

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

40

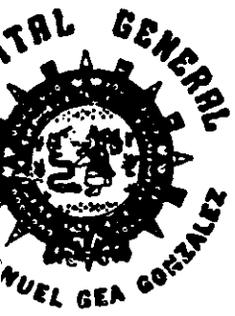
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

USO DE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (r-HuEPO) PARA EVITAR ANEMIA EN PACIENTES PRETEMINOS

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN: PEDIATRIA
PRESENTA: DR. ABELARDO CHAVEZ LAUREL

ASESOR: DR. GERARDO FLORES NAVA



MEXICO, D. F.

ENERO 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



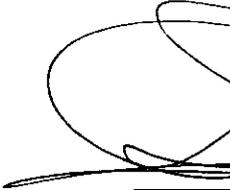
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

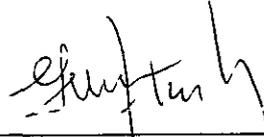
AUTORIZACIONES

  
**HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEÁ GONZALEZ**  
**DIRECCION DE  
INVESTIGACION**  
DRA. MA. DE LOS DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS  
Director de Investigación

**HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEÁ GONZALEZ"**  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**

  
DR. HECTOR VILLAREAL VELARDE  
Director de Enseñanza

  
DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ  
Profesor Titular del Curso de Pediatría

  
DR. GERARDO FLORES NAVA  
Tutor de la Tesis

**DEDICATORIAS**

**DEDICADA A TODOS  
LOS NIÑOS DEL MUNDO**

**A MI HIJA, AURORA;  
MOTIVO DE MI  
SUPERACION**

**A MI ESPOSA, CLAUDIA  
POR SU COMPRESION  
Y AMOR**

**A MI MADRE, FELICITAS  
POR SU APOYO  
INCONDICIONAL**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesor de tesis, Dr. Gerardo Flores Nava, Jefe del Servicio de Pediatría,  
por su ayuda para la realización de este trabajo.

Al Departamento de Pediatría del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".  
Extiendo mi agradecimiento a los médicos Adscritos por enseñanzas, especialmente  
Víctor B. Olivar López, Marina López Padilla y Reyna Yacamán Handall.  
Así como, médicos Residentes y servicio de Enfermería por su apoyo y colaboración  
en el manejo de estos pacientes durante el tiempo del estudio.

<b>INDICE</b> .....	1
I. Antecedentes .....	2
II. Marco Teórico .....	2
III. Planteamiento del Problema .....	3
IV. Justificación.....	3
V. Objetivo .....	4
VI. Hipótesis.....	4
VII. Diseño .....	4
VIII. Material y Métodos .....	4-7
1. Universo de Estudio .....	4
2. Tipo de Muestra .....	4
3. Tiempo de Estudio .....	4
4. Tamaño de la Muestra .....	4
5. Criterios de Selección .....	5
a). De inclusión.	
b). De exclusión.	
c). De eliminación.	
6. Variables .....	5
a). Dependientes.	
b). Independientes.	
7. Parámetros de Medición .....	5
8. Procedimiento del Estudio .....	5
9. Hoja de Captura de Datos.....	6
10. Cronograma .....	6
11. Recursos.....	7
a). Humanos.	
b). Materiales.	
c). Financieros.	
IX. Validación de Datos .....	7
X. Consideraciones Éticas .....	8
XI. Resultados .....	8-10
XII. Discusión.....	11
XIII. Conclusión.....	11
XV. Bibliografía .....	12-13

## ANTECEDENTES.

La eritropoyetina (Epo) es una hormona (glucoproteína) que regula la producción de hematíes, se une a receptores específicos en la superficie de los precursores eritroides y estimula su diferenciación clonal y maduración. En el feto humano se sintetiza principalmente en el hígado, y después del nacimiento es producida casi en forma exclusiva por las células peritubulares del riñón.

La clonación del gen de la eritropoyetina humana condujo a la disponibilidad de la Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO), y se postuló que ésta puede ser útil para prevenir o tratar las anemias del prematuro(4).

La eritropoyetina recombinante humana causa estimulación dosis-dependiente en la producción de eritrocitos cuando se administra por vía parenteral. Este efecto ya se ha demostrado en pacientes con anemia crónica secundaria a falla renal, en pacientes con SIDA por administración de azidotimidina, y se encuentra en estudio para pacientes con cáncer, y también su administración preoperatoria para realizar hemotransfusiones autólogas u homólogas(6).

En 1977, Stockman et al. reportaron concentraciones séricas de eritropoyetina en rangos normales o bajos en niños con anemia del prematuro, respecto a adultos normales(9).

Es bien conocido que las concentraciones de hemoglobina (Hb) disminuyen en todos los infantes durante los primeros meses después del nacimiento y, esto es llamado Anemia Fisiológica del Lactante. En pacientes pretérminos el descenso de la Hb es más importante y más rápido, alcanzando un nadir a las 5-8 semanas(2).

Hasta ahora, la hemotransfusión es la principal manera de corregir la anemia del paciente prematuro. Aunque las hemotransfusiones son pequeñas, conllevan riesgos significativos y, de este modo cualquier medida que incremente la producción de eritrocitos y reduzca la necesidad de hemotransfusión será bienvenida(2).

## MARCO TEORICO.

La Anemia del Prematuro se presenta desde la 4ª a la 10ª semanas de vida, siendo más frecuente alrededor de la 6ª semana, pudiendo llegar la Hb hasta 7 gr/dl, sin presentar repercusión clínica. A diferencia de la anemia de RN pretérminos enfermos que se presenta en las primeras semanas de vida(4,11).

Esta anemia temprana del prematuro es principalmente debida a una eritropoyesis cuantitativamente insuficiente en esta etapa, llevando a una anemia progresiva, aunado esto a la vida media del eritrocito neonatal que es más corta y a una continua expansión debido a crecimiento rápido, y las pérdidas sanguíneas por flebotomías para estudios de laboratorio imponiéndose a las enormes demandas de la eritropoyesis del RN pretérmino en crecimiento(2,7).

## ANTECEDENTES.

La eritropoyetina (Epo) es una hormona (glucoproteína) que regula la producción de hemáties, se une a receptores específicos en la superficie de los precursores eritroides y estimula su diferenciación clonal y maduración. En el feto humano se sintetiza principalmente en el hígado, y después del nacimiento es producida casi en forma exclusiva por las células peritubulares del riñón.

La clonación del gen de la eritropoyetina humana condujo a la disponibilidad de la Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO), y se postuló que ésta puede ser útil para prevenir o tratar las anemias del prematuro(4).

La eritropoyetina recombinante humana causa estimulación dosis-dependiente en la producción de eritrocitos cuando se administra por vía parenteral. Este efecto ya se ha demostrado en pacientes con anemia crónica secundaria a falla renal, en pacientes con SIDA por administración de azidotimidina, y se encuentra en estudio para pacientes con cáncer, y también su administración preoperatoria para realizar hemotransfusiones autólogas u homólogas(6).

En 1977, Stockman et al. reportaron concentraciones séricas de eritropoyetina en rangos normales o bajos en niños con anemia del prematuro, respecto a adultos normales(9).

Es bien conocido que las concentraciones de hemoglobina (Hb) disminuyen en todos los infantes durante los primeros meses después del nacimiento y, esto es llamado Anemia Fisiológica del Lactante. En pacientes pretérminos el descenso de la Hb es más importante y más rápido, alcanzando un nadir a las 5-8 semanas(2).

Hasta ahora, la hemotransfusión es la principal manera de corregir la anemia del paciente prematuro. Aunque las hemotransfusiones son pequeñas, conllevan riesgos significativos y, de este modo cualquier medida que incremente la producción de eritrocitos y reduzca la necesidad de hemotransfusión será bienvenida(2).

## MARCO TEORICO.

La Anemia del Prematuro se presenta desde la 4ª a la 10ª semanas de vida, siendo más frecuente alrededor de la 6ª semana, pudiendo llegar la Hb hasta 7 gr/dl, sin presentar repercusión clínica. A diferencia de la anemia de RN pretérminos enfermos que se presenta en las primeras semanas de vida(4,11).

Esta anemia temprana del prematuro es principalmente debida a una eritropoyesis cuantitativamente insuficiente en esta etapa, llevando a una anemia progresiva, aunado esto a la vida media del eritrocito neonatal que es más corta y a una continua expansión debido a crecimiento rápido, y las pérdidas sanguíneas por flebotomías para estudios de laboratorio imponiéndose a las enormes demandas de la eritropoyesis del RN pretérmino en crecimiento(2,7).

En varios estudios se han encontrado bajas concentraciones de eritropoyetina durante esta edad, las cuales son inapropiadamente bajas para el grado de anemia, lo cual sugiere una inadecuada producción de eritropoyetina(1,2,3,9), y se caracteriza por reticulocitos bajos, bajos porcentajes de precursores de eritrocitos en la médula ósea, y niveles de eritropoyetina que están dentro o por debajo de rangos normales de adultos sin anemia(7).

Estudios *in vitro* han demostrado que células progenitoras de eritrocitos en la médula ósea y de la sangre de tales infantes responden normalmente a eritropoyetina(2).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Es útil la administración de r-HuEPO para evitar la anemia del prematuro?

## **JUSTIFICACION.**

La inadecuada producción de Eritropoyetina como la principal anomalía en la fisiopatología de la anemia del prematuro, y múltiples investigaciones que sugieren que la administración de r-HuEPO puede evitar ésta y, en consecuencia, reducir el uso de hemotransfusiones(1,8).

Las consecuencias de la anemia del prematuro son significativas: taquicardia, taquipnea, apneas, pobre ingesta de alimento y consecuentemente falta de incremento de peso, que llevan a requerir hemotransfusiones y con ello los riesgos que implica(4,11).

Los RN pretérminos reciben múltiples transfusiones de paquetes globulares, principalmente por repetidas tomas de muestras y la anemia del prematuro. Y los riesgos de hemotransfusión son muchos entre ellos: infecciones, hemólisis, hiperkalemia, enfermedades por rechazo (transplante), y otras complicaciones, además de supresión de la eritropoyesis natural por transfundir Hb de adulto(1,10).

Otro hallazgo importante es la asociación de r-HuEPO y suplementos de Hierro con aumento de la eritropoyesis, que con el uso de r-HuEPO sólo. Ya que el uso de r-HuEPO a dosis altas puede producir deficiencia marginal de hierro. Datos recientes sobre la administración de hierro sugieren dosis de 2-8 mg/kg/día por VO, aunque también puede usarse por vía parenteral. Y se sugieren dosis de r-HuEPO de 300-600 UI/kg/semana para una adecuada estimulación de la eritropoyesis (1,3).

El punto final de cualquier estudio usando eritropoyetina en pacientes pretérminos, a nuestro juicio, es reducir el número de hemotransfusiones y exposición a diferentes donadores(1).

En varios estudios se han encontrado bajas concentraciones de eritropoyetina durante esta edad, las cuales son inapropiadamente bajas para el grado de anemia, lo cual sugiere una inadecuada producción de eritropoyetina(1,2,3,9), y se caracteriza por reticulocitos bajos, bajos porcentajes de precursores de eritrocitos en la médula ósea, y niveles de eritropoyetina que están dentro o por debajo de rangos normales de adultos sin anemia(7).

Estudios *in vitro* han demostrado que células progenitoras de eritrocitos en la médula ósea y de la sangre de tales infantes responden normalmente a eritropoyetina(2).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Es útil la administración de r-HuEPO para evitar la anemia del prematuro?

## **JUSTIFICACION.**

La inadecuada producción de Eritropoyetina como la principal anomalía en la fisiopatología de la anemia del prematuro, y múltiples investigaciones que sugieren que la administración de r-HuEPO puede evitar ésta y, en consecuencia, reducir el uso de hemotransfusiones(1,8).

Las consecuencias de la anemia del prematuro son significativas: taquicardia, taquipnea, apneas, pobre ingesta de alimento y consecuentemente falta de incremento de peso, que llevan a requerir hemotransfusiones y con ello los riesgos que implica(4,11).

Los RN pretérminos reciben múltiples transfusiones de paquetes globulares, principalmente por repetidas tomas de muestras y la anemia del prematuro. Y los riesgos de hemotransfusión son muchos entre ellos: infecciones, hemólisis, hiperkalemia, enfermedades por rechazo (transplante), y otras complicaciones, además de supresión de la eritropoyesis natural por transfundir Hb de adulto(1,10).

Otro hallazgo importante es la asociación de r-HuEPO y suplementos de Hierro con aumento de la eritropoyesis, que con el uso de r-HuEPO sólo. Ya que el uso de r-HuEPO a dosis altas puede producir deficiencia marginal de hierro. Datos recientes sobre la administración de hierro sugieren dosis de 2-8 mg/kg/día por VO, aunque también puede usarse por vía parenteral. Y se sugieren dosis de r-HuEPO de 300-600 UI/kg/semana para una adecuada estimulación de la eritropoyesis (1,3).

El punto final de cualquier estudio usando eritropoyetina en pacientes pretérminos, a nuestro juicio, es reducir el número de hemotransfusiones y exposición a diferentes donadores(1).

En varios estudios se han encontrado bajas concentraciones de eritropoyetina durante esta edad, las cuales son inapropiadamente bajas para el grado de anemia, lo cual sugiere una inadecuada producción de eritropoyetina(1,2,3,9), y se caracteriza por reticulocitos bajos, bajos porcentajes de precursores de eritrocitos en la médula ósea, y niveles de eritropoyetina que están dentro o por debajo de rangos normales de adultos sin anemia(7).

Estudios *in vitro* han demostrado que células progenitoras de eritrocitos en la médula ósea y de la sangre de tales infantes responden normalmente a eritropoyetina(2).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Es útil la administración de r-HuEPO para evitar la anemia del prematuro?

## **JUSTIFICACION.**

La inadecuada producción de Eritropoyetina como la principal anomalía en la fisiopatología de la anemia del prematuro, y múltiples investigaciones que sugieren que la administración de r-HuEPO puede evitar ésta y, en consecuencia, reducir el uso de hemotransfusiones(1,8).

Las consecuencias de la anemia del prematuro son significativas: taquicardia, taquipnea, apneas, pobre ingesta de alimento y consecuentemente falta de incremento de peso, que llevan a requerir hemotransfusiones y con ello los riesgos que implica(4,11).

Los RN pretérminos reciben múltiples transfusiones de paquetes globulares, principalmente por repetidas tomas de muestras y la anemia del prematuro. Y los riesgos de hemotransfusión son muchos entre ellos: infecciones, hemólisis, hiperkalemia, enfermedades por rechazo (transplante), y otras complicaciones, además de supresión de la eritropoyesis natural por transfundir Hb de adulto(1,10).

Otro hallazgo importante es la asociación de r-HuEPO y suplementos de Hierro con aumento de la eritropoyesis, que con el uso de r-HuEPO sólo. Ya que el uso de r-HuEPO a dosis altas puede producir deficiencia marginal de hierro. Datos recientes sobre la administración de hierro sugieren dosis de 2-8 mg/kg/día por VO, aunque también puede usarse por vía parenteral. Y se sugieren dosis de r-HuEPO de 300-600 UI/kg/semana para una adecuada estimulación de la eritropoyesis (1,3).

El punto final de cualquier estudio usando eritropoyetina en pacientes pretérminos, a nuestro juicio, es reducir el número de hemotransfusiones y exposición a diferentes donadores(1).

## **OBJETIVO.**

Valorar la utilidad de la Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para disminuir la incidencia de la anemia del prematuro.

## **HIPOTESIS.**

Si la Epo estimula la producción de eritrocitos, entonces la administración de Epo disminuye la anemia de los prematuros.

## **DISEÑO.**

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y retrospectivo, longitudinal, experimental, abierto y comparativo entre un grupo de neonatos que recibirán r-HuEPO y suplemento de hierro, contra un grupo control histórico que no recibió r-HuEPO.

## **MATERIAL Y METODOS.**

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes que ingresaron al Hospital en el área de Neonatología.

**TIPO DE MUESTRA:** La muestra se asignó en 2 grupos: un Grupo A que recibió tratamiento, que se obtuvo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio; y un grupo B histórico que no recibió tratamiento, para este último se revisaron todos los expedientes de pacientes ingresados en 1998 y 1999 (que no fueron captados en el grupo A) en el área de Neonatología y se seleccionaron todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y contengan la información necesaria para el estudio, de estos realizaremos una muestra aleatoria al mismo número del grupo A.

**TIEMPO DE ESTUDIO:** Durante el período comprendido de Abril a Diciembre de 1999.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Se requirieron de 22 pacientes por grupo para poder determinar si existe un beneficio significativo de la administración de rHuEPO.

## **OBJETIVO.**

Valorar la utilidad de la Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para disminuir la incidencia de la anemia del prematuro.

## **HIPOTESIS.**

Si la Epo estimula la producción de eritrocitos, entonces la administración de Epo disminuye la anemia de los prematuros.

## **DISEÑO.**

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y retrospectivo, longitudinal, experimental, abierto y comparativo entre un grupo de neonatos que recibirán r-HuEPO y suplemento de hierro, contra un grupo control histórico que no recibió r-HuEPO.

## **MATERIAL Y METODOS.**

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes que ingresaron al Hospital en el área de Neonatología.

**TIPO DE MUESTRA:** La muestra se asignó en 2 grupos: un Grupo A que recibió tratamiento, que se obtuvo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio; y un grupo B histórico que no recibió tratamiento, para este último se revisaron todos los expedientes de pacientes ingresados en 1998 y 1999 (que no fueron captados en el grupo A) en el área de Neonatología y se seleccionaron todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y contengan la información necesaria para el estudio, de estos realizaremos una muestra aleatoria al mismo número del grupo A.

**TIEMPO DE ESTUDIO:** Durante el periodo comprendido de Abril a Diciembre de 1999.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Se requirieron de 22 pacientes por grupo para poder determinar si existe un beneficio significativo de la administración de rHuEPO.

## **OBJETIVO.**

Valorar la utilidad de la Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para disminuir la incidencia de la anemia del prematuro.

## **HIPOTESIS.**

Si la Epo estimula la producción de eritrocitos, entonces la administración de Epo disminuye la anemia de los prematuros.

## **DISEÑO.**

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y retrospectivo, longitudinal, experimental, abierto y comparativo entre un grupo de neonatos que recibirán r-HuEPO y suplemento de hierro, contra un grupo control histórico que no recibió r-HuEPO.

## **MATERIAL Y METODOS.**

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes que ingresaron al Hospital en el área de Neonatología.

**TIPO DE MUESTRA:** La muestra se asignó en 2 grupos: un Grupo A que recibió tratamiento, que se obtuvo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio; y un grupo B histórico que no recibió tratamiento, para este último se revisaron todos los expedientes de pacientes ingresados en 1998 y 1999 (que no fueron captados en el grupo A) en el área de Neonatología y se seleccionaron todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y contengan la información necesaria para el estudio, de estos realizaremos una muestra aleatoria al mismo número del grupo A.

**TIEMPO DE ESTUDIO:** Durante el período comprendido de Abril a Diciembre de 1999.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Se requirieron de 22 pacientes por grupo para poder determinar si existe un beneficio significativo de la administración de rHuEPO.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

**CRITERIOS DE INCLUSION:** Para el Grupo A: Edad gestacional menor de 34 semanas al nacimiento y peso menor de 1800 grs. Y para el Grupo B: los antes mencionados, además expedientes completos, administración de hierro y que se hubieran determinado Biometrías Hemáticas cada semana.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:** Para el Grupo A: Coagulación intravascular diseminada, hematocrito >59%, policitemia, anemia yatrógena, enfermedad hemolítica y enfermedades graves. Y para el Grupo B: expedientes incompletos, administración de eritropoyetina en algún momento de su estancia.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:** Para el Grupo A: Enfermedad grave o que no termine el tratamiento por egreso o cualquier otra causa.

## **VARIABLES.**

**DEPENDIENTES:** Niveles séricos de Hb, Hto, hematíes, CHCM, reticulocitos, transfusiones de paquete globular, días de estancia intrahospitalaria.

**INDEPENDIENTES:** Sexo, edad gestacional, edad de inicio de Epo, peso al nacimiento, al inicio del estudio y a su egreso, padecimientos previos.

## **PARAMETROS DE MEDICION.**

Se consideró anemia cuando los niveles de hemoglobina disminuían por abajo de 10 mg/dl.

En ambos grupos se midieron niveles de Hb, Hto, hematíes, CHCM cada semana durante el tiempo que duro el estudio, y reticulocitos al inicio y al final del estudio.

## **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.**

Se captaron todos los pacientes pretérminos que ingresaron al servicio de Neonatología que cumplieron los criterios ya descritos, se tomaron Hb, Hto, hematíes, CHCM y reticulocitos al ingreso del estudio como base, así como edad de vida y peso. A los pacientes del grupo A se les inició eritropoyetina a dosis de 200 U/kg de peso, por vía subcutánea, tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) durante 3 semanas o hasta su alta. El grupo B no recibió eritropoyetina. Cada semana se monitorizó con fórmula roja (Hb, Hto,

hematíes. CHCM) durante las 3 semanas que duró el estudio, y al final nueva determinación de reticulocitos.

Se transfundió paquete globular a los pacientes que presentaron Hb <10 g/dl a las 3-4 semanas de vida y Hb <8 g/dl después de las 4 semanas de vida ó niveles mayores de Hb con descompensación hemodinámica (taquicardia, taquipnea y hepatomegalia) o alguna enfermedad grave.

Se anotó si requirió alguna transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio.

Se anotaron todos los resultados en una hoja de recolección de datos (anexo 1).

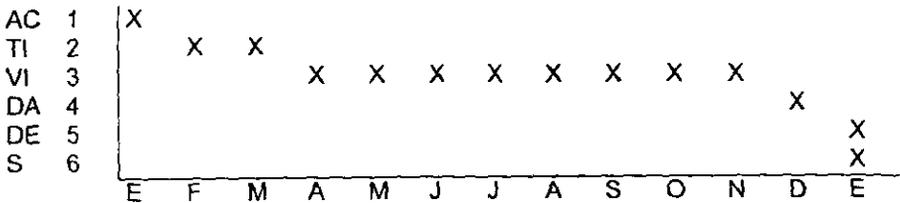
**HOJA DE CAPTURA DE DATOS.**

Ver Anexo 1.

**CRONOGRAMA.**

Fecha de inicio: 01-01-1999. Fecha de terminación 30-01-2000.

Gráfica de Gantt.



1. Revisión bibliográfica. (1 mes)
2. Elaboración del protocolo. (2 meses)
3. Captación de información. (8 meses)
4. Procesamiento y análisis de datos. (1 mes)
5. Elaboración del informe técnico final. (15 días)
6. Divulgación de los resultados. (15 días)

## RECURSOS.

### 1. Recursos Humanos.

Dr. Abelardo Chávez Laurel: Realizó la revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, y captación de la información, y recolección del grupo control, así como apoyo para realización de resultados, también realizó conjuntamente conclusión y discusión. Número de horas por semana fueron aproximadamente 5 hrs.

Dr. Gerardo Flores Nava: Revisó la elaboración del protocolo, coordinó durante todo el tiempo del estudio, y realizó los análisis estadísticos, y coordinación para conclusiones y discusión. Número de horas por semana 2hrs.

Dr. Johnny Saucedo Romero. Apoyó en la captación de datos y pacientes, así como la revisión de expedientes para el grupo control. Número de horas a la semana aproximadamente 2hrs.

### 2. Recursos Materiales.

Material	Costo	Proveedor	Uso
-Jeringas de insulina	\$116.15(caja 100p)	Cuadro básico	2cjas
-Torundas con alcohol 1bolsa	\$28.84(bolsa 100p)	Cuadro básico	
-r-HuEPO	\$3,800.00(cja 6fco de 4,000UI)	Cuadro básico	3cjas
-Biometrias Hemáticas*	\$8.00	Cuadro básico	132BH
-Refrigeración	-----	Existe en el Hospital	----
			Total: \$12,508.07m.n.

\*Cabe señalar que los pacientes pretérminos de estas características se monitorizan semanalmente con bióm. hemáticas para vigilar anemias e índices de infección (en el caso del Grupo B).

### 3. Recursos Financieros.

El Hospital cuenta con los recursos necesarios para atender a estos pacientes. La realización de Biometrias Hemáticas para determinar Hb, Hto, CHCM y reticulocitos fue en el laboratorio del mismo Hospital. La eritropoyetina se encuentra en el cuadro básico.

## VALIDACION DE DATOS.

Se utilizó estadística descriptiva para analizar las características clínicas iniciales de los pacientes de cada grupo por separado. Se observó el porcentaje de incremento o no de los niveles de Hb, Hto, hematíes, CHCM, reticulocitos y la necesidad de transfusión de paquete globular durante el tiempo que duró el estudio.

Para el análisis comparativo se utilizó estadística inferencial: chi cuadrada y t de students de acuerdo al caso, para poder determinar relaciones y diferencias estadísticamente significativas.

## CONSIDERACIONES ETICAS.

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud, título segundo, capítulo primero, artículo 17 fracción III, se considera como investigación con riesgo mayor al mínimo, adjunto la carta de consentimiento informado(ANEXOS).

## RESULTADOS.

Se ingresaron 22 pacientes al grupo A durante el tiempo del estudio, de estos se eliminaron 3 porque egresaron del Hospital antes de terminar el tratamiento de eritropoyetina. Para el grupo B se revisaron 1595 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología durante 1998 y 1999, sólo 36 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para este grupo control histórico, aleatorizando una muestra de 22 pacientes para obtener el mismo número que el grupo A. La edad gestacional fue igual de 32.3 en promedio en ambos grupos, días de vida extrauterina a su ingreso al estudio fue de 24 y 22, peso al ingreso al estudio fue 1391gr y 1406gr, y a su egreso de 1951gr y 1913gr, días de estancia intrahospitalaria de 45 y 47 en el grupo A y en el grupo B, respectivamente. Se observó diferencia de peso al nacimiento de 1326gr en el grupo A y 1403gr en el grupo B en promedio, pero no significativa con  $p=0.299$  (Tabla 1). No hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, en el grupo A 52.6% de hombres y 47.4% de mujeres, y en el grupo B 50% de cada sexo, con una  $p=0.868$  (Tabla 2, gráfica 1\*). Con respecto a las determinaciones iniciales de Hb de 11.8gr/dl y 13.2gr/dl, Hto de 34.8% y 39.3%, hematíes de 3.3mm<sup>3</sup>/dl y 3.8mm<sup>3</sup>/dl en promedio en el grupo A y B, respectivamente, se observaron niveles más altos de las mismas en el grupo control, siendo más evidente en la cuenta de hematíes con  $p=0.003$ , no así en la CHCM que fue prácticamente similar con 33.0% en el grupo A y 33.7% en el grupo B (Tabla 3, gráficas 2,3,4,5\*). En las determinaciones subsecuentes se observó descenso de los parámetros analizados en el grupo control, no así en el grupo de tratamiento que prácticamente se mantuvo en mismos rangos, con Hb 11.6gr/dl y 10.4gr/dl en promedio, de Hto 35.1% y 31.2% en el grupo A y B, con una diferencia significativa  $p=0.015$  y  $0.010$ , respectivamente. No se observó diferencia significativa en la cuenta de hematíes al final del estudio,  $p=0.123$  (Tabla 4 y 5, gráficas 2,3,4,5\*). También se observó un incremento evidente en el porcentaje de reticulocitos en el grupo A de 4 a 8.1% con respecto al grupo B que presentó descenso de 3.2 a 2.7%, con una

Para el análisis comparativo se utilizó estadística inferencial: chi cuadrada y t de students de acuerdo al caso, para poder determinar relaciones y diferencias estadísticamente significativas.

## CONSIDERACIONES ETICAS.

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud, título segundo, capítulo primero, artículo 17 fracción III, se considera como investigación con riesgo mayor al mínimo, adjunto la carta de consentimiento informado(ANEXOS).

## RESULTADOS.

Se ingresaron 22 pacientes al grupo A durante el tiempo del estudio, de estos se eliminaron 3 porque egresaron del Hospital antes de terminar el tratamiento de eritropoyetina., Para el grupo B se revisaron 1595 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología durante 1998 y 1999, sólo 36 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para este grupo control histórico, aleatorizando una muestra de 22 pacientes para obtener el mismo número que el grupo A. La edad gestacional fue igual de 32.3 en promedio en ambos grupos, días de vida extrauterina a su ingreso al estudio fue de 24 y 22, peso al ingreso al estudio fue 1391gr y 1406gr, y a su egreso de 1951gr y 1913gr, días de estancia intrahospitalaria de 45 y 47 en el grupo A y en el grupo B, respectivamente Se observó diferencia de peso al nacimiento de 1326gr en el grupo A y 1403gr en el grupo B en promedio, pero no significativa con  $p=0.299$  (Tabla 1). No hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, en el grupo A 52.6% de hombres y 47.4% de mujeres, y en el grupo B 50% de cada sexo, con una  $p=0.868$  (Tabla 2, gráfica 1\*). Con respecto a las determinaciones iniciales de Hb de 11.8gr/dl y 13.2gr/dl, Hto de 34.8% y 39.3%, hematies de 3.3mm<sup>3</sup>/dl y 3.8mm<sup>3</sup>/dl en promedio en el grupo A y B, respectivamente, se observaron niveles más altos de las mismas en el grupo control, siendo más evidente en la cuenta de hematies con  $p=0.003$ , no así en la CHCM que fue prácticamente similar con 33.0% en el grupo A y 33.7% en el grupo B (Tabla 3, gráficas 2,3,4,5\*). En las determinaciones subsecuentes se observó descenso de los parámetros analizados en el grupo control, no así en el grupo de tratamiento que prácticamente se mantuvo en mismos rangos, con Hb 11.6gr/dl y 10.4gr/dl en promedio, de Hto 35.1% y 31.2% en el grupo A y B, con una diferencia significativa  $p=0.015$  y  $0.010$ , respectivamente. No se observó diferencia significativa en la cuenta de hematies al final del estudio,  $p=0.123$  (Tabla 4 y 5, gráficas 2,3,4,5\*). También se observó un incremento evidente en el porcentaje de reticulocitos en el grupo A de 4 a 8.1% con respecto al grupo B que presentó descenso de 3.2 a 2.7%, con una

$p=0.0001$ (Tabla 6, gráfica 6\*). Se hemotransfundieron sólo 4 (21%) pacientes del grupo A, y en el grupo B 11 pacientes (50%), así como el número de veces requeridas en algunos pacientes con una  $p=0.058$ , pero si evidente significancia clínica (Tabla 7, gráfica 7\*), no hubo diferencia significativa en cuanto a cantidad de sangre extraída durante el estudio para exámenes de laboratorios. Se realizó análisis comparativo de las patologías de ambos grupos no siendo significativo (Tabla 8). Los padecimientos más frecuentes encontrados fueron en primer lugar, SDR; en segundo, sepsis y en tercero, asfisia perinatal (Tabla 8). No se observaron reacciones adversas debidas a la administración de r-HuEPO.

\*Las gráficas se encuentran al final.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes.

VARIABLES	GRUPO A			GRUPO B			Valor p
	Media+DS	Mínimo	Máximo	Media+DS	Mínimo	Máximo	
Edad gestacional	32.3 + 1.2	30	34	32.3 + 1.6	29	34	0.996
Peso al nacimiento	1326 + 246	800	1800	1403 + 222	900	1800	0.299
Edad de inicio Epo	24 + 11	11	47	22 + 11	8	61	0.569
Peso al inicio Epo	1391 + 164	970	1690	1406 + 199	1000	1800	0.796
Días de estancia	45 + 14	29	76	47 + 14	22	83	0.707
Peso al egreso	1951 + 127	1700	2270	1913 + 109	1750	1770	0.309

TABLA 2. Distribución de sexos en ambos grupos.

SEXO	GRUPO A	n=19 (%)	GRUPO B	n=22 (%)	Valor p
Masculino	10	52.6%	11	50%	0.868
Femenino	9	47.4%	11	50%	

TABLA 3. Resultados de la Biometría Hemática al ingreso al estudio.

Biometría Hemática	GRUPO A			GRUPO B			Valor p
	Media+DS	Mínimo	Máximo	Media+DS	Mínimo	Máximo	
Hb 0	11.8 + 2.1	8.8	17.2	13.2 + 1.9	9.2	16.9	0.031
Hto 0	34.8 + 6.1	26.6	49.0	39.3 + 5.5	27.7	48.8	0.017
Hematies 0	3.3 + 0.5	2.5	4.5	3.8 + 0.5	2.8	4.8	0.003
CHCM 0	33.0 + 2.0	28.4	35.8	33.7 + 0.7	32.2	34.0	0.132

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 4. Resultados de la Biometría Hemática en la 1ª semana del estudio.

	GRUPO A			GRUPO B			
Biometría Hemática	Media+DS	Mínimo	Máximo	Media+DS	Mínimo	Máximo	Valor p
Hb 1	11.0 + 2.1	8.5	16.3	11.5 + 1.7	8.0	14.9	0.405
Hto 1	32.8 + 6.1	24.9	46.9	34.4 + 4.7	23.8	43.4	0.349
Hemáties 1	3.2 + 0.5	2.3	4.3	3.4 + 0.4	2.3	4.3	0.000
CHCM 1	33.3 + 1.2	29.2	34.7	33.5 + 0.8	31.7	35.1	0.529

TABLA 5. Resultados de la Biometría Hemática al final del estudio.

	GRUPO A			GRUPO B			
Biometría Hemática	Media+DS	Mínimo	Máximo	Media+DS	Mínimo	Máximo	Valor p
Hb 2	11.6 + 1.8	8.5	15.4	10.4 + 1.2	8.6	13.5	0.015
Hto 2	35.1 + 5.6	24.9	47.7	31.2 + 3.5	26.3	38.4	0.010
Hemáties 2	3.4 + 0.5	2.3	4.3	3.2 + 0.3	2.7	4.1	0.123
CHCM 2	32.9 + 1.3	29.2	35.0	33.5 + 0.8	32.3	35.1	0.079

TABLA 6. Resultado de los Reticulocitos.

	GRUPO A			GRUPO B				
Reticulocitos	Media+DS	Mínimo	Máximo	Reticulocitos	Media+DS	Mínimo	Máximo	Valor p
Ingreso(n=16)	4.0 + 2.3	1.3	9.0	Ingreso(n=6)	3.2 + 3.2	0.2	9.5	0.521
Egreso (n=17)	8.1 + 2.5	4.5	14.0	Egreso (n=5)	2.7 + 1.5	0.7	5	0.0001

TABLA 7. Número de pacientes transfundidos en cada grupo.

	GRUPO A	n=19 (%)	GRUPO B	n=22 (%)	Valor p
Transfusiones	4	21.0	11	50	0.058

TABLA 8. Padecimientos previos al estudio de los pacientes.

Enfermedad	GRUPO A n=19 (%)	GRUPO B n=22 (%)	Valor p
DNT in útero(1)	9 (47.3)	4 (18.1)	NS
SDR(2)	11 (57.8)	11(50)	NS
Asfixia	6 (31.5)	11 (50)	NS
Sepsis	10 (52.6)	11 (50)	NS
Ictericia	6 (31.5)	5 (22.7)	NS
Alterc. H-E(3)	5 (26.3)	9 (40.9)	NS
Alterc. A-B(4)	8 (42.1)	8 (36.3)	NS
Atelectasia	4 (21.0)	11 (50)	NS
Anemia	7 (36.8)	6 (27.2)	NS
HMP(5)	8 (42.1)	6 (27.2)	NS

1. Desnutrido; 2. Distrés respiratorio; 3. Hidroelectrolíticas;  
4. Acido-base; 5. Hijo de madre preeclámpica  
NS= No significativo

## **DISCUSION.**

Los resultados de este trabajo demuestran que los pacientes que recibieron eritropoyetina tuvieron menos incidencia de anemia del prematuro, básicamente en relación a que los niveles de hemoglobina y hematócrito mostraron poco descenso durante el tiempo que duró el tratamiento. Esto repercute en otro beneficio muy importante que es el evitar que los pacientes requieran transfusión de concentrado eritrocitario para reponer la pérdida de hemoglobina, con esto viene aparejado un beneficio en cuanto costos, también se evita la transmisión de algunos agentes infecciosos virales, además es bien conocido que la transfusión puede inhibir o deprimir a la médula ósea por lo que la recuperación de la misma es lenta y puede perpetuarse la anemia.

Los resultados son similares a los estudios previos (3,4, 7-9, Grete), en algunos han medido folatos en los eritrocitos encontrando niveles altos (4). También niveles de hierro sérico y ferritina observando poco descenso en las primeras 3 semanas y un aumento franco al término de 6 semanas con eritropoyetina (7-9). Nosotros habíamos planeado tomar dichos niveles también al planear el estudio, sin embargo nuestro laboratorio no cuenta con microtécnica para dichos estudios, por lo que el volumen de sangre que tendríamos que extraer sería muy alto y esto provocaría anemia en los pacientes por lo que decidimos no tomar esos estudios.

Otros autores demostraron que la asociación de EPO con hierro endovenoso tiene un efecto sinérgico con lo que lograron disminuir aún más la cantidad de pacientes que requirieron transfusión de paquete globular que con la EPO sola o con hierro oral (1,8,10).

Respecto a la dosis, el último estudio del grupo europeo de estudio de eritropoyetina no demostró beneficio con unas dosis más alta que la utilizada en la mayoría de los estudios, incluyendo el nuestro (12).

Por lo tanto, con nuestros resultados podemos recomendar el uso de eritropoyetina en neonatos prematuros que ya han salido de algún padecimiento agudo ya que les evitará la aparición de anemia del prematuro y, por lo tanto, se evitará la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios.

En resumen, nuestros resultados confirman lo que otros estudios han reportado en cuanto a que la eritropoyetina exógena disminuye la incidencia de anemia y evita la transfusión de concentrados eritrocitarios en los prematuros de muy bajo peso.

## **CONCLUSIONES.**

La eritropoyetina humana subcutánea de acuerdo a resultados de nuestro estudio si es útil para evitar la anemia del prematuro y, en consecuencia, disminuye la frecuencia de hemotransfusiones.

## **DISCUSION.**

Los resultados de este trabajo demuestran que los pacientes que recibieron eritropoyetina tuvieron menos incidencia de anemia del prematuro, básicamente en relación a que los niveles de hemoglobina y hematócrito mostraron poco descenso durante el tiempo que duró el tratamiento. Esto repercute en otro beneficio muy importante que es el evitar que los pacientes requieran transfusión de concentrado eritrocitario para reponer la pérdida de hemoglobina, con esto viene aparejado un beneficio en cuanto costos, también se evita la transmisión de algunos agentes infecciosos virales, además es bien conocido que la transfusión puede inhibir o deprimir a la médula ósea por lo que la recuperación de la misma es lenta y puede perpetuarse la anemia.

Los resultados son similares a los estudios previos (3,4, 7-9, Grete), en algunos han medido folatos en los eritrocitos encontrando niveles altos (4). También niveles de hierro sérico y ferritina observando poco descenso en las primeras 3 semanas y un aumento franco al término de 6 semanas con eritropoyetina (7-9). Nosotros habíamos planeado tomar dichos niveles también al planear el estudio, sin embargo nuestro laboratorio no cuenta con microtécnica para dichos estudios, por lo que el volumen de sangre que tendríamos que extraer sería muy alto y esto provocaría anemia en los pacientes por lo que decidimos no tomar esos estudios.

Otros autores demostraron que la asociación de EPO con hierro endovenoso tiene un efecto sinérgico con lo que lograron disminuir aún más la cantidad de pacientes que requirieron transfusión de paquete globular que con la EPO sola o con hierro oral (1,8,10).

Respecto a la dosis, el último estudio del grupo europeo de estudio de eritropoyetina no demostró beneficio con unas dosis más alta que la utilizada en la mayoría de los estudios, incluyendo el nuestro (12).

Por lo tanto, con nuestros resultados podemos recomendar el uso de eritropoyetina en neonatos prematuros que ya han salido de algún padecimiento agudo ya que les evitará la aparición de anemia del prematuro y, por lo tanto, se evitará la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios.

En resumen, nuestros resultados confirman lo que otros estudios han reportado en cuanto a que la eritropoyetina exógena disminuye la incidencia de anemia y evita la transfusión de concentrados eritrocitarios en los prematuros de muy bajo peso.

## **CONCLUSIONES.**

La eritropoyetina humana subcutánea de acuerdo a resultados de nuestro estudio si es útil para evitar la anemia del prematuro y, en consecuencia, disminuye la frecuencia de hemotransfusiones.

## BIBLIOGRAFIA.

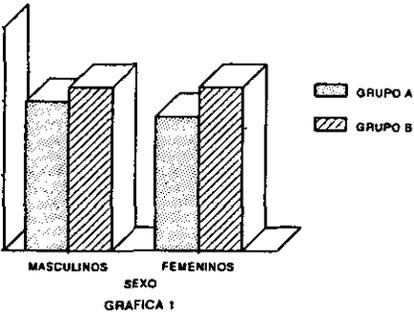
1. Carnielli VP, Da Rioli R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Jul; 79(1):F44-F48.
2. Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Whitelaw A, Liestol K, Lindemann R, et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993 Jul; 69(1):19-23.
3. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Li WY, et al. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr* 1992 Apr; 120(4):586-592.
4. Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993 Mar; 68(3):291-296.
5. Brown MS, Shapiro H. Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1996 Apr; 128(4):512-517.
6. Rutherford CJ, Schneider TJ, Dempsey H, Kirn DH, Brugnara C, Goldberg MA. Efficacy of different dosing regimens for recombinant human erythropoietin in a simulated perisurgical setting: the importance of iron availability in optimizing response. *Am J Med* 1994 Feb; 96(2):139-145.
7. Shannon KM, Keith III JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995 Jan; 95(1):1-8.
8. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996 Aug; 129(2):258-263.
9. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, Thompson D, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1997 Jun; 118(6):949-955.
10. Carnielli V, Montini G, Da Rioli R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992 Jul; 121(1):98-102.

11. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994 Jun; 93(6):918-923.

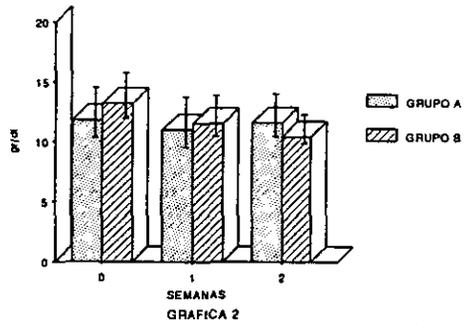
12. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, et al. High versus low -dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132:866-70.

## \* GRAFICAS

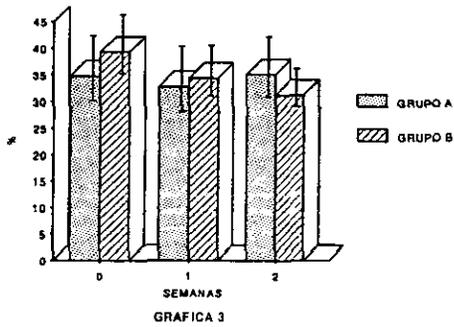
DISTRIBUCION DE SEXOS  
EN AMBOS GRUPOS



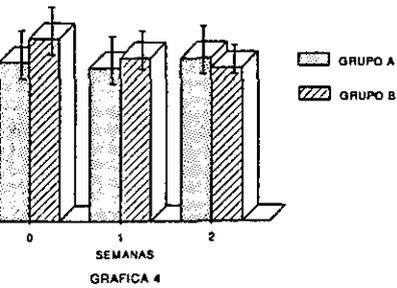
NIVELES DE HEMOGLOBINA  
(MEDIA Y DESVIACION ESTANDART)



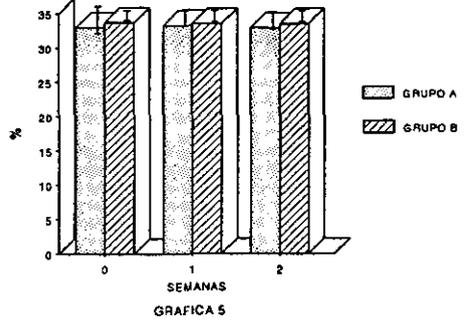
HEMATOCRITO  
(MEDIA Y DESVIACION ESTANDART)



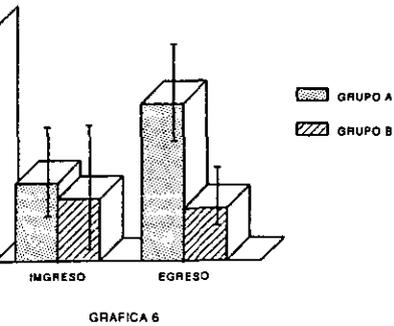
**HEMATIES**  
(MEDIA Y DESVIACION ESTANDART)



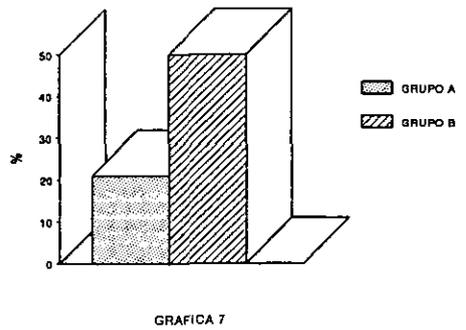
**CHCM**  
(MEDIA Y DESVIACION ESTANDART)



**RETICULOCITOS**  
(MEDIA Y DESVIACION ESTANDART)



**TRANSFUSIONES**





## AUTORIZACION DE PROTOCOLO.

Por medio de la presente certifico que he decidido dejar participar libre y voluntariamente a mi hijo(a) \_\_\_\_\_ en el Protocolo Uso de Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pretérminos.

Se me ha explicado la naturaleza del estudio y sobre los potenciales beneficios, riesgos, inconvenientes y probables molestias clínicas derivadas de su participación en dicho estudio. También se me ha informado que durante el procedimiento del estudio estará estrechamente vigilado.

El médico investigador se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento que se realice sobre la persona de mi hijo, así como responder a cualquier pregunta y aclarar todas mis dudas que surjan acerca de los métodos que se llevarán a cabo.

Así mismo, se me ha informado que conservo el derecho de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento si así lo creo conveniente, sin que esto afecte la atención médica que se le brinde.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Padre  
ó Tutor

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Inves-  
tigador