



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**ERITROPOYETINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
NEOPLASIA NO HEMATOLOGICA Y ANEMIA
SECUNDARIA A USO DE QUIMIOTERAPIA.**

ALUMNO:

JOSE DEL CARMEN DE LA CRUZ PEREZ.

DIRECTORES:

**DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2013



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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**ERITROPOYETINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
NEOPLASIA NO HEMATOLOGICA Y ANEMIA
SECUNDARIA A USO DE QUIMIOTERAPIA.**

ALUMNO:

JOSE DEL CARMEN DE LA CRUZ PEREZ.

DIRECTORES:

**DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: José del Carmen de la Cruz Pérez.

FECHA: AGOSTO DE 2013

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2013.

Agradecimientos.

A Dios.

Por la maravillosa experiencia de la vida, por regalarme la sabiduría, la fortaleza, por tu compañía en los momentos difíciles y por haberme permitido llegar a esta meta.

A mis padres.

Con profundo agradecimiento por todo su amor, su cariño y su comprensión, por impulsarme siempre a ser mejor como ser humano, por su gran esfuerzo y su valiosa ayuda en la construcción de mi proyecto de vida.

A mis hermanas.

Por su apoyo incondicional en todo momento y por sus motivaciones y buen sentido del humor que muchas veces me liberaron de las presiones y el estrés; y por ser un gran ejemplo de lucha y esfuerzo.

A mi familia.

Para quienes necesitaría más de mil páginas para agradecer uno a uno, lo valioso de su existencia y su gran apoyo, con mucho cariño para cada uno de ellos.

A los que se fueron pero que su espíritu sigue acompañándome y que siempre fueron para mí, ejemplo de vida y testimonio de lucha y esfuerzo por lograr lo que se quiere.

A ti que...

Eres el Rayo de luz que ilumina con su sonrisa cada Kilómetro que recorrí en la vida y lo llenas de Amor.

A los niños.

Por ser los verdaderos maestros y el motor que motivó este trabajo.

A mis directores de tesis

A la doctora Citlalli por su apoyo, su dedicación y su gran entusiasmo en el presente trabajo, al doctor Borbolla por su paciencia y el apoyo brindado para la realización del presente.

A mis amigos que siempre están presentes y a quienes siempre llevo en un rincón del corazón, y a cada una de las personas que directa o indirectamente han sido parte importante en mi vida, en mi formación y me han ayudado a llegar a esta meta.

INDICE

| | | |
|--------------|--|-----------|
| I. | RESUMEN | 1 |
| II. | ANTECEDENTES | 2 |
| III. | MARCO TEORICO | 7 |
| IV. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| V. | JUSTIFICACION | 14 |
| VI. | OBJETIVOS | 15 |
| | a. Objetivo general | 15 |
| | b. Objetivos específicos | 15 |
| VII. | HIPOTESIS | 16 |
| VIII. | METODOLOGIA | 17 |
| | a. Diseño del estudio. | 17 |
| | b. Unidad de observación. | 17 |
| | c. Universo de Trabajo. | 17 |
| | d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo. | 17 |
| | e. Definición y operacionalización de las variables. | 18 |
| | f. Estrategia de trabajo clínico | 20 |
| | g. Criterios de inclusión. | 21 |
| | h. Criterios de exclusión | 21 |
| | i. Criterios de eliminación | 21 |
| | j. Métodos de recolección y base de datos | 22 |
| | k. Análisis estadístico | 22 |
| | l. Consideraciones éticas | 22 |
| IX. | RESULTADOS | 24 |
| X. | DISCUSION | 28 |
| XI. | CONCLUSIONES | 29 |
| XII. | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 30 |
| XIII. | ORGANIZACION | 31 |
| XIV. | EXTENSION | 31 |
| XV. | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 32 |
| | ANEXOS | 33 |

I. RESUMEN

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, de etiología multifactorial. La anemia inducida por el tratamiento con agentes quimioterapéuticos es producto de la activación de citocinas inflamatorias derivadas de la neoplasia lo que se traduce en una producción inadecuada de eritropoyetina (EPO). Normalmente, la eritropoyetina estimula la proliferación de células progenitoras eritroides y la anemia asociada a neoplasia es similar a la que se produce en enfermedades crónicas.

Objetivo general

Valorar la eficacia de la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con neoplasia no hematológica y anemia secundaria a uso de quimioterapia.

Metodología.

Se realiza un estudio cuasi-experimental de tipo prospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron en el estudio pacientes pediátricos anémicos con neoplasias no hematológicas sometidos a tratamiento con quimioterapia. Nueve pacientes fallecieron antes del estudio, tres abandonaron el tratamiento y sólo ocho continuaron con su tratamiento, los cuales fueron incluidos en el estudio

Resultados. El 25% corresponde al sexo femenino con una media de edad de 8.8 años. La media del peso 28.52 ± 14.33 kilogramos, talla 1.28 ± 0.23 metros. Los medicamentos antineoplásicos que se emplearon fueron carboplatino 15%, etoposido 30%, ifosfamida 20%, ciclofosfamida 15% y vincristina 20%.

Los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia previamente a la inclusión en el estudio. El 75% de los pacientes presentó anemia normocítica normocromica. La hemoglobina media inicial fue de 9 g/dL y final de 10.4 g/dL con una variación de 1.4 g/dL; asimismo hematócrito inicial de 26.46% y final de 30.94%, variación de 4.47%. Se correlacionó la hemoglobina inicial con el similar final, encontrando diferencia significativa ($t=2.29$; $gl = 7$; $p=0.05$); asimismo, el hematocrito inicial con el final encontrando diferencia significativa ($t=2.65$; $gl= 7$; $p= 0.033$).

Conclusiones

En este grupo de pacientes con neoplasias no hematológicas se demostró la eficacia del uso de la eritropoyetina. Los tumores sólidos más encontrados fueron los de sistema nervioso central, seguido de rabdomiosarcoma.

Palabras clave: anemia, neoplasias no hematológicas, eritropoyetina.

II. ANTECEDENTES

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, sin embargo, es difícil identificar una causa única, debido a su etiología multifactorial. La anemia inducida por el tratamiento con agentes quimioterapéuticos se produce como resultado de daño en la médula ósea; el tipo más común de anemia se produce principalmente como resultado de la activación de citocinas inflamatorias por parte de la neoplasia, en cuyo caso se piensa que puede provocar una producción inadecuada de eritropoyetina (EPO), la cual suprime la proliferación de células progenitoras eritroides y se presenta como anemia de la enfermedad crónica ^[1].

El diagnóstico de anemia se realiza con un nivel de hemoglobina sérica menor a 12 g/dL. Según la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional del Cáncer, la anemia puede ser considerada como leve (10-11.9 g/dL), moderada (8-10 g/dL) o grave (6.5-7.9 g/dL) y por debajo de 6.5 g/dL existe el riesgo de evolución fatal. La anemia asociada al cáncer suele ser normocítica normocrómica y anemia hipoproliferativa con un nivel bajo o normal del recuento de reticulocitos en relación al grado de anemia. En la mayoría de los casos la anemia se asocia con una pobre utilización del hierro, con reducción del hierro en la sangre y saturación de transferrina baja, esto a pesar de un nivel de ferritina normal.

Numerosos estudios han reportado la frecuencia de anemia en el paciente con cáncer, cuyo grado depende del tipo de neoplasia y del tratamiento empleado. La quimioterapia puede inducir anemia, especialmente con protocolos que incluyen derivados del Platino.

La incidencia general de la anemia durante la quimioterapia o la radioterapia es del 54% (39% leve, 14% moderada y 1% grave). La incidencia es mayor en los pacientes con cáncer de pulmón (71%) y aumenta con el número de ciclos de quimioterapia ^[2]. Se puede observar un grado de anemia incluso antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia. La apariencia de la médula ósea y de las células progenitoras eritroides en los pacientes con cáncer y su respuesta a la eritropoyetina endógena es similar a la de los pacientes sin cáncer. La anemia asociada al cáncer no es diferente de la anemia observada en pacientes con otras enfermedades crónicas, en la que la supresión de la producción de eritrocitos se debe tanto a la inhibición de la eritropoyesis como a la disminución de la producción de eritropoyetina mediada por citocinas inflamatorias.

Según el estudio ECAS [*European Cancer American Survey*], hasta un 70% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia durante la evolución de la enfermedad. Las neoplasias malignas se acompañan con frecuencia de anemia, la cual se puede exacerbar con la quimioterapia, radioterapia, infecciones, desnutrición, hemorragias y la infiltración de la médula ósea por la neoplasia ^[3].

En cuanto a la incidencia de la anemia en pacientes oncológicos, ésta depende fundamentalmente del tipo de tumor, del estadiaje, del tipo e intensidad de la quimioterapia y/o radioterapia empleada y de las complicaciones del tratamiento, tales como infecciones o sepsis.

La anemia presenta un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con cáncer, afectando numerosas funciones del organismo. Clínicamente, la disminución en el nivel de hemoglobina está acompañada por la presencia de astenia y adinamia, así como debilidad general que conduce a una reducción en la capacidad de asumir las tareas diarias. Esta situación genera ansiedad, irritabilidad y una pérdida global de motivación en el paciente. Más del 80% de los pacientes anémicos se quejan de fatiga.

Se ha sugerido que la corrección de la anemia mejora la calidad de vida y contribuye a incrementar la supervivencia en los pacientes con cáncer, en particular en el caso de enfermedad diseminada. La supervivencia de los pacientes con cáncer con algún grado de anemia se reduce, esto se ha observado en varios tipos de cáncer (pulmón, cabeza y cuello, linfomas). El riesgo de desenlaces fatales aumenta del 19 al 75% en los pacientes anémicos, dependiendo de la extensión de la enfermedad. Sin embargo, en general es difícil distinguir si la anemia es o no la causa directa de una menor supervivencia. Los estudios indican que la anemia puede ser un factor predictivo independiente de la respuesta al tratamiento. La hipoxia es una de las principales consecuencias de la anemia ocasionada por neoplasia, este fenómeno puede explicar, al menos en

parte, la menor eficacia de la radioterapia y/o quimioterapia, debido a que la hipoxia provoca un estado refractario de las células cancerígenas a la radioterapia y quimioterapia, además de que la hipoxia puede inducir neoangiogénesis y así contribuir al crecimiento y progresión tumoral [4].

La infiltración del tumor en la médula ósea conduce a la sustitución del tejido sano por células neoplásicas, que provocan una producción defectuosa de todos los componentes de la sangre, incluidos los glóbulos rojos. La quimioterapia produce un efecto similar, ya que actúa frenando la multiplicación tanto de células tumorales como de médula ósea intacta. La mielosupresión suele ser el mecanismo principal responsable de la anemia debida a quimioterapia.

En los niños con neoplasias no hematológicas, la disminución de la producción de eritrocitos se relaciona principalmente a la sustitución de la médula ósea por células malignas, lo que resulta en un menor nivel de hemoglobina y la presencia de signos clínicos de anemia. La anemia relacionada con infiltración de la médula ósea es fundamentalmente más frecuente en el momento del diagnóstico o cuando se produce una recaída, mientras que la quimioterapia ocasiona una menor actividad eritropoyética [5].

En algunos casos coexiste toxicidad renal que conduce a un déficit de la producción renal de eritropoyetina, como es el caso de los derivados del Platino, lo que ayudaría a explicar la frecuencia de anemia en pacientes con cáncer de pulmón, ovario y cabeza-cuello que reciben este tratamiento de manera regular.

Hasta los años 90 la anemia asociada a quimioterapia se trató con transfusiones sanguíneas, muy útiles en los casos más urgentes y graves pero con algunas desventajas, como la propensión a desarrollar efectos inmunológicos e infecciones en el paciente, y por otra parte su condición de recurso limitado en algunos sitios, sin olvidar el rechazo que producen en algunos pacientes debido a factores culturales o religiosos. [6].

III. MARCO TEÓRICO

La anemia asociada a los procesos neoplásicos puede ser debida a múltiples causas. No obstante, aunque en la mayor parte de los pacientes tiene un origen multifactorial, en un momento determinado puede predominar una causa sobre la otra.

La anemia secundaria al tratamiento con quimioterapia afecta a un alto porcentaje de los pacientes con neoplasias no hematológicas. De acuerdo a la revisión realizada por Engert, más del 60% de los pacientes requiere transfusiones sanguíneas durante o después del tratamiento. Aunque el uso de transfusiones de glóbulos rojos es todavía bastante común en el tratamiento de la anemia, esta terapia tiene una serie de inconvenientes, incluso hoy en día el riesgo de transmisión de infecciones virales y bacterianas no se puede descartar. En 256 informes de muertes asociadas a transfusiones, recibida por la Food and Drug Administration (FDA) entre 1976 y 1985, la mayoría (51%) fueron causadas por hemólisis aguda debido a la incompatibilidad AB0. Otras causas incluyen lesiones pulmonares, hemólisis retardada, infecciones bacterianas y reacciones de injerto contra huésped. Las transfusiones también pueden causar inmunosupresión.

Con la introducción de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en Oncología hace aproximadamente 10 años, se dispone de una alternativa a la transfusión de glóbulos rojos. Además de la mejoría de los síntomas de anemia, el

uso de eritropoyetina también podría influir en la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes ^[7].

La eritropoyetina es una glicoproteína plasmática con peso molecular de 34 KDa que estimula la eritropoyesis y actúa además sobre otras células de la sangre como los granulocitos, linfocitos, megacariocitos y macrófagos, y sobre otros tejidos como el cerebro y el miocardio. En estos últimos la eritropoyetina tiene una función protectora.

Durante la vida fetal el hepatocito es la principal célula productora de eritropoyetina y, después del nacimiento, la eritropoyetina se produce fundamentalmente en el riñón y en menor medida, en el hígado y otros tejidos.

El suministro de oxígeno a las células de la corteza renal productoras de eritropoyetina regula la secreción de esta hormona. Cuanto menor es el aporte de oxígeno, mayor es la secreción de eritropoyetina. El aporte de oxígeno al riñón puede disminuir en diferentes circunstancias, como cuando existe hipoxemia, disminuyendo la presión de oxígeno, o cuando la hemoglobina presenta una afinidad anómala al oxígeno y en casos de isquemia renal. En este último caso, no obstante, se requiere una reducción muy importante del flujo sanguíneo renal para que aumente la producción de eritropoyetina, ya que la corteza renal recibe normalmente un exceso de sangre y la extracción de oxígeno es pequeña.

Normalmente, el promotor del gen de la eritropoyetina en el riñón es inhibido por el factor GATA-2 en condiciones de adecuada oxemia. El factor GATA-2 disminuye en condiciones de hipoxia. Durante la hipoxia el principal mecanismo que activa la transcripción del gen es un *enhancer* activado por los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIFs). El factor HIF-2 es el principal factor de transcripción implicado en la expresión de la eritropoyetina. Este factor es activado por la sirtuina-1, un factor implicado en la supervivencia celular y la longevidad.

La eritropoyetina es un factor antiapoptótico para las células progenitoras de la serie roja. En presencia de eritropoyetina proliferan y experimentan diferenciación. Al cabo de 3 o 4 días de actuar la eritropoyetina, empieza a observarse el incremento de reticulocitos. La eritropoyesis se incrementa también por acción de la testosterona, la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1(IGF-1).

La principal función de la eritropoyetina es mantener el número de eritrocitos y la concentración normal de hemoglobina en sangre y recuperar los valores normales después de una hemorragia. Una pérdida aguda de 0.5 litros de sangre en el cuerpo no incrementa de forma notable el nivel de eritropoyetina en plasma. No obstante, la concentración plasmática de eritropoyetina aumenta exponencialmente cuando la hemoglobina disminuye por debajo de 12,5 g/dL, siempre que no exista una enfermedad renal, proceso inflamatorio o neoplasias.

Bajo el efecto de la eritropoyetina, si los sustratos para la síntesis de hemoglobina y para las divisiones celulares son adecuados, la eritropoyesis puede incrementarse hasta 5 veces en el curso de 1-2 semanas ^[8].

De acuerdo a lo reportado en los estudios realizados, aunque limitados por el número reducido de pacientes incluidos, las necesidades de transfusión de glóbulos rojos son significativamente más bajas si los pacientes reciben eritropoyetina recombinante humana. Es lógico suponer que al aumentar el nivel de hemoglobina y mejorar con ello los síntomas de anemia, el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana contribuye a una mejor calidad de vida para estos pacientes ^[9].

Con el fin de regular el tratamiento con eritropoyetina, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y, más recientemente, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) desarrollaron normas sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con cáncer.

Actualmente se encuentran en investigación diferentes regímenes de administración de eritropoyetina, incluyendo una dosificación menos frecuente pero con una dosis mayor, para aumentar la eficacia del tratamiento y facilitar el cumplimiento por parte del paciente. ^[7].

El uso de eritropoyetina recombinante humana se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con anemia asociada a quimioterapia y una concentración de hemoglobina menor a 10 g/dL, para disminuir las transfusiones sanguíneas. La transfusión de glóbulos rojos sigue siendo una opción, dependiendo de la gravedad de la anemia o de las circunstancias clínicas del paciente ^[10].

Muchos estudios señalan que el tratamiento de la anemia relacionada con cáncer con eritropoyetina recombinante humana, con o sin quimioterapia y/o radioterapia, presenta un índice de respuesta del 60-70%, definido como un incremento de 2 g/dl o más de hemoglobina, y una reducción de los requerimientos transfusionales hasta de un 36%.

Lo anterior se traduce en una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, independientemente de la respuesta del tumor al tratamiento con quimioterapia y del tipo de neoplasia ^[11,12].

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia es una complicación frecuente en el paciente oncológico que puede ocurrir en 30-90% de los casos. Ésta también es causa frecuente de morbilidad y puede contribuir a incrementar la mortalidad en esta población. Las células neoplásicas activan el sistema inmunológico del paciente, particularmente los macrófagos, incrementando la liberación de citocinas. La respuesta inflamatoria afecta la producción de eritropoyetina, suprimiendo la formación de colonias eritroides.

A pesar de que la anemia en pacientes con neoplasias no hematológicas puede o no estar presente en el momento del diagnóstico, es probable que aparezca a lo largo de la evolución de la enfermedad debido a múltiples causas, dentro de las cuales se encuentran las secundarias al uso de quimioterapia y la producción endógena inadecuada de eritropoyetina.

La mayoría de los pacientes en tratamiento con quimioterapia reciben numerosas transfusiones sanguíneas encaminadas a mantener un adecuado nivel de hemoglobina. Sin embargo, dichas transfusiones no están exentas de riesgos ni de prejuicios religiosos.

En los últimos años, y una vez comprobadas la eficacia y tolerancia de los pacientes con insuficiencia renal, entre otras patologías, han surgido numerosos

estudios que utilizan eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) en el tratamiento de anemia en pacientes oncológicos adultos, obteniendo resultados aceptables. Existen pocos trabajos publicados en pacientes pediátricos, por lo cual se realiza este estudio para valorar la eficacia de eritropoyetina y contribuir a disminuir el número de transfusiones y los riesgos asociados.

Pregunta de investigación:

¿Resulta eficaz el uso de Eritropoyetina en pacientes pediátricos con neoplasia no hematológica y anemia secundaria al uso de quimioterapia?

V. JUSTIFICACIÓN

Se recibieron en el 2012, en la unidad oncológica del hospital del niño, 22 casos de neoplasias no hematológicas; de estos entre el 40 y 90% tendrán algún grado de anemia, mismo que requerirán de tratamiento para su corrección oportuna. Debido a lo anterior, se aplicara eritropoyetina recombinante humana subcutánea a razón de 450 unidades internacionales por kilogramo de peso, en pacientes pediátricos con neoplasias no hematológicas y anemia secundaria al tratamiento con quimioterapia con el fin de reducir los riesgos de la transfusión sanguínea y mejorar los niveles de hemoglobina en estos pacientes; puesto que de manera regular la anemia en estos pacientes se trata con transfusiones de concentrados eritrocitarios. El propósito de este estudio es disminuir el número de transfusiones previniendo así los riesgos que conllevan, que incluyen infecciones, reacciones hemolíticas, reacciones de anafilaxia, entre otras. Este estudio se realizará en la Unidad de Oncología mediante la aplicación de una dosis única de eritropoyetina recombinante humana.

VI. OBJETIVOS.

a. Objetivo general

Valorar la eficacia de la aplicación de una dosis única de eritropoyetina recombinante humana en pacientes con neoplasia no hematológica y anemia secundaria a uso de quimioterapia.

b. Objetivos específicos.

1. Demostrar que el uso de la EPO mejora la anemia causada por la quimioterapia.
2. Describir las comorbilidades y factores asociados más frecuentes a anemia en niños con neoplasias no hematológicas.
3. Describir los medicamentos quimioterápicos que se utilizaron con mayor frecuencia en el tratamiento de los pacientes con neoplasias no hematológicas.

VII. HIPÓTESIS

H₀₁: El uso de la EPO no mejora la anemia causada por la quimioterapia en pacientes pediátricos con neoplasias no hematológicas.

H_{i1}: El uso de la EPO mejora la anemia causada por la quimioterapia en pacientes pediátricos con neoplasias no hematológicas.

No se realiza hipótesis para el objetivo específico 2 y 3 por ser descriptivo

VIII. METODOLOGÍA.

a) Diseño del estudio

Se realiza un estudio cuasi-experimental de tipo prospectivo, longitudinal y analítico, el cual se efectuó en la unidad de oncología del hospital del niño Rodolfo Nieto Padrón.

b) Unidad de observación.

Niños con anemia y padecimientos neoplásicos no hematológicos sometidos a quimioterapia.

c) Universo de trabajo

Se incluyeron en el estudio pacientes pediátricos anémicos afectados de neoplasias no hematológicas sometidos a tratamiento con quimioterapia y que se encuentran registrados en el CENSIA.

d) Cálculo de la muestra y sistema de muestreo

Se calculo la muestra tomando en cuenta un universo de 20 niños que padecieron anemia secundaria al uso de antineoplásicos y que no presentaban neoplasias hematológicas. Nueve pacientes fallecieron antes del estudio, tres abandonaron el tratamiento y continuaron el estudio 8. Se calculo la muestra con un nivel de significancia estadística de 5% y una confiabilidad del 95% se encontró un tamaño muestral recomendado de 20 pacientes.

e) Definición y operacionalización de las variables.

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Indicador | Escala de Medición | Fuente |
|--|--|---|---|----------------------------|--------------------|
| Anemia por quimioterapia | Es la disminución de la cifras de hemoglobina en pacientes con tratamiento antineoplásico | Clasificación de la OMS de las anemias en leve, moderada y grave. | Leve (10-11.9g/dL), Moderada (8-10g/dL) o Grave (6.5-7.9g/dL) | Cuantitativa y Cualitativa | Expediente clínico |
| Factores asociados a anemias mas frecuentes | Característica personal, antecedente familiar o componente ambiental, presente en los pacientes que desarrollan anemia secundaria al tratamiento | No aplica | Presente o ausente | Cualitativa | Expediente clínico |
| Uso de eritropoyetina | Medicamento que se encarga de la estimulación de la eritropoyesis | No aplica | Dosis recomendada a partir de 450UI/kg en pacientes con anemia | Cuantitativa | Expediente Clínico |
| Medicamentos quimioterapicos | Droga capaz de inhibir el desarrollo de células neoplásicas. | No aplica | Dosis de acuerdo a peso y tipo de neoplasia | Cuantitativa | Expediente Clínico |

Variables dependientes

1. Anemia: Disminución de las cifras de hemoglobina.

Variables Independientes

1. Edad: Tiempo que ha vivido una persona
2. Sexo: Condición orgánica, masculina o femenina
3. Estatura: Medida de una persona desde los pies a la cabeza.
4. Peso: Parámetro cuantitativo imprescindible para la valoración del crecimiento, el desarrollo y el estado nutricional del individuo.
5. Hemoglobina: Representa la cantidad de esta proteína por unidad de volumen.
6. Hematocrito: Representa la proporción de eritrocitos en el total de la sangre.
7. Plaquetas: Elementos corpusculares de la sangre que contribuyen a la coagulación de la sangre.
8. Leucocitos: Glóbulos blancos de la sangre, formados por eosinófilos, basófilos, neutrófilos, linfocitos y monocitos.
9. Reticulocitos: Se refiere a la proporción porcentual de eritrocitos inmaduros.
10. Neoplasia: Multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo.
11. Quimioterapia: Tratamiento del cáncer con productos químicos.
12. Comorbilidades: Enfermedades asociadas.

f) Estrategia de trabajo clínico

Se valoró en el área de Oncología a los pacientes con neoplasias no hematológicas que se encuentran en el nadir del tratamiento con quimioterapia, se realizó biometría hemática así como pruebas de funcionamiento renal, reticulocitos y tiempos de coagulación. Se invitó a los padres de los pacientes en los que se detectó anemia y que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio, para participar en el mismo, así como se les explicó amplia y detalladamente en qué consistía el mismo; los familiares que aceptaron firmaron el consentimiento informado. Posteriormente se realizó valoración clínica, toma de signos vitales, los cuales debían ser normales. Se tomaron pruebas de funcionamiento renal y tiempos de coagulación, si se encontraban sin alteraciones se procedía a la aplicación de una dosis de eritropoyetina recombinante humana a dosis de 450UI por kilogramo de peso. A las dos semanas se realizó nuevamente la valoración clínica y bioquímica, y se procedió a ingresar los resultados en la base de datos de ACCESS elaborada para el presente estudio. De manera consecutiva se realizó el análisis estadístico de los resultados mediante el programa SPSS.

g) Criterios de inclusión

Edad entre 1 y 18 años.

Pacientes con neoplasias no hematológicas en tratamiento con quimioterapia.

Niveles de hemoglobina entre 8 y 10g/dL.

Paciente hemodinámicamente estable, sin infección agregada.

h) Criterios de exclusión

Pacientes que presenten reacción de idiosincrasia a la aplicación del fármaco.

Pacientes que abandonen el tratamiento.

Pacientes en vigilancia clínica.

i) Criterios de eliminación

Pacientes con neoplasias hematológicas.

Pacientes que no reciban tratamiento con quimioterapia.

Niveles de hemoglobina <8 g/dL.

Pacientes inestables hemodinámicamente.

Paciente con hemoglobina >10 g/dL.

Pacientes con hipertensión arterial.

Pacientes con otras enfermedades sistémicas concomitantes.

j) Métodos de recolección y base de datos

Se realizara una encuesta base de obtención de datos del expediente clínico y del paciente al ingreso del estudio y posterior a la aplicación de la eritropoyetina para establecer sus semejanzas o diferencias. Estos se vaciarán en una base de datos del sistema ACCESS y al final se vaciaron para su análisis en el sistema SPSS.

k) Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva como media, mediana y desviación estándar y gráficas para la representación de los datos. Para el análisis de la evaluación posterior a la aplicación de eritropoyetina se utilizara t de student.

l) Consideraciones éticas

La investigación se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos por la comunidad científica y la sociedad sobre todo porque el proyecto involucra a seres humanos en forma directa y la repercusión de sus resultados beneficiará a la población en general.

Se solicitó consentimiento informado firmado por el familiar responsable (ANEXO) de los pacientes que fueron candidatos al estudio ingresados a la Unidad de Oncología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”. El cuidado médico y general del paciente fue proporcionado en forma estricta y dirigido por personal médico y de enfermería especializados.

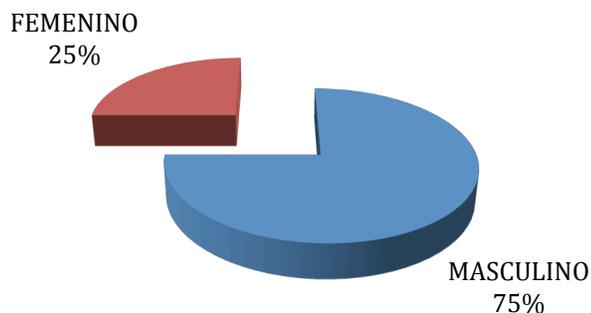
El tratamiento se basó en el diagnóstico de ingreso, cubriendo todos los cuidados y atenciones del paciente, donde se tomaron signos vitales y estudios de

laboratorio para analizarlos de acuerdo a los objetivos del estudio. Los resultados se manejarán de manera confidencial y exclusivamente con fines educativos. En este estudio se contempla lo dispuesto en las normas internacionales de ética en la investigación médica de la declaración de Helsinki 2009.

IX. RESULTADOS

Del total de los pacientes el 25% corresponde al sexo femenino (figura 1), con una media de edad de 8.8 años (106 meses). Asimismo se obtuvo la media del peso 28.52 ± 14.33 kilogramos, talla 1.28 ± 0.23 metros, (Tabla 1). Los medicamentos antineoplásicos que se emplearon mas frecuentemente en los pacientes del estudio fueron carboplatino 15%, etopósido 30%, ifosfamida 20%, ciclofosfamida 15% y vincristina 20%.

Figura 1. Sexo de los Pacientes Tratados con Eritropoyetina



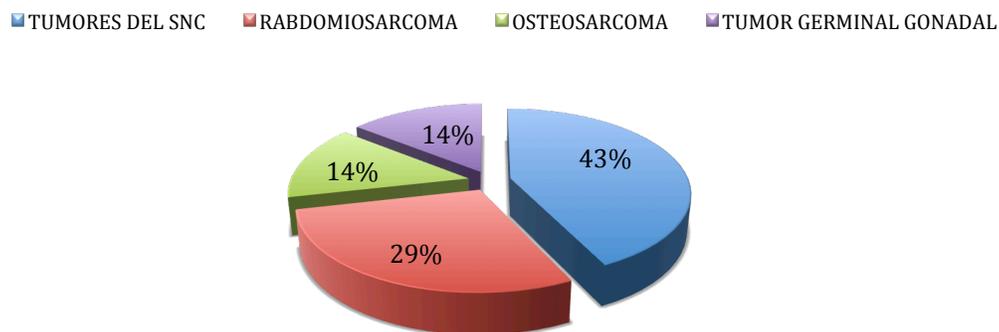
Fuente: Base de datos del servicio de oncología y registro diario de pacientes tratados con quimioterapia y eritropoyetina. HRAEN RNP 2013.

| Tabla 1. Características de los pacientes tratados con eritropoyetina | | |
|---|-------|----------|
| | NUM | DESV EST |
| Edad meses | 106 | 43.39 |
| Peso | 28.52 | 14.33 |
| Talla | 1.28 | 0.23 |

Fuente: Pacientes en quimioterapia y con anemia. Oncología HRAEN RNP 2013

Sólo uno de los pacientes presentó durante el estudio cuadro de varicela, a pesar de ello no hubo descenso significativo del nivel de hemoglobina. Los tumores sólidos más frecuentes en orden descendente fueron los del sistema nervioso central (meduloblastoma, ependimoma y astrocitoma), seguido de los rabdomiosarcomas y otros tumores frecuentes en la infancia (Figura 2). Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia previamente a la inclusión en el estudio. El 75% de los pacientes presento anemia normocitica normocromica.

Figura 2. Neoplasias más Frecuentes en el Estudio



Fuente: Base de datos del servicio de oncología de pacientes tratados con quimioterapia y eritropoyetina. HRAEN RNP 2013

Se tomaron muestras de laboratorio iniciales para elaborar el diagnóstico de anemia y se tomaron nuevamente dos semanas posteriores a la aplicación de eritropoyetina obteniéndose lo siguiente:

Hemoglobina inicial de 9 g/dL y final de 10.4 g/dL con una variación de 1.4 g/dL, asimismo hematocrito inicial de 26.46% y final de 30.94%, variación de 4.47%, los resultados de los leucocitos totales y plaquetas permanecieron relativamente constantes al igual que los tiempos de coagulación. Con respecto a la creatinina inicial y la urea permanecieron sin cambios al igual que las anteriores, (Tabla 2).

| Tabla 2. Resultados de laboratorio al diagnostico y dos semanas después de la aplicación de eritropoyetina | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------|------------------------|------------------|
| | Pruebas de laboratorio | Media | Desviación típ. | Variación |
| 1 | HEMOGLOBINA FINAL | 10.40 | 1.70 | 1.40 |
| | HEMOGLOBINA INICIAL | 9.00 | 0.33 | |
| 2 | HEMATOCRITO FINAL | 30.94 | 5.09 | 4.47 |
| | HEMATOCRITO INICIAL | 26.46 | 1.65 | |
| 3 | LEUCOCITOS TOTALES FINAL | 4,703.75 | 1,907.20 | 942.50 |
| | LEUCOCITOS TOTALES INICIAL | 3,761.25 | 2,165.74 | |
| 4 | PLAQUETAS FINAL | 190,677.25 | 113,292.71 | 40,177.25 |
| | PLAQUETAS INICIAL | 150,500.00 | 119,404.47 | |
| 5 | TIEMPO DE PROTROMBINA FINAL | 13.17 | 0.65 | -0.01 |
| | TIEMPO DE PROTROMBINA INICIAL | 13.19 | 1.07 | |
| 6 | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLAS FINAL | 39.75 | 5.75 | 3.77 |
| | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLAS INICIAL | 35.98 | 6.44 | |
| 7 | CREATININA FINAL | 0.46 | 0.18 | 0.11 |
| | CREATININA INICIAL | 0.35 | 0.25 | |
| 8 | UREA FINAL | 19.41 | 7.25 | -3.56 |
| | UREA INICIAL | 22.97 | 12.43 | |

Fuente: Base de datos del servicio de oncología de pacientes tratados con quimioterapia y eritropoyetina. HRAEN RNP 2013.

Se correlaciono la hemoglobina inicial con el similar final, encontrando diferencia significativa ($t= 2.29$; $gl= 7$; $p=0.05$). Asimismo se relaciono el hematocrito inicial con el final encontrando diferencia significativa ($t=2.65$; $gl= 7$; $p= 0.033$), (Tabla 3). También se relacionaron las cifras de leucocitos iniciales y finales, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, creatinina y urea, no encontrando en éstos diferencias significativas.

| Tabla 3. Comparación al diagnóstico y dos semanas después de la aplicación de eritropoyetina con t de student para prueba de muestras relacionadas | | | |
|---|--------|----|------------------|
| | t | gl | Sig. (bilateral) |
| Hemoglobina Final - Hemoglobina Inicial | 2.29 | 7 | .050 |
| Hematocrito final - Hematocrito inicial | 2.65 | 7 | .033 |
| Leucocitos Finales - Leucocitos iniciales | 0.81 | 7 | .445 |
| Plaquetas finales - Plaquetas iniciales | 0.90 | 7 | .400 |
| Tiempo de Protrombina final - Tiempo de Protrombina inicial | (0.02) | 7 | .982 |
| Tiempo de Tromboplastina Parcial final -Tiempo de Tromboplastina Parcial inicial | 1.24 | 7 | .253 |
| Creatinina final - Creatinina inicial | 2.19 | 7 | .065 |
| Urea final- Urea inicial | (0.68) | 7 | .517 |

Fuente: Base de datos del servicio de oncología de pacientes tratados con quimioterapia y eritropoyetina. HRAEN RNP 2013.

X. DISCUSIÓN

Se ha reportado en la literatura el beneficio que se obtiene en pacientes tratados con eritropoyetina, como el reportado por León Molinari y Cols., que mencionan después de 12 semanas de tratamiento obtuvieron un aumento de 2.5g/dL de hemoglobina ^[13,14]. A semejanza del presente estudio que se evaluó a las dos semanas de aplicación con una ganancia de 1.4 g/dL de hemoglobina. Lo anterior se debe a que el periodo de tratamiento en este ultimo fue menor.

Con respecto al sexo, en la literatura se menciona igual numero de hombres y mujeres que fueron tratados con eritropoyetina por la presencia de anemia secundaria a quimioterapia, a diferencia de la presente tesis donde el grupo masculino fue representado por el 75% de los pacientes. En el mismo artículo se mencionan al osteosarcoma, sarcoma de Ewing y rabdomiosarcoma, como los tumores sólidos más frecuentes ^[15].

En el presente estudio los tumores más frecuentes fueron los de sistema nervioso central, seguido del rabdomiosarcoma.

En algunos estudios se ha obtenido éxito con el empleo de eritropoyetina β , que posterior a la evaluación se asocia con un incremento de hemoglobina de 1.3 g/dL a la octava semana ^[16]. En el presente estudio se tuvo una mejoría de 1.4 g/dL con dosis única y se utilizó eritropoyetina recombinante humana, por lo que se infiere tiene mayor efecto en un menor periodo de tiempo.

XI. CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes con neoplasias no hematológicas se demostró la eficacia del uso de eritropoyetina, logrando una mejoría sustantiva en los niveles de hemoglobina y hematocrito.

Los tumores sólidos más frecuentes en los que se observó anemia secundaria al uso de quimioterapia fueron los de sistema nervioso central, seguido de rhabdomiosarcoma. Los medicamentos que más comúnmente se utilizaron para el tratamiento de las neoplasias fueron Etopósido, seguido de Ifosfamida y Vincristina.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2201–2216.
2. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Suppl 5): 244–247.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2293–2306.
4. Milano M, Schneider M. EPO in cancer anemia: Benefits and potential risks. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 62:119–125
5. Ruggiero A, Riccardi R. Interventions for Anemia in Pediatric Cancer Patients. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:451–454.
6. Fernández Martín JM, Villa Rubio A, Cameán Fernández, et al. Eritropoyetina: estudio de utilización en oncohematología. *Farm Hosp* 2004; 28:20-28.
7. Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1584-95.
8. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011; 6: 1251–1258.
9. Shankar AG. The role of recombinant erythropoietin in childhood cancer. *Oncologist.* 2008;13:157-66.
10. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Somerfield MR, Temin S. American society of clinical oncology/american society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2010;6:317-20.
11. Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodriguez JJ, Hilton JG, Boyd JH. Erythropoietin reduces anemia and transfusions: A randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy. *Cancer.* 1999;86:1362-7
12. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33:3-9.
13. León Molinari P, Jiménez Monteagudo M, Barona Zamora P, et al. Eritropoyetina recombinante humana en la anemia asociada al cáncer infantil: Estudio de la identificación de factores predictivos de la respuesta. *An Esp Pediatr* 1998;49:17-22.
14. Varan A, Büyükpamukçu M, Kutluk T, et al. Recombinant human erythropoietin treatment for chemotherapy-related anemia in children. *Pediatrics.* 1999;103(2):E16.
15. Kronberger M, Fischmeister G, Poetschger U, et al. Reduction in transfusion requirements with early epoetin alfa treatment in pediatric patients with solid tumors: a case-control study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(2):95-105.
16. Durmaz O, Demirkaya M, Sevinir B. Recombinant human erythropoietin β : the effect of weekly dosing on anemia, quality of life, and long-term outcomes in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(6):461-8.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

- ❖ Responsable del estudio:
Dr. José del Carmen de la Cruz Pérez.

- ❖ Directores de la tesis:
Dra. Perla Citlalli Simón Gonzalez.
Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala.

RECURSOS MATERIALES

- ❖ Físicos
 - ⌘ Expedientes clínicos
 - ⌘ Encuesta
 - ⌘ Computadoras
 - ⌘ Bases de datos electrónica
 - ⌘ Equipos de citometría de flujo
 - ⌘ Equipos de química sanguínea
 - ⌘ Equipos de tiempos de coagulación

- ❖ Financiero

- ❖ La aplicación de la eritropoyetina se llevó a cabo en el área de oncología, por parte del personal de enfermería capacitado para la aplicación de la misma.

XIV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ERITROPOYETINA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON NEOPLASIA NO HEMATOLOGICA Y ANEMIA SECUNDARIA A USO DE QUIMIOTERAPIA. | | | | | | | |
|--|------------|--------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| ACTIVIDADES | ENERO 2013 | FEBRERO 2013 | MARZO 2013 | ABRIL 2013 | MAYO 2013 | JUNIO 2013 | JULIO 2013 |
| DISEÑO DEL PROTOCOLO | | | | | | | |
| ACEPTACION DEL PROTOCOLO | | | | | | | |
| CAPTACION DE DATOS | | | | | | | |
| ANALISIS DE DATOS | | | | | | | |
| DISCUSION | | | | | | | |
| CONCLUSIONES | | | | | | | |
| PROYECTO DE TESIS | | | | | | | |
| ACEPTACION DE TESIS | | | | | | | |
| EDICION DE TESIS | | | | | | | |

ANEXOS



HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRON"
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CALIDAD.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN "ERITROPOYETINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA NO HEMATOLÓGICA Y ANEMIA SECUNDARIA A USO DE QUIMIOTERAPIA".

Villahermosa, Tabasco a ____ de _____ de 2013.

Paciente: _____
Nombre del padre/madre: _____

A usted se le está invitando a que su hijo (a) participe en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes párrafos. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

El estudio de investigación tiene como objetivo valorar la eficacia de la aplicación de una sola dosis de eritropoyetina humana en pacientes con anemia secundaria a quimioterapia y que sean portadores de neoplasia no hematológica, cuya justificación se basa en que, de manera regular la anemia en estos pacientes se trata con transfusiones sanguíneas; este estudio pretende evaluar la eficacia de la aplicación de eritropoyetina humana, para disminuir las transfusiones sanguíneas previniendo así los riesgos que estas pueden presentar.

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que se obtiene beneficio de la aplicación de la eritropoyetina comparado con la transfusión sanguínea, además de que este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizará a su hijo (a) una historia clínica detallada, así como una exploración física completa, que incluye toma de signos vitales y somatometría, se realizara toma de muestras sanguíneas para estudios de laboratorio así como la aplicación de eritropoyetina por vía subcutánea, la cual podría ocasionar molestias o dolor secundario a la punción.

Este estudio consta de las siguientes fases: La primera implica la toma de muestras sanguíneas previas al inicio del estudio. Posterior a la toma de sangre, se puede presentar dolor o se puede llegar a formar una equimosis o morete.

La segunda parte del estudio consiste en aplicar una dosis de eritropoyetina por vía subcutánea de acuerdo al peso del niño, cuya aplicación puede ocasionar dolor e irritación en el sitio de inyección, así como riesgo de neutropenia, elevaciones de la presión arterial, dolor torácico, convulsiones, insomnio, urticaria, prurito, dificultad para respirar, cuyos efectos secundarios en niños son raros.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRON"
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CALIDAD.**



En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

Yo, Sr(a). _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio son estrictamente confidenciales y pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona o la de mi hijo (a), por lo que acepto participar en este estudio.

Nombre del Paciente

Nombre y Firma del Padre/Madre

Nombre y Firma Testigo 1

Nombre y Firma Testigo 2

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Aclaraciones

1. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
2. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
3. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
4. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
5. No recibirá pago por su participación.
6. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
7. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

INGRESO --PRIMERA HOJA--

Panel de navegación

| | | | |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|--|
| EXPEDIENTE | | NEUTROFILOS | |
| FECHA INGRESO | | LINFOCITOS | |
| NOMBRE | | EOSINOFILOS | |
| EDAD MESES | | BASOFILOS | |
| SEXO | | BANDAS | |
| PESO EN KG | | PLAQUETAS | |
| TALLA EN METROS | | MONOCITOS | |
| DIAGNOSTICO | | VCM | |
| COMORBILIDADES | <input type="checkbox"/> | HCM | |
| CUAL COMORBILIDAD | | CHCM | |
| CISPLATINO | <input type="checkbox"/> | DIAGNOSTICO DE ANEMIA | |
| ETOPOSIDO | <input type="checkbox"/> | TP | |
| CARBOPLATINO | <input type="checkbox"/> | INR | |
| IFOSFAMIDA | <input type="checkbox"/> | TPT | |
| CICLOFOSFAMIDA | <input type="checkbox"/> | CREATININA | |
| VINCISTINA | <input type="checkbox"/> | UREA | |
| L ASPARGINASA | <input type="checkbox"/> | BUN | |
| HEMOGLOBINA1 | | | |
| HEMATOCRITO | | | |
| RETICULOCITOS | | | |
| LEUCOCITOS TOTALES | | | |

