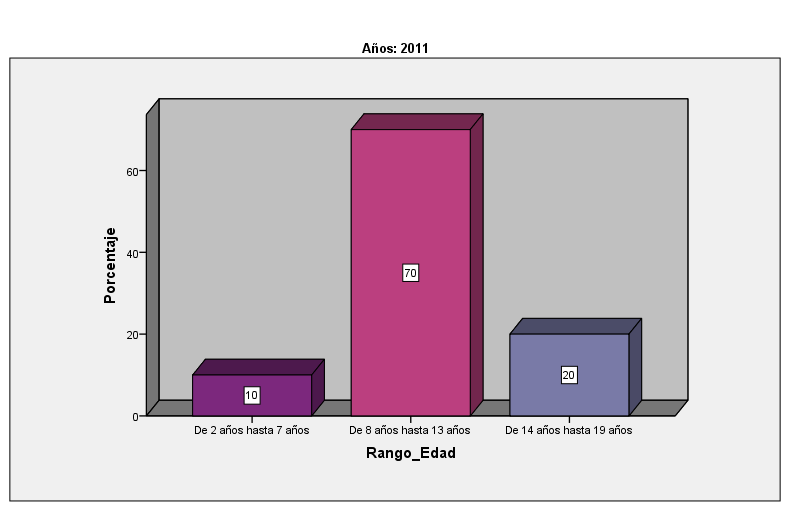
**(Fuente de datos: Departamento de nefrología HNNBB)**

**ANEXO 1B:**



**(Fuente de datos: Departamento de nefrología HNNBB)**

**ANEXO 1C:**



**(Fuente de datos: Departamento de nefrología de HNNBB)**

**ANEXO 2: CLASIFICACION POR GENERO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 5D, QUE RECIBIERON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE DURANTE LOS 3 AÑOS (2009-2011)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **AÑOS** | **GENERO** | **FRECUENCIA** | **PORCENTAJE** | **PORCENTAJE ACUMULATIVO** |
| **2009** | **MASCULINO** | **9** | **45%** | **45%** |
|  | **FEMENINO** | **11** | **55%** | **100%** |
|  | **TOTAL** | **20** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |
| **2010** | **MASCULINO** | **11** | **55%** | **55%** |
|  | **FEMENINO** | **9** | **45%** | **100%** |
|  | **TOTAL** | **20** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |
| **2011** | **MASCULINO** | **11** | **55%** | **55%** |
|  | **FEMENINO** | **9** | **45%** | **100%** |
|  | **TOTAL** | **20** | **100%** |  |

**ANEXO 2A:**

**FUENTE DE DATOS: DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA HNNBB.**

|  |  |
| --- | --- |
| **AÑOS** | **MEDIA +- D. ESTANDAR** |
| **2009** | **8.7 +- 0.9949** |
| **2010** | **8.335 +- 0.948** |
| **2011** | **8.895 +- 1.088** |

**ANEXO 3: VALORES DE HEMOGLOBINA, ANTES DE LA APLICACIÓN DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE IRC DURANTE LOS 3 AÑOS (2009-2011)**

**Fuente de datos: departamento de nefrología HNNBB.**

**ANEXO 4: VALORES DE HEMOGLOBINA, DURANTE LA APLICACIÓN DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, EN PACIENTES CON IRC DURANTE LOS 3 AÑOS (2009-2011)**

|  |  |
| --- | --- |
| **AÑOS** | **MEDIA +- D. ESTANDAR** |
| **2009** | **9.92 +-0.950** |
| **2010** | **9.51 +- 0.862** |
| **2011** | **10.26+-1.34** |

**Fuente de datos: departamento de nefrología HNNBB.**

**ANEXO 5: NUMERO DE DOSIS DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, APLICADAS A LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA, EN LOS PROGRAMAS DE DIALISIS PERITONEAL Y HEMODIALISIS EN LOS 3 AÑOS (2009-2011)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Años** | **Numero de dosis** | **Frecuencia** | **Pocentaje** | **Porcentaje acumulativo** |
| **2009** | **1** | **1** | **5%** | **5%** |
|  | **2** | **19** | **95%** | **100%** |
|  | **Total** | **20** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |
| **2010** | **1** | **2** | **10%** | **10%** |
|  | **2** | **18** | **90%** | **100%** |
|  | **Total** | **20** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |
| **2011** | **1** | **2** | **10%** | **10%** |
|  | **2** | **18** | **90%** | **100%** |
|  | **Total** | **20** | **100%** |  |
|  |  |  |  |  |

**ANEXO 5A:**

**Fuente de datos: departamento de nefrología HNNBB**

**ANEXO 6: TIPOS DE SUSTITUCION RENAL, EN PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM EN EL PERIODO DE 3 AÑOS (2009-2011)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Años** | Tipos de sustitucion | **Frecuencia** | **Porcentaje** | **Porcentaje acumulativo** |  |
| **2009** | **Dialisis P.** | **15** | **75%** | **75%** |  |
|  | **Hemodialisis** | **5** | **25%** | **100%** |  |
|  | **Total** | **20** | **100%** |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| **2010** | **Dialisis P.** | **16** | **80%** | **80%** |  |
|  | **Hemodialisis** | **4** | **20%** | **100%** |  |
|  | **Total** | **20** | **100%** |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| **2011** | **Dialisis P.** | **16** | **80%** | **80%** |  |
|  | **Hemodialisis** | **4** | **20%** | **100%** |  |
|  | **Total** | **20** | **100%** |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**(Fuente de datos: Departamento de nefrologia HNNBB)**

**Anexo 7**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hb ANTES DE  APLICAR E.P.O** | **N° DE DOSIS  DE E.P.O** | **Hb DURANTE APLICACIÓN DE E.P.O** |
| 9.1 | 2 | 11.5 |
| 10.8 | 2 | 11.8 |
| 9 | 1 | 9.4 |
| 10 | 2 | 11.2 |
| 8.3 | 2 | 9.4 |
| 7.8 | 2 | 9.8 |
| 10 | 2 | 12.8 |
| 7 | 2 | 8 |
| 7.2 | 2 | 7.2 |
| 7.8 | 2 | 10.7 |
| 7.6 | 2 | 8.7 |
| 7.3 | 2 | 9 |
| 10.4 | 2 | 10.8 |
| 10.3 | 2 | 10.8 |
| 8.2 | 2 | 11.3 |
| 7.8 | 2 | 9.1 |
| 10.4 | 2 | 10.8 |
| 8 | 2 | 9 |
| 9.1 | 1 | 9.6 |
| 7.7 | 2 | 8.7 |
| 8.3 | 2 | 10.1 |
| 8.5 | 2 | 10 |
| 9.9 | 2 | 10.5 |
| 9.3 | 2 | 10 |
| 6 | 2 | 8.7 |
| 8.7 | 2 | 9.9 |
| 8.5 | 2 | 10 |
| 7.7 | 2 | 8.6 |
| 10.9 | 2 | 12 |
| 8.8 | 2 | 12.2 |
| 8.4 | 2 | 9.6 |
| 10.9 | 2 | 12.1 |
| 9.2 | 2 | 10.2 |
| 8.9 | 1 | 9.3 |
| 9.1 | 2 | 11 |
| 8 | 2 | 9.5 |
| 9.1 | 2 | 10 |

**Anexo 7 A**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hb ANTES DE  APLICAR E.P.O** | **N° DE DOSIS  DE E.P.O** | **Hb DURANTE APLICACIÓN DE E.P.O** |
| 7.6 | 2 | 9 |
| 9.7 | 2 | 10.5 |
| 9.5 | 2 | 11 |
| 8.1 | 2 | 9.6 |
| 9.1 | 2 | 10.5 |
| 9.7 | 2 | 10.2 |
| 8.1 | 2 | 9.6 |
| 7.5 | 2 | 8.9 |
| 9.5 | 2 | 10.8 |
| 8.3 | 2 | 9.6 |
| 9.2 | 2 | 10.6 |
| 8.5 | 2 | 9.6 |
| 8 | 2 | 9.2 |
| 7.9 | 2 | 9 |
| 8 | 2 | 9.3 |
| 8.4 | 2 | 9.2 |
| 7.8 | 2 | 8.7 |
| 8.1 | 2 | 9.2 |
| 9.1 | 2 | 10 |
| 8.9 | 1 | 9.2 |
| 7.9 | 2 | 8.8 |
| 8.9 | 2 | 9.2 |
| 8 | 1 | 8.7 |

1. Nelson Tratado de Pediatría 19 Edición 2009 [↑](#footnote-ref-1)
2. ( The National Kidney Foundation Kidney-Disease Outcome Quility Iniciative (NKF-KDOQUI) Año 2006 [↑](#footnote-ref-2)
3. Farmacologia Goodman y Gilman, Mc Graw-Hill. 2001: 1487-1494 [↑](#footnote-ref-3)
4. AHFS Drug Information. USA: American society of health – system pharmacists, 2001: 1441-1454. [↑](#footnote-ref-4)